



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Implementació i resultats d'un programa d'optimització d'ús d'antimicrobians (PROA) pediàtric a un hospital infantil de tercer nivell

Sílvia Simó Nebot



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

TESI DOCTORAL

Implementació i resultats d'un programa d'optimització d'ús d'antimicrobians (PROA) pediàtric a un hospital infantil de tercer nivell

SÍLVIA SIMÓ NEBOT



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

2021

TESI DOCTORAL

Implementació i resultats d'un programa
d'optimització d'ús d'antimicrobians (PROA)
pediàtric a un hospital infantil de tercer nivell

Sílvia Simó Nebot



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

2021

Implementació i resultats d'un programa d'optimització d'ús d'antimicrobians (PROA) pediàtric a un hospital infantil de tercer nivell

Memòria presentada per

Sílvia Simó Nebot

Per tal d'optar al títol de Doctora en Medicina

Treball realitzat sota la direcció del **Dr. Antoni Noguera i Julian** i de la
Dra. Clàudia Fortuny Guasch de la Unitat d'Infeccions de l'Hospital
Sant Joan de Déu (Universitat de Barcelona)

Programa de doctorat de Medicina i Recerca Translacional

Línia de recerca: Fisiopatologia de les malalties pediàtriques

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Barcelona, abril de 2021

La tesi presentada a continuació és original i no conté cap plagi. Durant la seva redacció i desenvolupament la doctoranda ha complert els codis ètics i de bones pràctiques.

La doctoranda, *Sílvia Simó Nebot*



El director i la directora de la tesi,

Dr. Antoni Noguera Julian

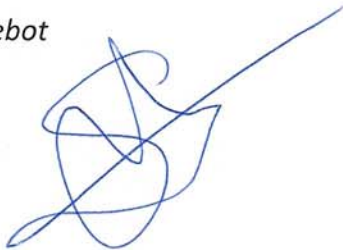


Dra. Clàudia Fortuny Guasch



Tinc coneixement i consento que la present tesi serà sotmesa a la comprovació de la seva originalitat.

La doctoranda, *Sílvia Simó Nebot*



AGRAÏMENTS

Vull donar les gràcies al Ton, per la feina dipositada en aquesta Tesi. Per la paciència, la constància i els ànims. Per ser exigent i positiu a parts iguals, i fer-ho tot més fàcil. Gràcies per ser un gran director de tesi, mentor i company de feina.

A la Clàudia, per ser una cap capaç de deixar-se la pell per a qualsevol del seu equip i no tenir mai un “no” per a resposta. Gràcies per la confiança, la formació i tantes oportunitats. Gràcies per ser un exemple de vocació per la pediatria i per les malalties infeccioses.

A l'Eneritz, per crear i fer créixer el programa PROA-SJD. Per ser un exemple de treball, tenacitat i ganes de millorar. Gràcies per obrir portes i per ser, a la pràctica, la meva tercera directora de Tesi.

A la resta de l'equip PROA: a la María, per tenir sempre un somriure a la cara i estar sempre disposada a ajudar i a escoltar. A la Goretti, per ser amiga i mentora des de la residència, empàtica i treballadora. Al Manuel, per ser un gran suport, discret, divertit i gran company de feina. També a la Iolanda i a la Mireia, per aportar la seva experiència i donar suport al PROA-SJD a nivell institucional.

Gràcies a la resta de companys de l'equip d'infeccions: Vicky, Anna, Tere i Miguel, per fer el dia a dia més fàcil, compartir ciència però també rialles. Gràcies a la Mamen i a l'equip de Microbiologia Molecular, per confiar en mi com a candidata per al Contracte Rio Hortega, ha estat una gran oportunitat.

A la resta d'autors dels articles d'aquesta Tesi, en especial al Ricard, al Daniel O. i al Daniel C. Sense ells no podríem haver fet visible tota la feina que hi ha darrere d'aquest programa.

Gràcies als pacients, per fer-me aprendre dels errors, ser el motiu de la meua vocació i de voler millorar cada dia.

Vull donar les gràcies, també, als meus pares pel seu suport però, sobretot, per la formació, l'educació i els valors transmesos. Gràcies per deixar-me fer mil coses alhora sense desencoratjar-me. Gràcies per creure que puc aconseguir allò que em proposo i per deixar-me ser.

A la meua germana Marta, la millor germana que es pot demanar, referent com a persona i com a pediatra. Gràcies per acompanyar-me en tot i sempre. També al meu germà Carles, per les rialles i per ser-hi sempre, a vegades sense necessitat de veure'ns ni de parlar. I a la resta de la família i amics per formar part de la meua vida i del meu aprenentatge.

Gràcies als Castellans de Sants, per cedir-me la fotografia de la portada, per ser una segona família, per fer-me gaudir del sentiment de barri i de construir fites impensables.

Gràcies a les meves petites, Etna i Juno, per omplir-me d'alegria i posar les coses al seu lloc. Gràcies per fer-me sentir un amor tan profund que a vegades espanta, per la paciència i per les hores de joc robades.

Finalment gràcies a tu, Roger, per l'ajut amb la portada, gràfics i maquetació però, per damunt de tot, per l'amor incondicional, la sinceritat i el suport. Gràcies per ser el millor pare i el millor company de viatge que podria tenir, exigent, intel·ligent i amb qui no puc avorrir-me mai. Gràcies per valorar-me i creure que puc ser-ho tot. T'estimo.

ÍNDEX

AGRAÏMENTS	7
ÍNDEX	13
ÍNDEX DE FIGURES	17
ÍNDEX DE TAULES.....	21
ABREVIATURES	25
INTRODUCCIÓ	29
1. Ús d'antibiòtics en la pediatria	31
2. L'augment de resistències antimicrobianes	35
3. Els plans internacionals i nacionals per a la reducció de resistències antimicrobianes	41
4. Els programes d'optimització de l'ús d'antimicrobians	44
4.1. Tipus d'intervencions i de programes PROA	44
4.1.1. Els programes PROA en pacients hospitalitzats	45
4.1.2. Els programes PROA en pacients no hospitalitzats	52
4.2. Els programes PROA pediàtrics	54
4.3. La implementació dels programes PROA als hospitals	57
5. Els indicadors dels PROA	61
5.1. Indicadors d'estructura	61
5.2. Indicadors de procés	62
5.2.1. Els indicadors d'ús i consum d'antimicrobians.....	62
5.2.2. Els indicadors de qualitat de prescripcions	62
5.3. Indicadors de resultat.....	63
5.3.1. Els indicadors clínics	63
5.3.2. Els indicadors microbiològics.....	63
5.3.3. Altres indicadors de resultat	64
6. PROA en situacions especials	66
6.1. PROA en països de mitjana i baixa renda	66
6.2. PROA i brots epidèmics	66
7. Recerca, estandardització i xarxes de programes PROA pediàtrics	70
JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESI.....	73
OBJECTIUS.....	77
Objectiu general	79
Objectius específics	79
METODOLOGIA I RESULTATS.....	81
1 Primer article	85
Benefits of a Pediatric Antimicrobial Stewardship Program in Antimicrobial Use and Quality of Prescriptions in a Referral Children's Hospital	
Resum del primer article.....	99

2 Segon article	101
Effects of a Paediatric Antimicrobial Stewardship Program on Antimicrobial Use and Quality of Prescriptions in Patients with Appendix-Related Intraabdominal Infections	
Resum del segon article	125
3 Tercer article	127
Impact and quality of antimicrobial use in a referral pediatric intensive care unit	
Resum del tercer article	149
DISCUSSIÓ	151
1. Els programes PROA pediàtrics als hospitals	153
1.1. Primeres experiències de PROA pediàtrics	154
1.2. Implementació dels programes PROA	155
1.3. Tipus d'intervencions PROA	158
1.4. Indicadors dels programes PROA	161
1.4.1. Indicadors d'ús d'antimicrobians	163
1.4.2. Indicadors clínics i de qualitat de les prescripcions	170
1.4.3. Indicadors microbiològics i altres indicadors complementaris	173
1.4.4. Indicadors de seguretat	176
1.5. Anàlisi dels resultats dels PROA	176
2. Poblacions diana particulars dels PROA pediàtrics	178
3. Limitacions de la recerca	181
4. Futur dels PROA pediàtrics	186
CONCLUSIONS	187
BIBLIOGRAFIA	191
ANNEXES	211
1 Primer annex: carta a l'editor	213
In reply to: "Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: A proposal for antibiotic consumption measurement in children"	
2 Segon annex: carta a l'editor	217
Pediatric antimicrobial stewardship in the COVID-19 outbreak	

Índex de figures

Figura 1. Pàgina 33

Consum d'antimicrobians d'ús sistèmic a la comunitat en països de la Unió Europea i de l'Espai Econòmic Europeu, l'any 2019 (expressat en dosis diàries definides o DDD per cada 1.000 habitants i dia). Adaptada d'ECDC. *Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report 2019*. Stockholm: ECDC; 2020. (ECDC 2020).

Figura 2. Pàgina 35

Iconografia sobre les vies de disseminació de les RAM, desenvolupada per l'ECDC per donar suport a les campanyes nacionals sobre l'ús prudent d'antibiòtics. Adaptada d'ECDC. *How does antibiotic resistance spread?* Stockholm: ECDC; 2014. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antibiotic-resistance-how-does-antibiotic-resistance-spread>.

Figura 3. Pàgina 38

Morts atribuïbles a les RAM (AMR a la figura) i la seva projecció estimada per any. Adaptada d'O'Neill J. *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations*. The review on antimicrobial resistance. 2016. (O'Neil 2016).

Figura 4. Pàgina 42

Iconografia divulgativa adaptada del *Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos* (PRAN). Disponible a: <https://es-la.facebook.com/PRANgob/photos/>

Figura 5. Pàgina 50

Iconografia (dins d'una sèrie de diverses imatges) adaptada de la campanya de sensibilització i bon ús dels antimicrobians per als professionals sanitaris prescriptors del programa PROA de l'Hospital La Paz (Madrid) i cedida al *Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos* (PRAN). Disponible a: <https://resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/control/programas-de-optimizacion-de-uso-de-los-antibioticos-proa/campana-proa-hospital-la-paz#Descargar>.

Figura 6. Pàgina 67

Iconografia sobre l'ús d'un model de test ràpid per a la detecció del virus Influenza A i B en una mostra respiratòria (Ito 2018).

Figura 7. Pàgina 69

Ús d'azitromicina i ceftriaxona en el període previ i durant la pandèmia per la COVID-19 entre els centres d'Estats Units d'Amèrica que reporten les seves dades a la Xarxa Nacional de Seguretat Sanitària del *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) (disponible a: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/current.html>).

Figura 8. Pàgina 155

Xifra absoluta d'hospitals pediàtrics de tercer nivell als països europeus entre 2016 i 2020, i quants d'aquests disposen de programes PROA reconeguts. Adaptada de Kopsidas *et al.* (Kopsidas 2020).

Figura 9. Pàgina 161

Iconografia de la campanya per al bon ús d'antimicrobians duta a terme pel programa PROA-SJD a l'Hospital SJD l'any 2018.

Índex de taules

Taula 1. Pàgina 55

Característiques de la profilaxi antibiòtica perioperatòria (PAP) durant el període preintervenció i els consecutius períodes postintervenció d'un programa PROA dirigit a millorar aquestes prescripcions en un centre maternoinfantil italià (Donà 2019).

Taula 2. Pàgina 162

Indicadors recomanats pel panell STEWARDS (Structured Taskforce of Experts Working at Reliable Standards for Stewardship) per tal d'avaluar l'impacte de les intervencions PROA en el pacient (Moehring 2017).

Taula 3. Pàgina 166

Principals indicadors d'ús d'antimicrobians i de temps en risc del pacient utilitzats a les publicacions sobre PROA (adaptada de Brotherton et al. i Grau et al. (*Brotherton 2018, Grau 2013*)).

Abreviatures

AWaRe:	<i>Access, Watch, Reserve</i>
ECDC:	<i>European Centre for Disease prevention and Control</i>
ARPEC:	<i>Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children</i>
CAR-T:	Teràpia de cèl·lules T amb receptors quimèrics d'antígens
CDC:	<i>Centers for Disease Control and prevention</i>
DDD:	Dosis diàries definides
DOT:	<i>Days of therapy</i>
DP:	<i>Days present</i>
IDSA:	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
LOS:	<i>Lenght-of-stay</i>
LOT:	<i>Lenght-of-therapy</i>
OMS:	Organització Mundial de la Salut
PAP:	Profilaxi antibiòtica perioperatòria
PD:	<i>Patient days</i>
PK/PD:	Farmacocinètiques i farmacodinàmiques
PPS:	<i>Point Prevalence Survey</i>
PRAN:	<i>Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos</i>
PROA:	Programa d'optimització de l'ús d'antimicrobians
RAM:	Resistències antimicrobianes
RPPF:	Revisió postprescripció amb feedback
SARM:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistent a la meticil·lina
SEIP:	<i>Sociedad Española de Infectología Pediátrica</i>
SHEA:	<i>Society for Healthcare Epidemiology of America</i>
SJD:	Sant Joan de Déu
STEWARDS:	<i>Structured Taskforce of Experts Working at Reliable Standards for Stewardship</i>
TD:	Tesi doctoral
UCI:	Unitat de cures intensives
UCIN:	Unitat de cures intensives neonatal
UCIP:	Unitat de cures intensives pediàtrica
UE:	Unió Europea
VINCat:	Vigilància de les Infeccions Nosocomials als Hospitals de Catalunya

INTRODUCCIÓ

1. Ús d'antibiòtics en la pediatria

Els antimicrobians són una de les formes més exitoses de quimioteràpia en la història de la medicina. És àmpliament conegut que es tracta de fàrmacs que han salvat milions de vides i que han tingut una importància cabdal en el control de les malalties infeccioses, les quals han estat la principal causa de morbiditat i mortalitat durant la major part de l'existència humana (*Aminov 2010*). Es tracta d'un grup de fàrmacs ampli i complex. Des del seu descobriment fa més de 70 anys, han permès el desenvolupament d'avenços mèdics molt importants (per exemple, trasplantaments d'òrgans, intervencions quirúrgiques complexes, tractaments immunosupressors, etc.) i han contribuït a augmentar la supervivència de forma significativa, també entre la població pediàtrica (*Adedeji 2016*). A més del seu impacte directe en la morbiditat i la mortalitat dels pacients, presenten la particularitat de tenir importants efectes ecològics, de manera que la seva administració pot afavorir l'aparició i la creació de resistències en els microorganismes. Tant és així que es tracta de fàrmacs amb efecte no només sobre el pacient que els rep, sinó també amb un efecte potencial sobre tota la població a través dels seus efectes en la microbiota dels humans i dels animals, i en el medi ambient (*Iizumi 2017*).

L'accés i l'ús dels antibiòtics és molt heterogeni a tot el món. Mentre que es disposa de força informació sobre l'ús d'antibiòtics en adults i nens de països amb una renda elevada, aquesta informació en països de mitjana i baixa renda és molt més escassa i de pitjor qualitat (*Fink 2020*), fet que fa difícil poder tenir una visió global acurada de l'ús d'antimicrobians al món, especialment en els nens. En l'estudi publicat el 2019, el grup de treball de l'OMS anomenat *Access, Watch, Reserve (AWaRe)*

antibiotic group fa una estimació del consum d'antibiòtics orals de formulació pediàtrica entre la població de 70 països de mitjana i baixa renda l'any 2015, a partir de les dades de vendes. Els autors de l'informe conclouen que hi ha una gran heterogeneïtat en l'ús d'antibiòtics en aquests països, amb una elevada taxa de prescripció entre els nens. Al mateix temps, s'assumeix que sovint es tracta de prescripcions inadequades, en part degut a diferències en l'accés a alguns fàrmacs com per, exemple, l'amoxicil·lina ([Hsia 2019](#)).

Segons l'informe anual elaborat per l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) ([ECDC 2020](#)), l'any 2019 Espanya es situava en el cinquè lloc (després de Grècia, Xipre, Romania i França) en el rànquing de consum hospitalari i comunitari d'antimicrobians, entre els països de la Unió Europea dels quals hi ha dades, amb una xifra mitjana de 24,7 dosis diàries definides (DDD) per cada 1.000 habitants i dia ([ECDC 2020](#)), una xifra que és força més baixa a Catalunya (14,7 DDD per cada 1.000 habitants i dia) ([PRAN 2019](#)).

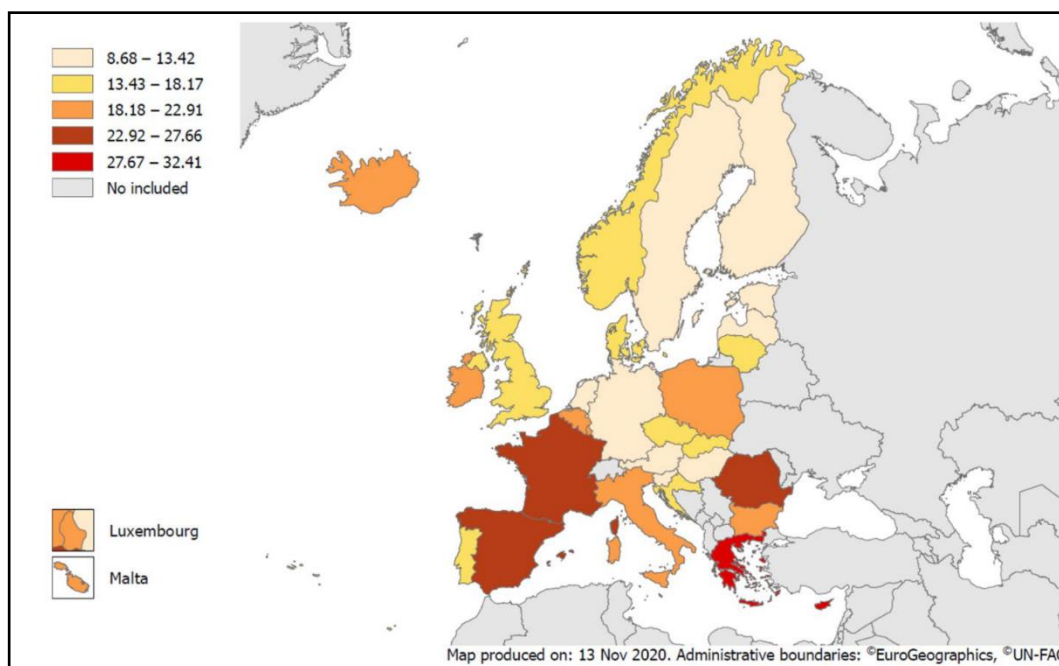


Figura 1: Consum d'antimicrobians d'ús sistèmic a la comunitat en països de la Unió Europea i de l'Espai Econòmic Europeu, l'any 2019 (expressat en dosis diàries definides o DDD per cada 1.000 habitants i dia). Adaptada d'ECDC. *Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report 2019*. Stockholm: ECDC; 2020. (ECDC 2020).

A això s'afegeix el fet que els antimicrobians es troben entre els medicaments més prescrits en la pediatria (*Amadeo 2010, Brett 2013, Smith 2018*), en una població especialment exposada a aquests fàrmacs. Donades les característiques especials de la població pediàtrica, la majoria de les prescripcions es fan de forma empírica (*Bielicki 2015*). És sabut que un nen sa en edat preescolar i en els primers anys de l'escolarització obligatòria pot patir entre 6 i 8 infeccions respiratòries de les vies altes, fins a 6 otitis mitjanes agudes i 2 gastroenteritis agudes cada any, i que la majoria d'aquests processos són d'etiologia vírica (*Ruiz-Contreras 2010*). En un estudi publicat l'any 2014 per *Kronman et al.* a *Pediatrics*, s'estimava que només un 27,4% de les infeccions respiratòries agudes (otitis aguda, sinusitis, bronquitis, faringitis i infecció respiratòria de les vies altes) diagnosticades a la població pediàtrica dels Estats Units d'Amèrica estan causades per bacteris i, per tant, requereixen tractament antibiòtic (*Kronman 2014*). Tot

i així, l'habitual falta d'un diagnòstic etiològic confirmat, la falta de disponibilitat d'algunes presentacions farmacèutiques en suspensió oral que millorin el compliment terapèutic, l'elevada pressió a la qual es veuen sotmesos els professionals i el seguiment variable de les guies terapèutiques, fan que en moltes ocasions els menors acabin rebent més antibiòtics dels estrictament necessaris (*Kronman 2014, Balaguer 2018, Bielicki 2015*).

L'ús excessiu i el mal ús dels antimicrobians té importants efectes secundaris: augmenten els efectes adversos relacionats amb el seu ús, incloent l'aparició i la propagació de resistències antimicrobianes (RAM), i fins i tot poden donar lloc a una major morbiditat i mortalitat (*Hersh 2015, Smith 2018*).

2. L'augment de resistències antimicrobianes

L'increment en les taxes de RAM és un complex problema de salut pública global generat per molts factors interconnectats (Smith 2002).

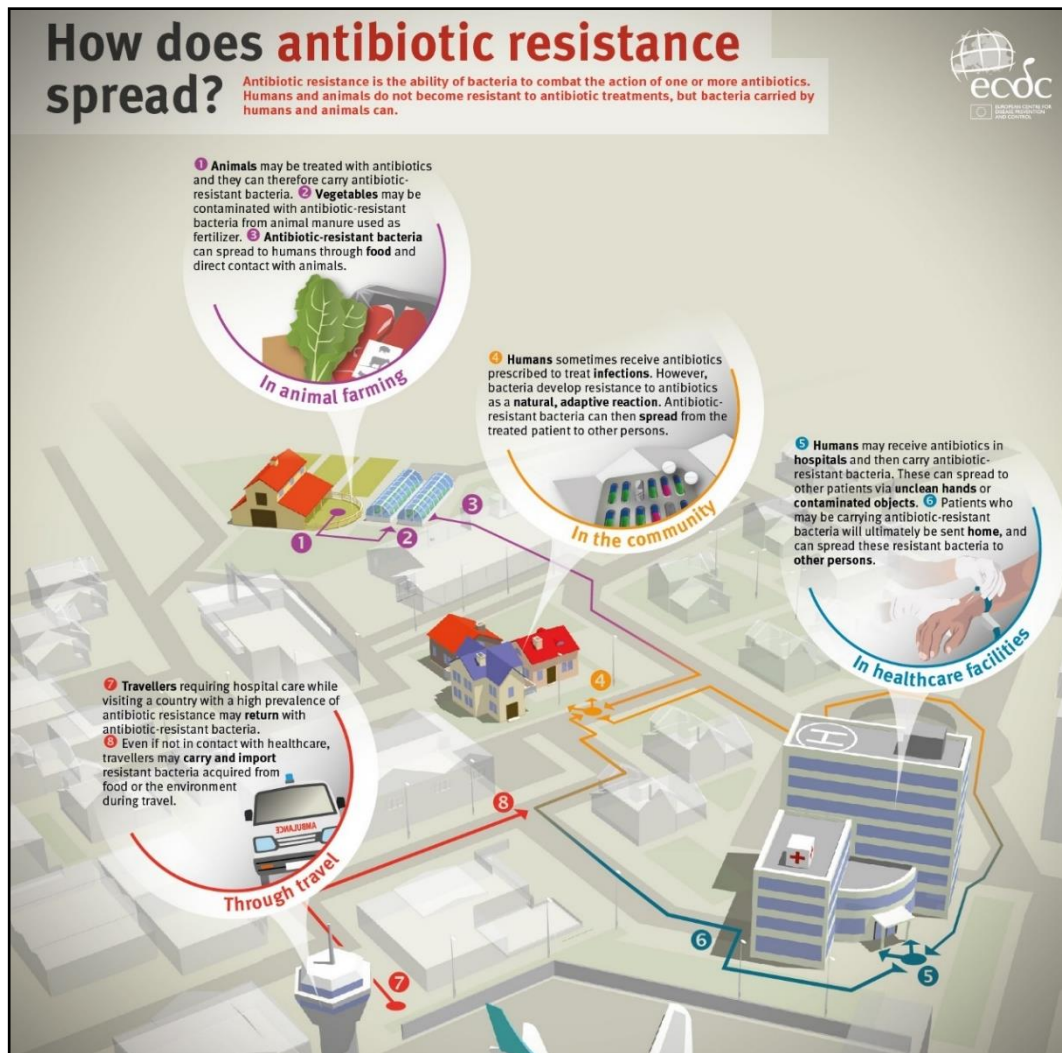


Figura 2: Iconografia sobre les vies de disseminació de les RAM, desenvolupada per l'ECDC per donar suport a les campanyes nacionals sobre l'ús prudent d'antibiòtics. Adaptada d'ECDC. *How does antibiotic resistance spread?* Stockholm: ECDC; 2014. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antibiotic-resistance-how-does-antibiotic-resistance-spread>.

Les poblacions microbianes contenen de forma natural individus resistents, una circumstància que és independent de l'ús o no d'antimicrobians. Els antimicrobians actuen seleccionant aquestes poblacions naturals, o bé aquestes poden esdevenir resistents mitjançant l'adquisició de gens de resistència. En aquest sentit, la selecció i la disseminació de microorganismes resistents és una conseqüència, gairebé ineludible, de l'ús dels antimicrobians tant en humans com en animals (*Martínez-Martínez 2010*). A més, molts microorganismes clínicament rellevants presenten una expressió simultània, fins i tot coordinada, de múltiples mecanismes de resistència (genètics o bioquímics), tant naturals com adquirits (*Livermore 2007*).

Existeixen diversos sistemes de classificació de les resistències antimicrobianes. Un d'ells les diferencia en un mínim de 6 mecanismes bàsics utilitzats pels bacteris per tal d'eludir l'efecte del fàrmac antimicrobià (*Long 2018*):

- Inactivació enzimàtica.
- Alteració del lloc d'unió antimicrobiana.
- Efluxió activa.
- Alteracions de la permeabilitat de la membrana per evitar l'entrada d'antimicrobians.
- Alteració de les vies enzimàtiques per a què l'enzim diana ja no sigui essencial per a la supervivència del microorganisme.
- Superproducció de proteïnes o elements diana dels antimicrobians.

A més, el creixement lent observat en determinades subcolònies variants o en organismes que creixen en biofilms també poden contribuir a la resistència *in vivo* a diferents agents antiinfecciosos.

Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS), la disminució de la inversió farmacèutica i la falta d'innovació en el desenvolupament de nous antibiòtics estan soscavant els esforços per combatre les infeccions farmacoresistents. El període entre els anys cinquanta i setanta del segle XX va ser l'època daurada del descobriment de noves classes d'antibiòtics. Amb la posterior disminució de la taxa de descobriment de nous compostos, l'enfocament principal del desenvolupament de nous fàrmacs per combatre la resistència emergent i reemergent dels patògens als antibiòtics ha estat la modificació dels antibiòtics prèviament existents (*Jackson 2018*). Dos informes del 2017 elaborats per la mateixa OMS (*Antibacterial agents in clinical development - an analysis of the antibacterial clinical development pipeline* i *Antibacterial agents in preclinical development*) posen de manifest que hi ha ben pocs agents antibiòtics en vies de desenvolupament. Els 60 productes en desenvolupament (50 antibiòtics i 10 biològics) aporten pocs beneficis respecte als tractaments existents i ben pocs estan concebuts específicament per lluitar contra els bacteris resistents que representen una amenaça més gran, els bacteris gramnegatius (*WHO 2017*).

En l'àmbit sanitari, és evident que la principal conseqüència de l'increment de RAM és la implicació en la morbiditat i mortalitat dels pacients que pateixen infeccions per causa d'aquests microorganismes resistents. S'estima que al voltant de 33.000 persones moren cada any a Europa per infeccions causades per microorganismes resistents (*Cassini 2019*). Diversos estudis han demostrat un augment de la morbimortalitat dels pacients amb infeccions greus que reben un tractament empíric inadequat durant les primeres hores, i que el risc d'aquesta situació augmenta de forma paral·lela a les taxes de resistència de l'entorn sanitari en qüestió (*Peralta 2007*).

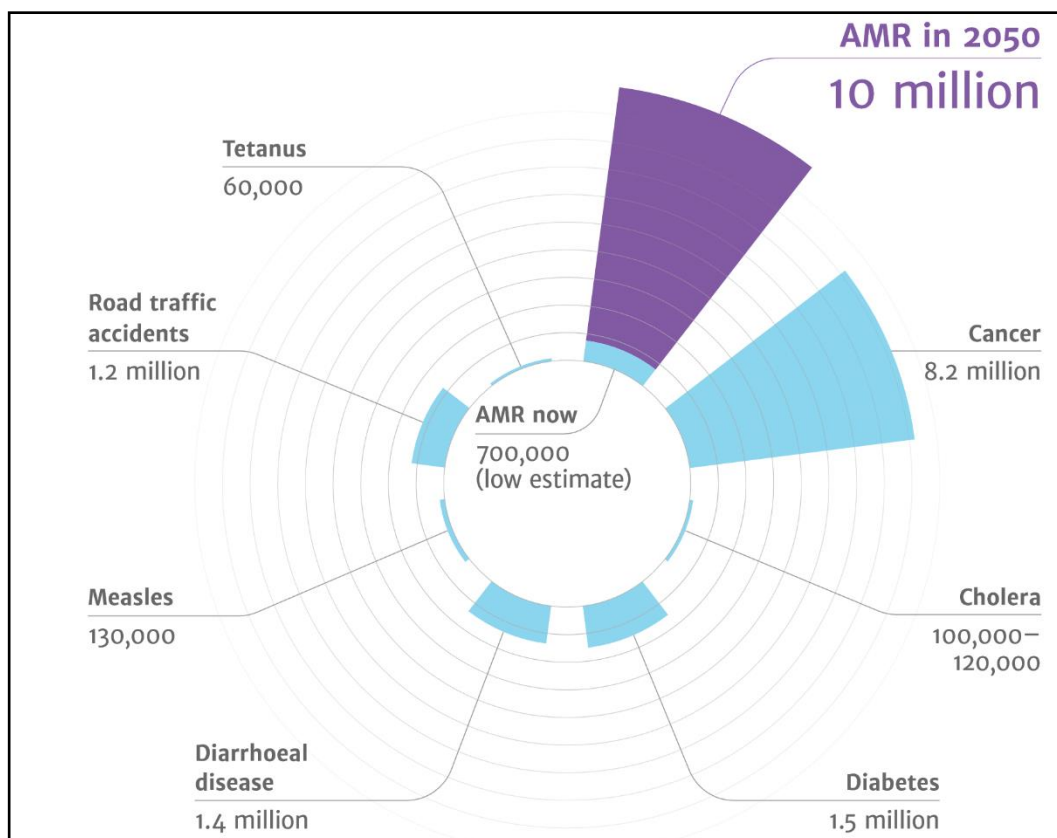


Figura 3. Morts atribuïbles a les RAM (AMR a la figura) i la seva projecció estimada per any. Adaptada d'O'Neill J. *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance.* 2016. (O'Neil 2016).

A més, un factor que no es pot oblidar i que ha portat moltes institucions i governs a decidir-se a prendre mesures és l'impacte econòmic de les RAM. Aquest impacte es centra especialment en l'elevat cost hospitalari derivat de les infeccions causades per bacteris resistents i l'efecte econòmic perjudicial de la resistència bacteriana fora de l'entorn sanitari (Pulcini 2014). Aquest cost s'ha estimat en uns 1.500 milions d'euros anuals a la Unió Europea (UE) (O'Neill 2016).

Fins a finals del segle XX, els principals problemes de RAM a Espanya es relacionaven amb bacteris grampositius, especialment l'*Staphylococcus aureus* resistent a la meticil·lina (SARM) en l'àmbit intrahospitalari i l'*Streptococcus pneumoniae* resistent a les penicil·lines i als macròlids en l'àmbit comunitari. Aquests problemes persisteixen,

amb una prevalença al voltant del 20-25% en el cas d'ambdós patògens. Altres bacteris grampositius com l'*Enterococcus spp.* resistent als glicopèptids han guanyat protagonisme en els darrers temps però, sens dubte, la major amenaça en el nostre entorn avui en dia està determinada pels bacteris gramnegatius. Aquest grup de microorganismes són capaços d'acumular resistències per a tots (panresistència) o gairebé tots (resistència extensa) els antibiòtics disponibles especialment en el cas dels enterobacteris *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* (AEMPS 2015).

Un exemple paradigmàtic d'aquest problema és l'increment progressiu global de les taxes d'enterobacteris productors de carbapenemes, essencialment les espècies *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* i *Escherichia coli*. Es tracta de bacteris amb un elevat potencial per causar infeccions greus en humans a múltiples localitzacions (infeccions del tracte urinari, pneumònies associades a la ventilació mecànica, bacterièmies, sèpsia, etc.), i especialment en individus susceptibles. La distribució és heterogènia en tot el territori. A Europa, per exemple, les infeccions per enterobacteris productors de carbapenemes són endèmiques en països com Itàlia o Grècia i, en canvi, tenen lloc de forma excepcional als països nòrdics. A Espanya, l'any 2019, fins a un 1,6% dels aïllaments en mostres invasives d'*Escherichia coli* i un 4,4% dels de *Klebsiella pneumoniae* eren resistents als carbapenems (ECDC 2020). A més, existeixen factors de risc addicionals tals com la immunosupressió primària o secundària, les edats extremes, l'ingrés a una unitat de cures intensives, la ventilació mecànica, el trasplantament d'òrgans sòlids o hematopoètics, o les estades hospitalàries prolongades. L'ús previ d'antibiòtics és també un clar factor de risc per patir una infecció per aquests i d'altres microorganismes multiresistents (Eichenberger 2019). En el cas de la població

pediàtrica, les taxes d'infeccions causades per enterobacteris productors de carbapenemes també han augmentat (*Chiotos 2020*), i en ocasions són causants de brots intrahospitalaris. A la dificultat intrínseca de tractar aquestes infeccions s'afegeix el fet de que l'arsenal terapèutic per a la població pediàtrica és molt limitat, en tant que moltes de les noves molècules dissenyades per al tractament de microorganismes multiresistents no disposen d'aprovació per al seu ús en la població infantil (*Chiotos 2020*).

3. Els plans internacionals i nacionals per a la reducció de resistències antimicrobianes

Els països i les organitzacions governamentals intenten donar resposta al problema de les RAM amb el desenvolupament de plans d'acció coordinats (*Barlam 2016, Mendelson 2015*).

L'any 2001, l'OMS manifesta en el seu *Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance (WHO 2001)* la creixent preocupació d'institucions científiques, sanitàries i polítiques per la pèrdua de susceptibilitat dels microorganismes als antimicrobians, i ja parla de la importància de millorar l'ús d'aquest grup de fàrmacs i de la necessitat de dedicar temps i recursos a aquest problema. També es refereix al potencial cost de la implementació d'aquestes mesures, que s'estima inferior al potencial cost futur de la disseminació de les RAM. El 2015 publica el document *Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance (WHO 1 2015)*, en el qual, malgrat els anys transcorreguts, descriu un baix grau de consciència global sobre la rellevància de les RAM, i insisteix en la necessitat de fer front al repte que suposen.

La mateixa OMS i les Nacions Unides van identificar, a l'Assemblea General del 2016, el desenvolupament de programes nacionals dissenyats per reduir les RAM com a instruments clau per afrontar aquest repte (*WHO 2 2015*). El Consell de la Unió Europea, el Parlament Europeu, la Comissió Europea i les seves diverses Agències (Agència Europea del Medicament, ECDC, *Heads of Medicines Agencies* i l'Autoritat Europea de Seguretat Alimentària) han identificat igualment la necessitat d'establir una estratègia europea comuna per valorar i afrontar el problema del desenvolupament de les RAM.

Això s'ha posat de manifest en diferents documents oficials, com la Resolució del Parlament Europeu del 9 de maig de 2011, la Comunicació de la Comissió Europea del 17 de novembre de 2011 on s'estableix un Pla d'Acció sobre la Resistència als Antibiòtics, o les Conclusions del Consell de la Unió Europea del 29 de maig de 2012 sobre l'impacte de la resistència als antibiòtics i com s'ha d'abordar conjuntament des de la salut humana i dels animals (AEMPS 2015). En aquest context, l'any 2014 el govern espanyol aprova el *Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos* (PRAN), l'última actualització del qual va ser publicada el 2019, que delimita les estratègies a seguir per als anys 2019-2021 (AEMPS 2019). Des de l'inici d'aquest pla, les estratègies principals en la lluita contra les RAM en la salut humana han estat el desenvolupament de noves molècules, la prevenció i control d'infeccions, i els programes d'optimització de l'ús d'antimicrobians (PROA).



Figura 4. Iconografía divulgativa adaptada del *Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos* (PRAN). Disponible a: <https://es-la.facebook.com/PRANgov/photos/>

A Catalunya, el Departament de Salut ha promogut diverses campanyes de sensibilització sobre l'ús correcte dels antibiòtics i estableix la creació dels programes PROA com a objectiu prioritari per als hospitals catalans (*Servei Català de la Salut 2017*). Això es vehicula a través del Programa de Vigilància de les Infeccions Nosocomials als Hospitals de Catalunya (VINCat) creat l'any 2006, que ajuda a promoure l'ús racional i prudent d'antibiòtics. El 2015 es van publicar els resultats d'una enquesta sobre la situació dels programes PROA als hospitals catalans (*Oliva 2015*), segons la qual el 52% dels hospitals tenien implementat un programa PROA. En aquest informe es destaca la necessitat de destinar més recursos humans a aquests programes, així com de disposar d'eines informàtiques d'ajuda a la prescripció i d'indicadors de seguretat adequats, i de realitzar més activitats formatives als prescriptors i la població. En els darrers anys, la implantació de programes PROA als centres ha atret molt més l'atenció per part del Departament de Salut. A més, l'any 2020 es formalitza la creació del grup VINcat PROA Pediatria, integrat dins del grup VINcat PROA, i es comencen a crear grups PROA territorials en l'àmbit català, vehiculant així la coordinació dels centres d'atenció primària i els hospitals, i fent visible la necessitat de traslladar estratègies PROA a tots els àmbits assistencials.

4. Els programes d'optimització de l'ús d'antimicrobians

Els PROA són programes d'intervenció dissenyats per millorar l'ús adequat dels antimicrobians mitjançant la promoció d'una selecció, dosificació, durada i via d'administració òptimes dels fàrmacs antiinfecciosos. Els objectius principals d'aquests programes són: (1) millorar els resultats clínics dels pacients amb infeccions, (2) minimitzar els efectes adversos associats a la utilització dels antimicrobians i (3) garantir l'administració de tractaments cost-eficaços (*Rodríguez-Baño 2012, Van Schooneveld 2011, Barlam 2016, Newland 2010*).

La literatura recull múltiples intervencions i estratègies PROA, la majoria de les quals han demostrat millorar l'ús dels antimicrobians en els diferents entorns sanitaris. Les diverses guies i publicacions coincideixen en el fet que un dels factors clau per a què un programa PROA tingui èxit és que aquest estigui específicament dissenyat per al centre o entorn al qual va dirigit i que, com a mínim, una part de les intervencions estiguin basades en estratègies educatives i formatives. A més, cal que les iniciatives estiguin interrelacionades i organitzades des d'una perspectiva multidisciplinària amb la intenció de donar suport i facilitar la presa de decisions dels prescriptors d'antibiòtics (*Barlam 2016, Rodríguez-Baño 2012*).

4.1. Tipus d'intervencions i de programes PROA

S'han descrit diferents intervencions dissenyades i ajustades segons les característiques, les prioritats i els recursos de cada institució, però hi ha poca evidència científica de qualitat sobre quines són les intervencions més efectives per a la població pediàtrica, especialment en centres europeus (*Brett 2013*). S'han descrit intervencions de molts tipus, des de la implementació de guies de prescripció o *check-lists*,

intervencions específiques i retallades en el temps destinades a un grup concret de pacients, una patologia determinada o un entorn sanitari ben delimitat, fins a intervencions més complexes basades en programes transversals amb la instauració de mesures de restricció o revisions sistemàtiques de les prescripcions (*Donà 1 2020*). Al document de consens publicat l'any 2012 per Rodríguez-Baño *et al.*, es proposa una classificació genèrica del programes PROA hospitalaris basada en tres nivells: un **nivell bàsic** per a aquelles mesures PROA que haurien de ser incorporades per part de tots els hospitals; un **nivell avançat** referit a mesures recomanables en centres amb un grau major de maduresa en la implantació dels programes PROA, i un **nivell excel·lent** en el qual s'inclouen mesures a aplicar per a hospitals de referència (*Rodríguez-Baño 2012*).

4.1.1. Els programes PROA en pacients hospitalitzats

L'àmbit hospitalari és el que més experiència acumula en la implementació de programes PROA. Diferents estudis han pogut demostrar efectes positius quant a la reducció de l'ús d'antimicrobians, la millora en la qualitat de les prescripcions, la reducció de costos o la disminució de les resistències antimicrobianes, sense evidències d'efectes adversos en la mortalitat ni en la morbiditat dels pacients (*Barlam 2016*).

Les estratègies per a millorar l'ús dels antimicrobians descrites són múltiples i molt diverses. Seguint la classificació que proposa el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en el document *Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs* publicat el 2014 i actualitzat el 2019 (*Pollack 2014, CDC 1 2019*), les podem dividir en:

- **Intervencions transversals o generals:**

Time outs o “terminis”: La majoria de prescripcions es fan inicialment de forma empírica sense tenir un diagnòstic microbiològic clar. Tot i així, sovint aquestes prescripcions no es revisen en les següents hores o dies, un cop el quadre clínic ja està ben definit i es disposa dels primers resultats de laboratori i cultius. Aquestes intervencions requereixen una reavaluació continuada que pot fer-se des de l'equip PROA i/o incloent-hi el mateix prescriptor, els quals han de valorar si el pacient ha respost clínicament als antibiòtics, si la pauta i l'espectre són adients i si la durada definida és l'adequada o bé cal suspendre la prescripció.

Preautorització: Es tracta de la implementació de mesures que restringeixen l'ús de certs antibiòtics seleccionats en el moment de la prescripció en funció de l'espectre d'activitat, el cost o les toxicitats associades, per garantir que se'n revisi l'ús amb un expert en antibiòtics abans que s'iniciï la teràpia. Aquest tipus d'intervenció requereix en general que un expert en prescripció antibiòtica estigui disponible les 24 hores del dia i en alguna ocasió pot comportar l'endarreriment de la prescripció.

Auditoria amb *feedback* prospectiu: Es tracta d'intervencions en les quals un avaluador extern (generalment membre de l'equip PROA) valora les prescripcions individuals després del seu inici (sovint en les 24-72 hores posteriors), i dona la seva opinió d'expert al prescriptor. En general, es tracta d'avaluacions que tenen en compte els següents aspectes: 1) que l'administració de l'antimicrobià sigui adequada tenint en compte el diagnòstic, l'espectre antimicrobià, les guies de referència adaptades a l'epidemiologia local i també les al·lèrgies i comorbiditats del pacient; 2) que el fàrmac s'administri per la via correcta, en la dosi adequada i amb una pauta horària adient, i 3)

que la durada prevista i/o real del tractament antimicrobià sigui adequada. Aquesta avaluació pot quedar registrada a través de formularis informàtics que permeten que el prescriptor rebi aquesta informació. Tot i així, és molt recomanable que part del *feedback* que reben els professionals es faci de forma directa (cara a cara o bé telefònicament), tant individualment, com en els diferents Serveis i Unitats del centre de forma periòdica ([Hurst 2016](#)). Això permet discutir conjuntament amb els equips les dificultats que poden sorgir en fer prescripcions d'antimicrobians i trobar punts de millora, a més d'incrementar l'acceptació del mateix programa PROA. Segons els estudis realitzats en centres d'adults ([Tamma 2017](#)), la revisió postprescripció amb feedback (RPPF) pot tenir un impacte més gran en la disminució de l'ús d'antimicrobians si ho comparem amb mesures restrictives d'autorització prèvia a la prescripció. La RPPF permet obrir una discussió amb els prescriptors basada en l'evidència i no necessàriament afecta només els antimicrobians seleccionats ni requereix que l'equip PROA estigui permanentment localitzable. Es tracta d'una estratègia que consumeix més temps i els efectes beneficiosos de la qual poden trigar més a ser evidents. En contraposició, un enfocament restrictiu pot tenir un efecte més precoç però reduït en el temps, provocar conflictes amb els prescriptors i generar un menor grau d'aprenentatge que les estratègies eminentment persuasives i educatives, com la RPPF ([Tamma 2017](#), [Hurst 2016](#), [Barlam 2016](#)). En canvi, davant de la presència d'un brot intrahospitalari, s'ha demostrat que mesures més restrictives retallades en el temps tenen un ràpid efecte en el control del brot. Un exemple és la restricció en l'ús de fluoroquinolones per controlar brots nosocomials de *Clostridium difficile* ([Aldeyab 2011](#)). És per això que el més habitual és que els programes PROA combinin intervencions de diversos tipus segons les necessitats.

- **Intervencions encapçalades pel Servei de Farmàcia Hospitalària:**
 - **Canvis automàtics d'antibiòtic intravenós a antibiòtic oral** per antibiòtics amb bona biodisponibilitat.
 - **Ajustaments de dosi** (per exemple, en errors de dosificació o ajustament per insuficiència renal).
 - **Optimització de la posologia d'administració** de l'antibiòtic tenint en compte els nivells plasmàtics de l'antibiòtic, el grau de difusió segons els teixits diana, la perfusió estesa per a microorganismes resistents, etc.
 - **Implementació d'alertes de seguretat** automàtiques (per exemple, en duplicitats antibiòtiques, interaccions, al·lèrgies, etc.)
 - **Finalització automàtica** de prescripcions determinades.

- **Intervencions dirigides a infeccions o síndromes concretes**

S'han establert intervencions específiques per millorar la prescripció en la pneumònia adquirida a la comunitat, la infecció del tracte urinari, la infecció de pell i parts toves, la infecció per estafilococ *aureus* resistent a la meticil·lina, la infecció per *Clostridium difficile* i altres infeccions amb aïllament microbiològic conegut, entre d'altres.

- **Elaboració i actualització de guies de prescripció locals**

A més de les intervencions anteriorment descrites, una de les estratègies més recomanades és la creació de guies de prescripció i protocols locals que permetin homogeneïtzar les prescripcions i fer-ne una avaluació objectiva (*Barlam 2016*). Aquestes guies han de ser revisades periòdicament per l'equip PROA i adaptades a l'epidemiologia microbiològica local. Han de destacar aspectes com l'ús

d'antimicrobians d'espectre reduït i dirigit al microorganisme causant de la infecció, fer recomanacions de durades mínimes efectives dels tractaments antibiòtics i promoure un canvi precoç de teràpia endovenosa a teràpia oral sempre que sigui possible. A més, han de recollir aspectes sobre el maneig i l'optimització diagnòstica de les diferents síndromes infeccioses, incorporant recomanacions sobre l'ús de les diverses tècniques diagnòstiques disponibles (*Barlam 2016, Rodríguez-Baño 2012*).

- **Altres mesures educatives**

Finalment, molts programes PROA incorporen mesures educatives tals com campanyes de sensibilització del perill de les RAM, xerrades formatives sobre diferents aspectes de l'ús d'antimicrobians o tallers pràctics de prescripció (*Gyssens 2018, Davey 2017*). Les mesures educatives descrites a la literatura van dirigides en gran part als professionals sanitaris, però també s'han dissenyat estratègies per a pacients i per a les seves famílies (*Satterfield 2020*). Aquestes mesures, tot i que han demostrat que són menys efectives que les anteriors, també tenen un impacte positiu en la millora de la prescripció d'antimicrobians als hospitals (*Davey 2017*).



Figura 5. Iconografía (dins d'una sèrie de diverses imatges) adaptada de la campanya de sensibilització i bon ús dels antimicrobians per als professionals sanitaris prescriptors del programa PROA de l'Hospital La Paz (Madrid) i cedida al *Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos* (PRAN). Disponible a: <https://resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/control/programas-de-optimizacion-de-uso-de-los-antibioticos-proa/campana-proa-hospital-la-paz#Descargar>.

Segons la literatura existent, s'han descrit determinats àmbits hospitalaris en els quals existeix un elevat ús d'antimicrobians i on els programes PROA tenen un major potencial de millora.

Les prescripcions d'antibiòtics realitzades a pacients quirúrgics són algunes de les que presenten una major variabilitat entre guies i centres així com un marge més gran per millorar-ne la qualitat (*Kashtan 2020, Rangel 2011, Ivan 2018*). Això és especialment destacable en la profilaxi antibiòtica perioperatòria (*Ierano 2019, Ribed 2020, Gu 2020*). Tot i l'existència de múltiples guies de prescripció de profilaxi quirúrgica, encara es detecten pautes inadequades de forma freqüent (*Ierano 2019, Ribed 2020, Goycochea-Valdivia 2017, Kashtan 2020, Sartelli 2016*). El motiu de prescripció inadequada sol recaure en una durada excessiva de la prescripció, tot i el consens existent que ben poques cirurgies tenen la indicació d'administrar un antibiòtic profilàctic un cop

passades 24 hores de la intervenció. L'elecció del fàrmac i la dosi solen ser també motius freqüents per considerar una profilaxi inadequada (*Ierano 2019, Donà 2019, Ribed 2020, Rangel 2011*).

Un altre dels àmbits en els quals els programes PROA tenen un paper cabdal són les unitats de cures intensives (UCI). Es tracta d'unitats on hi ha un elevat ús d'antimicrobians (fins a un 70-75% dels pacients ingressats a l'UCI), amb intenció tant terapèutica com profilàctica, i en les quals l'elevada gravetat i/o complexitat dels pacients suposa un repte més gran en l'ús òptim d'antimicrobians per part dels prescriptors. Habitualment, la situació dels pacients obliga a iniciar pautes antibiòtiques empíriques d'ampli espectre i molt sovint amb cobertura per a possibles microorganismes multiresistents. Tots aquests factors fan que sovint la desescalada o suspensió de les pautes antibiòtiques s'endarrereixi més del desitjable en els pacients crítics, i que augmenti encara més la pressió antibiòtica d'aquestes unitats (*Timsit 2019*). Els programes PROA, i especialment les intervencions multidisciplinàries amb participació de personal de la mateixa UCI pediàtrica i d'especialistes en malalties infeccioses, han demostrat millorar l'ús d'antibiòtics també en aquestes unitats, reduir l'ús d'antimicrobians d'ampli espectre, la incidència d'infeccions i colonització per microorganismes multiresistents, l'aparició d'esdeveniments adversos relacionats amb l'ús d'antimicrobians i, finalment, reduir costos associats a la salut, i tot sense implicar un increment en la mortalitat dels pacients crítics (*Timsit 2019, Kaki 2011*).

4.1.2. Els programes PROA en pacients no hospitalitzats

A banda dels aspectes més generals i transversals que componen els programes i intervencions PROA, l'estructura i les intervencions PROA en l'àmbit ambulatori estan molt menys definides que en el cas dels pacients aguts (*Marcelin 2020*). S'estima que almenys un 30% de les prescripcions antibiòtiques ambulatòries són inadequades (*Fleming-Dutra 2016*). Els estudis realitzats fins aquest moment es centren a millorar les pràctiques dels prescriptors, a augmentar la consciència dels pacients i del públic general i a millorar els diagnòstics etiològics dels processos infecciosos per tal de reduir la prescripció inadequada d'antibiòtics en aquest entorn. Tot i que aquests estudis han pogut demostrar diferents graus d'èxit, encara hi ha molta incertesa sobre quines són les millors estratègies per reduir la prescripció antibiòtica inadequada en els pacients no hospitalitzats (*Marcelin 2020*).

Es tracta d'entorns en els quals existeix una forta pressió sobre els professionals exercida per part dels pacients i les seves famílies cap a la prescripció d'antibiòtics, i sovint no hi ha un equip expert en malalties infeccioses disponible presencialment (*Klepser 2015, Ilett 2000*). En aquest sentit, diverses publicacions destaquen l'important paper que tenen els farmacèutics clínics per millorar les pràctiques de prescripció entre els professionals de l'àmbit ambulatori en intervencions dirigides com ara la creació de punts de trobada entre clínics, la programació de tallers formatius sobre bones pràctiques en la prescripció d'antibiòtics o la producció de materials educatius i guies de prescripció o sistemes d'avaluació i *feedback* (*Saha 2019, Marcelin 2020*). Diferents autors coincideixen en el fet que un bon punt de partida és centrar-se a disposar de dades fiables sobre la prescripció en un entorn determinat (*Livorsi 2018*), així com

establir estratègies dirigides a millorar la prescripció en patologies infeccioses molt freqüents. Alguns exemples serien la reducció de l'ús de quinolones en les infeccions del tracte urinari no complicades, la disminució de la prescripció d'antibacterians en les infeccions respiratòries de caràcter víric, o bé la reducció de la durada dels tractaments per a les infeccions de pell i parts toves (*CDC 1 2019, Marcelin 2020*).

Els serveis d'urgències són una peça clau del sistema sanitari de la majoria de països i un entorn especial pel que fa a la prescripció d'antibiòtics (*Pulia 2018*). Es tracta d'unitats amb una altíssima afluència de pacients que fan de vincle entre l'assistència extrahospitalària i l'hospitalària. S'estima que fins a un 80% dels ingressos hospitalaris es fan a través d'aquests serveis, i que la patologia infecciosa és una de les causes més freqüents d'ingrés. A més, en el moment de l'ingrés és quan es sol instaurar la pauta antibiòtica empírica que rebrà el pacient durant les primeres hores o dies (*Pulia 2018, Morganti 2013*). S'estima que entre un 30% i un 40% de les prescripcions antibiòtiques realitzades als serveis d'urgències són inadequades, tot i que es tracta d'un àmbit del qual manquen dades fiables (*Fleming-Dutra 2016, Timbrook 2017*).

Quant a les intervencions PROA descrites en aquest entorn, les més reportades són les que es basen en l'optimització de prescripcions basades en l'ús de tècniques de diagnòstic ràpid i *point-of-care*, la recollida i el seguiment de cultius microbiològics i antibiogrames per ajustar la pauta antibiòtica iniciada en el moment de la consulta, la restricció en l'ús de determinats antibiòtics d'ampli espectre, la implicació d'un farmacèutic clínic especialment designat per a la supervisió de les prescripcions realitzades al servei d'urgències, diverses intervencions educatives dirigides als professionals, l'auditoria prospectiva amb *feedback* cap als prescriptors o bé les

intervencions dirigides al públic general i als usuaris dels serveis d'urgències i emergències mèdiques (*Pulia 2018*).

4.2. Els programes PROA pediàtrics

Tot i que els programes PROA dirigits a la població pediàtrica tenen molts elements en comú amb els PROA d'adults, els pacients menors de 18 anys presenten unes característiques particulars que fan que moltes de les prioritats, intervencions i indicadors PROA difereixin dels utilitzats en la població adulta. En primer lloc, la incidència de determinades infeccions és exclusiva o molt més freqüent en els nens que en els adults com, per exemple, les infeccions respiratòries víriques de les vies altes, la bronquiolitis aguda, les gastroenteritis agudes, algunes de les malalties exantemàtiques víriques o infeccions de pell i parts toves pròpies del nou-nat com l'omfalitis. D'altra banda, la dosificació i les propietats farmacocinètiques i farmacodinàmiques poden variar molt en funció de l'edat del pacient. Finalment, alguns efectes adversos derivats de l'administració de determinats antimicrobians també presenten incidències molt diverses en les diferents edats de la vida (*Klatte 2020*).

Els PROA han demostrat també ser efectius en la reducció de l'ús d'antimicrobians en nens (*Newland 2010, Di Pentima 2011, Agwu 2008*), tot i que les publicacions científiques relatives a l'impacte dels PROA en les taxes de resistència antimicrobiana o d'altres resultats de seguretat en pediatria són més limitades (*Donà 1 2020*). Hi ha poca evidència de qualitat sobre quines són les intervencions més efectives per a la població pediàtrica, especialment en centres europeus (*Brett 2013, Donà 1 2020*)

De la mateixa manera que passa en la població adulta, existeix una gran variabilitat en les prescripcions antimicrobianes que reben els pacients pediàtrics quirúrgics, tant

pel que fa a la durada del tractament com en l'elecció del fàrmac a administrar (*Kashtan 2020, Rangel 2011*). A més, les infeccions de ferida quirúrgica no són del tot infreqüents (*Esposito 2018, Ciofi Degli Atti 2017*) i impliquen pautes amb cobertura d'ampli espectre, especialment en centres amb alta prevalença de microorganismes multiresistents. Existeixen molt poques publicacions sobre la qualitat de les prescripcions en pacients quirúrgics pediàtrics i encara menys sobre intervencions PROA dirigides a millorar la profilaxi quirúrgica en aquesta població (*Dimopoulou 2016, So 2015, Caruso 2017, Kashtan 2020*). L'any 2019, Donà *et al.* publiquen un treball en el que van demostrar que la implementació d'un protocol específic i una sèrie de mesures educatives podia reduir la durada de les profilaxis perioperatòries en pacients pediàtrics i millorar la qualitat d'aquestes prescripcions (*Donà 2019*).

PAP's Characteristics	PRE n = 161	POST 1 n = 134	POST 2 n = 122	POST 3 n = 127	POST 4 n = 132	p Value
Correct indication	-	-	-	-	-	-
Yes	131 (81.4%)	115 (85.9%)	105 (86.0%)	112 (88.2%)	119 (90.2%)	-
No	30 (18.6%)	19 (14.1%)	17 (14.0%)	15 (11.8%)	13 (9.8%)	0.259
Correct timing of first dose	-	-	-	-	-	-
Yes	138 (85.7%)	118 (88.0%)	102 (83.6%)	109 (85.8%)	112 (84.8%)	-
No	23 (14.3%)	16 (12.0%)	20 (16.4%)	18 (14.2%)	20 (15.1%)	0.891
Discontinuation within 24 h	-	-	-	-	-	-
Yes	68 (42.2%)	90 (67.2%)	95 (77.9%)	113 (89.0%)	109 (82.6%)	-
No	93 (57.8%)	44 (32.1%)	27 (22.1%)	14 (11.0%)	23 (17.4%)	<0.001
Overall correct PAP	-	-	-	-	-	-
Yes	65 (40.4%)	81 (60.4%)	77 (63.1%)	93 (73.2%)	88 (66.7%)	-
No	96 (59.6%)	53 (39.6%)	45 (36.9%)	34 (26.8%)	44 (33.3%)	<0.001
Antibiotic agent	-	-	-	-	-	-
Cefazolin	124 (77.0%)	130 (97.0%)	117 (96.0%)	122 (96.0%)	126 (95.4%)	<0.001
Metronidazole	45 (28.0%)	35 (26.1%)	41 (33.6%)	32 (25.2%)	36 (27.2%)	0.614
Amoxi/clav	35 (21.7%)	19 (14.2%)	4 (3.3%)	4 (3.1%)	3 (2.3%)	<0.001
Ampi/sulb	37 (22.9%)	9 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	<0.001
Gentamicin	7 (4.3%)	5 (1.5%)	12 (9.8%)	11 (8.7%)	8 (6.0%)	0.120
Other	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0.670
Monotherapy	114 (70.8%)	105 (78.4%)	82 (67.2%)	95 (74.8%)	96 (72.7%)	-
Combinations	47 (29.2%)	29 (21.6%)	40 (32.8%)	32 (25.2%)	36 (27.3%)	0.332

Taula 1. Característiques de la profilaxi antibiòtica perioperatòria (PAP) durant el període preintervenció i els consecutius períodes postintervenció d'un programa PROA dirigit a millorar aquestes prescripcions en un centre maternoinfantil italià (*Donà 2019*).

Les unitats de cures intensives pediàtriques (UCIP) representen un escenari molt particular quant a la utilització d'antibiòtics a pediatria. Es tracta d'àmbits amb una elevada prescripció d'antimicrobians tant profilàctics com d'ampli espectre que coexisteix amb un elevat risc d'infecció nosocomial causada, en ocasions, per microorganismes multiresistents (*Gerber 2010*). La fragilitat dels pacients crítics que ingressen a les UCIP juntament amb aquest entorn microbiològic particular fan d'aquestes unitats un dels àmbits amb més potencial per a la millora i la investigació sobre PROA en nens. Les publicacions de qualitat sobre PROA a les UCIP són escasses i el consens sobre les millors intervencions i indicadors a utilitzar en aquest entorn encara no està clar (*Araujo da Silva 2018*).

Els nounats són una població amb característiques molt peculiars. La sospita d'infecció en aquesta població sorgeix a partir de símptomes clínics gens específics com apnees, destret respiratori, rebuig de la ingesta i hipotensió, que al mateix temps es poden presentar per causes no infeccioses com la prematuritat (*Klatte 2020*). S'ha descrit que els antimicrobians són els fàrmacs més prescrits a les Unitats de Cures Intensives Neonatals (UCIN) (*Cantey 2014*). A més, no és infreqüent que la mare rebi algun antimicrobià abans o durant el part, de manera que es tracta d'una població altament exposada a aquests fàrmacs en un moment molt primerenc de les seves vides, quan la microbiota encara no està ben establerta i les colonitzacions per patògens multiresistents són freqüents (*Klatte 2020, Cantey 2014*). Tot i així, existeixen múltiples iniciatives per millorar l'ús d'antibiòtics en aquesta població, i les publicacions sobre PROA en unitats neonatals són més nombroses que en altres àmbits de la pediatria (*Donà 2017, Donà 2020*).

Les publicacions de les intervencions pediàtriques PROA fora de l'entorn hospitalari són encara més escasses i heterogènies que en els adults. En una revisió publicada per Donà *et al.* es fa referència al fet que únicament un 16,8% de les publicacions en l'àmbit mundial disponibles fins al 2019 inclouen resultats d'intervencions realitzades als serveis d'urgències pediàtriques i que només un 37,4% inclouen resultats en el camp de les consultes externes o de la pediatria ambulatoria. Tot i l'escassa bibliografia, aquests estudis conclouen que aquestes intervencions poden també reduir l'ús d'antimicrobians i, sobretot, incrementar la proporció de prescripcions òptimes en aquests àmbits (*Donà 1 2020*).

4.3. La implementació dels programes PROA als hospitals

L'any 2006 la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) i la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) publiquen la primera guia sobre la creació i implementació de programes PROA als hospitals (*Dellit 2007*), posteriorment actualitzada l'any 2016 (*Barlam 2016*). L'any 2012 es publica el document equivalent en l'àmbit espanyol (*Rodríguez-Baño 2012*). Es tracta de documents de gran rellevància i que representen l'important esforç per abordar el problema de les RAM des de la perspectiva dels hospitals. Tot i que molts centres i equips ja dedicaven esforços a millorar l'ús d'antimicrobians, aquestes intervencions eren heterogènies i no tenien el reconeixement institucional, nacional ni internacional suficient.

L'èxit en la implementació d'un programa PROA depèn en gran mesura del suport institucional que rebí del propi centre així com dels recursos disponibles. Els diversos documents i guies sobre el desenvolupament de programes PROA remarquen els punts rellevants de la seva estructura (*Rodríguez-Baño 2012, Barlam 2016*).

Quant a la composició de l'equip, les guies coincideixen a recomanar un equip multidisciplinari i al mateix temps amb un nombre de membres reduït. El nucli ha de comptar amb un especialista clínic en malalties infeccioses, un farmacèutic clínic i un microbiòleg. A més, és molt recomanable la participació d'un especialista en medicina intensiva i d'un especialista en medicina preventiva. Cada centre ha de valorar afegir els professionals de les disciplines que consideri necessàries tenint en compte les peculiaritats i necessitats del centre; així, alguns equips inclouen un referent dels equips quirúrgics o un especialista en neonatologia. La coordinació de l'equip ha de recaure idealment en el clínic expert en malalties infeccioses. Cal destacar que, en el cas d'aquells hospitals generals en els quals el departament de pediatria és un departament més integrat al centre, l'equip PROA hauria d'incorporar indicadors adients per als pacients pediàtrics i també hauria de comptar amb un pediatra referent dins del grup que permeti atendre les peculiaritats del tractament i la prevenció de les malalties infeccioses en aquest grup de pacients.

Un altre punt molt rellevant és la participació de la comissió d'infeccions del centre. En general és l'estament amb competències per dirigir la política d'antimicrobians del centre. La coordinació entre aquesta i l'equip PROA és imprescindible. Tot i així, les activitats PROA no han de ser realitzades per aquest grup, sinó que aquest ha de participar en el disseny de les intervencions i pot donar suport a l'hora d'identificar punts de millora i de determinar els indicadors per a la monitorització d'aquestes accions. Un clar exemple d'acció en la qual la col·laboració entre aquests dos equips és necessària és l'elaboració i aprovació de les guies de prescripció

antimicrobiana del centre. A més, cal valorar d'ampliar aquesta col·laboració a la comissió de qualitat i seguretat del centre sempre que sigui possible.

Quant a les funcions de l'equip PROA, cal destacar-ne les següents:

- a) Disseny del programa PROA, adaptat a les característiques i necessitats del centre.
- b) Institucionalització del programa, comptant amb l'aprovació i reconeixement de la junta facultativa i de la direcció mèdica del centre. Un dels objectius estratègics ha de ser la certificació i acreditació de qualitat del programa. Aquesta institucionalització i reconeixement són imprescindibles per obtenir els recursos necessaris així com per aconseguir una àmplia acceptació del programa per part de tots els professionals del centre.
- c) Difusió del programa entre tots els professionals del centre, especialment entre tots els prescriptors (inclosos els residents) i fer un retorn o *feedback* periòdic constant als diferents equips assistencials. Es recomana centrar els missatges cap als professionals posant èmfasi en el fet que el mal ús dels antimicrobians condueix a un augment de la morbiditat dels pacients per infeccions greus produïdes per microorganismes resistents, per sobre de missatges punitius o centrats en un possible estalvi econòmic.
- d) Seguiment i avaluació del programa. Els membres de l'equip han de centrar part de la seva tasca assistencial a les tasques del programa, intentant mantenir contacte directe, freqüent i proper amb els prescriptors. Es recomana programar reunions formals de periodicitat setmanal, quinzenal

o mensual en funció de les necessitats. Així mateix s'han de distribuir explícitament a cada membre de l'equip les tasques i objectius a assolir. Les tasques de monitorització, reavaluació constant i redacció d'informes de seguiment són imprescindibles per dirigir les accions del programa PROA i aconseguir-ne millors.

5. Els indicadors dels PROA

Els indicadors utilitzats per als programes PROA es poden classificar segons l'enfocament de l'avaluació. S'identifiquen com a: (a) indicadors d'estructura: són indicadors que mesuren com està organitzat i equipat el sistema de salut, observant si els recursos estan disponibles i en condicions per facilitar l'atenció a l'usuari; avaluen aspectes relacionats amb els recursos tecnològics, humans, financers i materials, necessaris per a la pràctica assistencial, així com l'estructura organitzativa; (b) indicadors de procés: són indicadors que analitzen la manera en què es desenvolupa la pràctica assistencial, realitzada amb els recursos disponibles, protocols i evidència científica, i (c) indicadors de resultat: són indicadors que mesuren les conseqüències del procés assistencial, en termes de mortalitat, complicacions, qualitat de vida, etc. En general, poden ser menys sensibles que els indicadors de procés a l'hora d'avaluar la qualitat, però poden ser útils a l'hora de comparar-la en el temps, en determinats processos o entre determinades institucions (*Barlam 2016*).

5.1. Indicadors d'estructura

En general, es refereixen a aquells recursos humans, materials i informàtics dels quals es disposa per dur a terme les accions PROA (*Rodríguez-Baño 2012*):

- Disposar d'un programa PROA formalment constituït i reconegut.
- Tenir definida una estructura organitzativa basada en un equip multidisciplinari que compti, per exemple, amb membres dels equips de farmàcia, seguretat del pacient o de la comissió d'infeccions del centre, entre d'altres.
- Disposar d'un equip assistencial PROA operatiu, amb un mínim de professionals que donin suport directe a les decisions clíniques.

- Designar un clínic per liderar les activitats PROA.
- Designar un farmacèutic clínic com a responsable d'assegurar l'ús apropiat d'antibiòtics al centre.
- Dotar les activitats PROA de recursos humans específics (equivalents de jornades completes) per garantir l'ús correcte dels antibiòtics.
- Disposar de les tecnologies de la informació suficients per donar suport a les activitats PROA.

5.2. Indicadors de procés

5.2.1. Els indicadors d'ús i consum d'antimicrobians

Són els més utilitzats i normalitzats en l'entorn hospitalari. Existeixen diversos indicadors, tals com la DDD, referida a la dosi mitjana diària d'un fàrmac utilitzat per a la seva indicació principal; o els "dies de tractament" o *days of therapy* (DOT), definits com la suma total de dies d'exposició a un antimicrobià, ambdós idealment basats en dades d'administració o prescripció, en comptes de dispensació. Els darrers són la mesura preferent tant per a adults com per a nens segons els consensos més recents ([Kronman 2017](#), [Barlam 2016](#), [Grau 2013](#)). Quant al denominador a utilitzar per definir la taxa d'ús d'antimicrobians que permeti la comparació entre centres, s'acostuma a definir com a 100 o 1.000 "dies de pacient" (*patient days*; PD) o bé "dies present" (*days present*, DP) ([Moehring 2018](#), [Brotherton 2018](#)).

5.2.2. Els indicadors de qualitat de prescripcions

L'avaluació de l'adequació en l'ús d'antimicrobians ha de comprendre la valoració de l'elecció del fàrmac adequat, amb l'activitat antimicrobiana adequada, administrat en la dosi, via i pauta adequades considerant l'espectre i característiques

farmacocinètiques i farmacodinàmiques (PK/PD), amb una durada adequada, i tenint en compte les al·lèrgies del pacient, les interaccions farmacèutiques i les potencials toxicitats. Actualment aquesta avaluació no té normes de referència consensuades àmpliament aplicables; a més, requereix uns recursos no menyspreables per dur-la a terme (*Smith 2015, Kronman 2017, Van Den Bosch 2015*). Les enquestes de prevalença puntuals fan que el control de la qualitat de les prescripcions sigui més factible (*Amadeo 2010, Goycochea-Valdivia 2017*).

5.3. Indicadors de resultat

5.3.1. Els indicadors clínics

Aquests indicadors tenen un impacte més gran que altres indicadors, com els d'ús o els de despesa econòmica, i són el resultat de millores en les mesures de qualitat. No obstant això, diversos experts es mostren encara avui en dia reticents a mesurar de forma rutinària els resultats clínics de les intervencions PROA, degut a la seva dificultat d'homogeneïtzar-los, així com pel fet que els resultats poden estar afectats per múltiples factors difícils de controlar i aliens al mateix programa PROA (*Moehring 2017, Brotherton 2018*). Tot i així, s'han proposat alguns indicadors clínics que podrien tenir un major potencial per assolir consens i permetre la comparació entre centres, tals com taxes de curació clínica i microbiològica de les infeccions, taxes de fracàs del tractament antibiòtic o taxes d'infecció per *Clostridium difficile* nosocomial i/o comunitari (*Brotherton 2018*), entre d'altres.

5.3.2. Els indicadors microbiològics

L'impacte dels programes PROA sobre la resistència antimicrobiana, a la pràctica un dels objectius últims dels programes PROA, s'acostuma a mesurar amb les taxes de

prevalença d'infeccions degudes a determinats microorganismes resistents rellevants per a un entorn determinat i en la seva evolució en el temps. Es tracta d'indicadors que sovint requereixen un temps de seguiment més llarg per ser avaluats i sobre els quals manca consens en l'elecció dels microorganismes concrets a monitoritzar ([Brotherton 2018](#)).

5.3.3. Altres indicadors de resultat

Altres indicadors dels programes PROA habitualment utilitzats com la durada de l'estada hospitalària o *length-of-stay* (LOS) s'han d'interpretar també amb precaució donat que es poden veure afectats per molts altres factors, com ara intervencions de millora de la qualitat concurrents o l'augment dels ingressos de pacients greus en un determinat centre o moment.

Les taxes de reingressos o de mortalitat s'utilitzen com a mesures d'equilibri i seguretat, avaluant que les intervencions PROA no condueixin a un major perjudici per als pacients.

Finalment, la despesa hospitalària també s'ha utilitzat com a indicador complementari de l'impacte dels PROA als centres assistencials, donada la seva major objectivitat i facilitat en l'explotació de dades, així com a mesura emprada per justificar la viabilitat dels programes PROA econòmicament ([Barlam 2016](#), [Hurst 2016](#), [Rodríguez-Baño 2012](#)).

Els millors indicadors per mesurar l'impacte dels PROA en pediatria no estan ben definits, atès que actualment no disposem d'indicadors normalitzats i validats per a

aquesta població, especialment pel que fa als indicadors clínics (*Brett 2013, Barlam 2016*).

6. PROA en situacions especials

6.1. PROA en països de mitjana i baixa renda

Els països de mitjana i baixa renda afronten el problema de les RAM des d'una perspectiva diferent i amb una sèrie de reptes afegits que fan que la implementació de programes i intervencions PROA sigui encara més difícil (Cox 2017). Entre els reptes a destacar s'hi inclouen la menor disponibilitat de tècniques diagnòstiques, l'accés restringit a un rang suficient d'antibiòtics de qualitat garantida i amb unes presentacions adients, la no disponibilitat de professionals adequadament formats en malalties infeccioses i en l'ús d'antibiòtics, així com les mateixes característiques estructurals i organitzatives dels centres sanitaris d'aquests països (Cox 2017, Hijazi 2019). Tot i així, les intervencions basades en mesures educatives i persuasives, la implementació de tests diagnòstics accessibles del tipus *point-of-care* o la implementació de guies de prescripció locals consensuades poden millorar la qualitat de les prescripcions en aquests entorns de forma cost-eficaç (Pierce 2020).

6.2. PROA i brots epidèmics

A banda de la utilitat de les intervencions PROA en brots nosocomials (per exemple, brots per *Clostridium difficile*), anteriorment esmentada, aquests programes també són importants en brots epidèmics comunitaris. Les epidèmies anuals ocasionades per virus respiratoris tals com el virus de la grip o el VRS comporten milions d'ingressos hospitalaris entre la població pediàtrica, i cada vegada hi ha més evidència que ho fa també entre la població adulta (Bourgeois 2020). Els pacients que ingressen amb una clínica respiratòria greu sovint presenten condensacions a la radiografia de tòrax i reben tractament antibiòtic sistèmic a vegades perllongat, tot i que en moltes ocasions es tracta d'infeccions víriques sense evidència d'una coinfecció bacteriana.

Sembla clar que les estratègies PROA retallades en el temps (coincidint amb el pic epidèmic) estratègicament dirigides a aquestes situacions poden reduir de forma dràstica l'ús inadequat d'antibiòtics entre els pacients hospitalitzats, però també entre els que consulten els serveis d'urgències i els centres d'atenció primària (*Keske 2018, Havers 2018*). En aquest sentit, múltiples publicacions relacionen l'ús de tests de diagnòstic ràpid del tipus *point-of-care* i la milloria en els circuits i algoritmes de diagnòstic de laboratori amb intervencions PROA molt efectives en adults i nens, donant lloc al concepte de *diagnostic stewardship* (*Bielicki 2015, Messacar 2017, Bou 2020*).

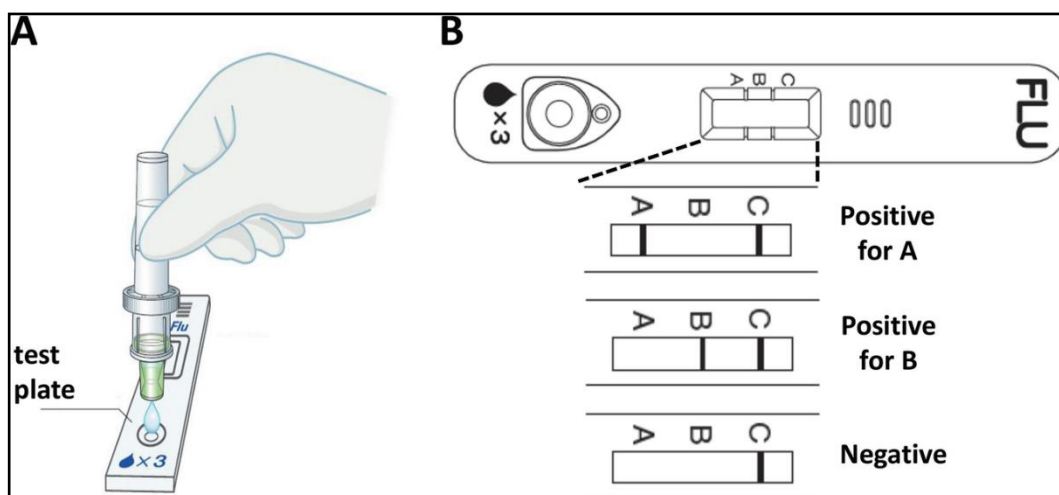


Figura 6. Iconografia sobre l'ús d'un model de test ràpid per a la detecció del virus *Influenza A i B* en una mostra respiratòria (*Ito 2018*).

La situació d'incertesa i col·lapse dels sistemes sanitaris generada globalment arrel de la pandèmia de la COVID-19 posa de manifest la necessitat que els programes PROA s'adaptin contínuament i que puguin donar resposta a situacions inesperades. Tal com s'ha mencionat anteriorment, els equips PROA han de dissenyar i executar intervencions personalitzades que busquin el millor resultat per als pacients quant a l'ús de fàrmacs antiinfecciosos (*Stevens 2020*), també en aquestes situacions.

Durant la pandèmia per SARS-CoV-2 s'han descrit canvis rellevants en l'ús d'alguns grups d'antimicrobians tals com els macròlids o les cefalosporines de tercera generació, així com d'alguns antivírics, fins i tot en absència d'una evidència científica suficient i de bona qualitat que ho recolzés (*Damle 2020*). El canvi sobtat en el funcionament dels centres, dels seus circuits i protocols, així com la falta i l'elevada rotació del personal sanitari assistencial ha dificultat molt el normal funcionament dels programes PROA i podria generar un futur increment de les RAM (*Donà 2 2020*). Per detectar aquestes variacions i instaurar mesures, cal disposar de forma àgil de les dades d'ús d'antimicrobians del centre. Només amb una informació acurada i actualitzada, els equips PROA poden fer una anàlisi de la situació i proposar mesures de forma ràpida, com passa també en els brots nosocomials. Aquestes mesures passen per l'elaboració de protocols i la divulgació de l'evidència científica disponible que ajudi els prescriptors a prendre decisions en bé dels pacients, entre d'altres (*Huttner 2020*).

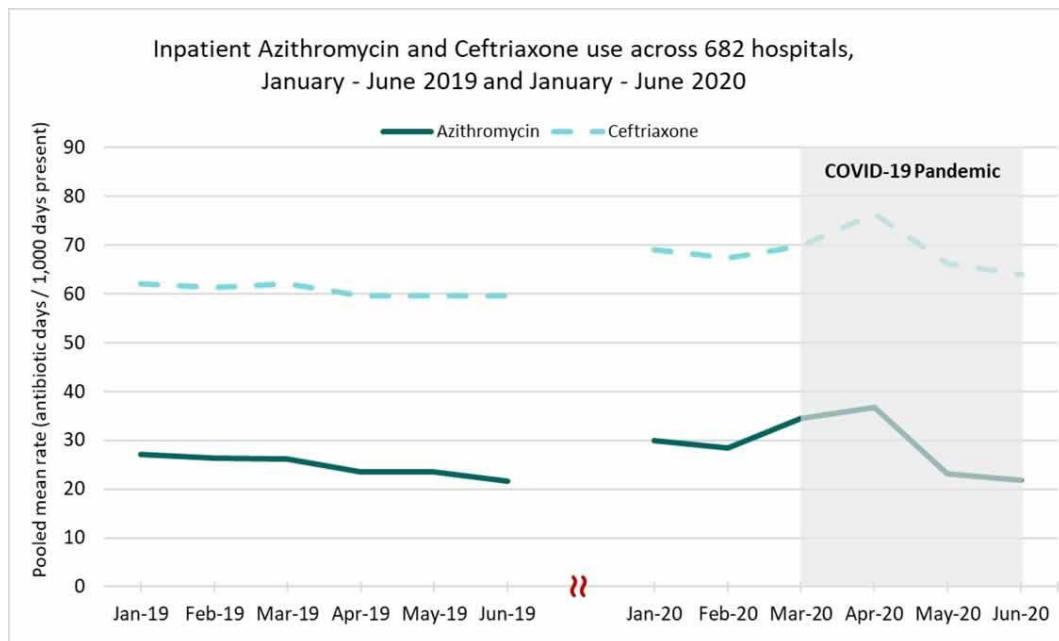


Figura 7. Ús d'azitromicina i ceftriaxona en el període previ i durant la pandèmia per la COVID-19 entre els centres d'Estats Units d'Amèrica que reporten les seves dades a la Xarxa Nacional de Seguretat Sanitària del *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) (disponible a: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/current.html>).

7. Recerca, estandardització i xarxes de programes PROA pediàtrics

Com passa en tots els àmbits de la medicina i la salut pública, estandarditzar i mesurar els efectes de les intervencions PROA és imprescindible per tal de poder avaluar-ne l'eficàcia. A més, cal centrar esforços en fer recerca de qualitat, que permeti treure conclusions i implantar aquelles mesures que poden tenir un major impacte en el benestar dels pacients sotmesos a fàrmacs antimicrobians, inclosos els nens.

Un dels exemples més clars d'aquesta manca d'estandardització és l'existència de múltiples indicadors i denominadors per mesurar els efectes dels PROA ([Brotherton 2018](#)).

En els darrers anys, cada vegada s'han publicat més treballs sobre PROA en l'àmbit internacional. Tant és així que la cerca del terme *antimicrobial stewardship* l'any 2010 donava lloc a un total de 176 resultats a PubMed, mentre que a finals del 2020 són 5.852 les publicacions que apareixen en aquesta base de dades en fer la mateixa cerca. Tot i així, les publicacions que comprenen estudis prospectius aleatoritzats són mínimes, i la majoria dels estudis es basen en dissenys observacionals descriptius, molt sovint unicèntrics. Aquestes publicacions són molt més escasses en el camp de la pediatria ([Donà 1 2020](#)).

Alguns països han posat esforços a començar iniciatives dirigides a crear xarxes entre centres que disposen de programes PROA ([Newland 2018](#)). Existeixen iniciatives com la *Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children* (ARPEC), el *Point prevalence survey* o el *Global Point Prevalence Survey* (Global PPS), plataformes que, utilitzant enquestes transversals de prevalença, pretenen fer un recull de dades sobre l'ús d'antimicrobians de tipus multicèntric i incloent diferents països ([Yusuf 2017](#),

Versporten 2016). A banda d'aquestes iniciatives dirigides únicament a la recollida d'informació, actualment no existeix cap xarxa pediàtrica europea que aglutini i permeti compartir i comparar evidències científiques i eines per a la implementació i millora dels programes i intervencions PROA en nens.

El programa VINCat PROA Pediatria és una iniciativa que aglutina hospitals de Catalunya que atenen pacients pediàtrics. Els seus objectius principals són millorar els resultats clínics dels pacients pediàtrics, optimitzar l'ús dels antimicrobians i minimitzar els esdeveniments adversos associats a la utilització d'antimicrobians (incloent l'aparició i disseminació de resistències). El programa VINCat PROA Pediatria estableix indicadors comuns per als centres participants per tal d'assolir aquests objectius mitjançant l'anàlisi de dades, l'elaboració de recomanacions i la promoció d'intervencions de millora, formació i recerca de manera conjunta, centrades en l'atenció a pediatria. El grup VINCat PROA Pediatria és un subgrup integrat dins del Grup de treball d'optimització de l'ús dels antibiòtics del VINCat PROA i forma part del programa del Servei Català de la Salut per a la vigilància de les infeccions nosocomials als hospitals de Catalunya. Compta amb el suport institucional de la Societat Catalana de Pediatria, la Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica i la Societat Catalana de Farmàcia Clínica. Finalment, en els darrers mesos s'ha creat el grup de treball de PROA dins la *Sociedad Española de Infectología Pediátrica* (SEIP), que compta amb una important representació dels dos hospitals pediàtrics catalans que disposen de programes PROA ben establerts.

JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESI

L'increment en les taxes de RAM és una causa important i creixent de morbi-mortalitat arreu del món degut a la manca d'antibiòtics efectius per tractar aquestes infeccions. L'ús inadequat d'antimicrobians a l'entorn sanitari, molt prevalent en nens, contribueix a l'increment de les RAM. Les situacions més freqüents són l'ús d'antimicrobians en situacions que no els requereixen, la prescripció de pautes antibiòtiques excessivament llargues, els tractaments empírics d'espectre antimicrobià massa ampli o un desescalat terapèutic tardà malgrat conèixer el microorganisme causant de la infecció i el seu perfil de resistències.

Existeixen múltiples iniciatives dirigides a frenar la propagació de les RAM, tant dins com fora de l'entorn de l'assistència sanitària. El programes i intervencions PROA han demostrat ser una de les eines més efectives per a millorar l'ús d'antimicrobians als hospitals, especialment en centres d'adults. La majoria de guies recomanen crear equips PROA multidisciplinaris capaços d'identificar necessitats concretes, dissenyar estratègies i intervencions específiques i avaluar-ne els resultats amb l'objectiu final de millorar l'ús d'antimicrobians i els resultats clínics dels pacients en el seu centre. L'evidència disponible sobre les millors intervencions i indicadors PROA a utilitzar en pediatria, especialment en centres europeus, és encara escassa, més quan s'analitzen patologies pediàtriques concretes o unitats d'hospitalització determinades.

En aquest treball, hipotetitzem que la instauració d'un programa PROA dissenyat específicament per a l'Hospital Sant Joan de Déu pot millorar de forma segura l'ús d'antimicrobians en aquest centre, un hospital infantil de tercer nivell europeu, tant des del punt de vista quantitatiu com qualitatiu. Aquest impacte del programa PROA s'observarà tant a nivell global a l'hospital, com en grups concrets de patologies

prevalents, com ara la infecció apendicular, o en unitats específiques, com la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques.

OBJECTIUS

Objectiu general

Avaluar els resultats del programa PROA-SJD en quant a l'ús d'antimicrobians en pacients hospitalitzats a l'Hospital Sant Joan de Déu tant de forma quantitativa com qualitativa.

Objectius específics

Dos anys després de la implementació del programa PROA-SJD i en el global dels pacients ingressats a l'Hospital Sant Joan de Déu:

1. Descriure els canvis en la tendència d'ús dels antimicrobians (antibacterians, antifúngics i antivírics) administrats.
2. Avaluar-ne l'impacte en la qualitat de les prescripcions antimicrobianes segons una avaluació estandarditzada prèviament establerta.
3. Avaluar l'evolució de les RAM locals i altres indicadors complementaris del PROA-SJD.

En pacients ingressats per infecció apendicular en els tres anys posteriors a la implementació del programa PROA-SJD:

4. Descriure els canvis en la tendència d'ús de fàrmacs antibacterians i en les durades dels tractaments i dels ingressos.
5. Avaluar-ne l'impacte en la qualitat en les prescripcions antimicrobianes segons una avaluació estandarditzada prèviament establerta.

En els pacients ingressats a la UCIP durant el tercer any de funcionament del programa PROA-SJD (2019):

6. Descriure l'ús d'antimicrobians administrats i l'impacte que aquest ús suposa en l'hospital.
7. Descriure la qualitat en les prescripcions antimicrobianes segons una avaluació estandarditzada prèviament establerta.

METODOLOGIA I RESULTATS

La metodologia i els resultats de l'estudi que es presenta es descriuen en tres articles dels quals la doctoranda n'és la primera autora o coautora. El primer dels articles ha estat publicat en una revista situada en el primer decil de factor d'impacte dins l'àrea de Pediatria, el segon article ha estat publicat en una revista situada en el primer quartil en l'àrea de Farmacologia Clínica i el primer quartil en l'àrea de Malalties Infeccioses, i el darrer article es troba en fase de revisió en una revista en el tercer quartil de l'àrea de Malalties Infeccioses.

1 Primer article

Títol:

Benefits of a Pediatric Antimicrobial Stewardship Program in Antimicrobial Use and Quality of Prescriptions in a Referral Children's Hospital

Autors:

Eneritz Velasco-Arnaiz, Silvia Simó-Nebot, María Ríos-Barnés, Maria Goretti López Ramos, Manuel Monsonís, Mireia Urrea-Ayala, Iolanda Jordan, Anna Mas-Comas, Ricard Casadevall-Llandrich, Daniel Ormazábal-Kirchner, Daniel Cuadras-Pallejà, Cristina Pérez-Pérez, Marta Millet-Elizalde, Emilia Sánchez-Ruiz, Clàudia Fortuny and Antoni Noguera-Julian

Publicat a:

The Journal of Pediatrics, 2020



Benefits of a Pediatric Antimicrobial Stewardship Program in Antimicrobial Use and Quality of Prescriptions in a Referral Children's Hospital

Eneritz Velasco-Arnaiz, MD^{1,*}, Silvia Simó-Nebot, MD^{1,2,*}, María Ríos-Barnés, MD¹, María Goretti López Ramos, PharmD, BCPPS³, Manuel Monsonís, BSc⁴, Mireia Urrea-Ayala, MD, PhD⁵, Iolanda Jordan, MD, PhD^{2,6,7,8}, Anna Mas-Comas, PharmD³, Ricard Casadevall-Llandrich, BSba⁹, Daniel Ormazábal-Kirchner, BScs¹⁰, Daniel Cuadras-Pallejà, PhD¹¹, Cristina Pérez-Pérez, BSbs¹², Marta Millet-Elizalde, BSbs¹², Emilia Sánchez-Ruiz, MD, PhD¹³, Clàudia Fortuny, MD, PhD^{1,2,7,8}, and Antoni Noguera-Julian, MD, PhD^{1,2,7,8}

Objectives To evaluate the results of the first 24 months of a postprescription review with feedback-based antimicrobial stewardship program in a European referral children's hospital.

Study design We performed a pre-post study comparing antimicrobial use between the control (2015-2016) and the intervention periods (2017-2018) expressed in days of therapy/100 days present. Quality of prescriptions was evaluated by quarterly cross-sectional point-prevalence surveys. Length of stay, readmission rates, in-hospital mortality rates, cost of systemic antimicrobial agents, and antimicrobial resistance rates were included as complementary outcomes.

Results Total antimicrobial use and antibacterial use significantly decreased during the intervention period ($P = .002$ and $P = .001$ respectively), and total antifungal use remained stable. A significant decline in parenteral antimicrobial use was also observed ($P < .001$). In 8 quarterly point-prevalence surveys (938 prescriptions evaluated), the mean prevalence of use of any antimicrobial among inpatients was 39%. An increasing trend in the rate of optimal prescriptions was observed after the first point-prevalence survey ($P = .0898$). Nonoptimal prescriptions were more common in surgical than in medical departments, in antibacterial prescriptions with prophylactic intention, and in empirical more than in targeted treatments. No significant differences were observed in terms of mortality or readmission rates. Only minor changes in antimicrobial resistance rates were noted.

Conclusions Our antimicrobial stewardship program safely decreased antimicrobial use and expenditure, and a trend toward improvement in quality of prescription was also observed. (*J Pediatr* 2020;225:222-30).

The misuse of antimicrobial agents increase the rates of adverse effects related to their use, including the emergence and spread of antimicrobial resistance and results in higher morbidity and mortality.¹⁻⁶ Countries and organizations are responding with the development of coordinated action plans to fight antimicrobial resistance development, including the implementation of antimicrobial stewardship programs at the healthcare institution level.^{5,7-11}

Antimicrobial stewardship programs are multifaceted, interdisciplinary approaches to optimizing anti-infective therapy that have proved their effectiveness in reducing antimicrobial use in children, although the evidence concerning the impact of antimicrobial stewardship program on antimicrobial resistance rates is limited.^{3,5,10,12-16} Data on the most effective interventions for the pediatric population remain limited.³⁻⁵ As per adult studies,¹⁷ postprescription review with feedback (PPRF) may have a greater impact on decreasing antimicrobial use compared with preprescription authorization. A more restrictive approach may lead to conflicts, which are preventable with an educational-persuasive approach.^{3,18}

Measuring the impact of antimicrobial stewardship program in pediatrics also remains unsolved; currently, there are no standardized, validated clinical end points.^{5,10,15,17} Antimicrobial measures of consumption are the most

From the ¹Infectious Diseases and Systemic Inflammatory Response in Pediatrics, Infectious Diseases Unit, Department of Pediatrics, Sant Joan de Déu Hospital Research Foundation, Barcelona; ²Center for Biomedical Network Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid; ³Pharmacy Department; ⁴Clinical Microbiology Department; ⁵Infection Control Department; ⁶Pediatric Intensive Care Unit, Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona; ⁷Department of Pediatrics, University of Barcelona, Barcelona; ⁸Translational Research Network in Pediatric Infectious Diseases (RITIP), Madrid; ⁹Management Department; ¹⁰Computing Department, Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona; ¹¹Statistics Department, Sant Joan de Déu Research Foundation, Barcelona; ¹²Economy and Finance Department, Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona; and ¹³Blanquerna School of Health Science, Ramon Llull University, Barcelona, Spain

*Contributed equally.

Supported by "Contratos Río Hortega. Convocatoria 2018" (Acción Estratégica de Salud, Ayudas y Subvenciones. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Spain) (CM18/00054 [to S.N.]); and by "Subvencions per a la Intensificació de Facultatius Especialistes" (Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, Programa PERIS 2016-2020) (SLT008/18/00193 [to A.N.-J.]). S.N. and C.F. have received funds for speaking at symposia organized on behalf of Gilead Sciences. The other authors declare no conflicts of interest.

Portions of this study were presented at the 9th Meeting of the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), March 8-10, 2018, Seville, Spain; 36th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID), May 28-June 2, 2018, Malmö, Sweden; and the 63th Meeting of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH), November 8-10, 2018, Palma de Mallorca, Spain.

DOT	Days of therapy
LOS	Length of stay
PICU	Pediatric intensive care unit
PPS	Point-prevalence survey
PROA-SJD	Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos-Sant Joan de Déu
PPRF	Postprescription review with feedback

0022-3476/\$ - see front matter. © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.008>

commonly used metrics in hospital settings. Days of therapy (DOT), defined as the aggregate sum of days of exposure to an antimicrobial, based on the drugs administered rather than those prescribed, dispensed or purchased, is the preferred measure.^{3,10,11,13,19,20} When DOT are aggregated, an antimicrobial use rate is calculated over a denominator of person time at risk (patient-days or days present).²¹ Evaluating the appropriateness of antimicrobial use (considering whether the right agent, with the appropriate antimicrobial activity is being provided at the right dose, route, and schedule, for the right duration, taking into account patient allergies, drug interactions, and potential toxicities) is labor intensive and has no widely applicable standards of reference of best practices.^{3,10,22} Point prevalence methodology makes monitoring quality of prescriptions feasible.^{6,23} The potential impact on antimicrobial resistance is usually estimated by prevalence rates of infections owing to selected organisms and their evolution over time. Other metrics such as length of stay (LOS) must be interpreted with caution, because they can be affected by many other factors. Mortality is used as a balancing measure, ensuring that antimicrobial stewardship program interventions do not lead to increased harm. Finally, hospital expenditures have also been used as a complementary marker of the impact of antimicrobial stewardship program in healthcare centers.^{11,18,24}

We aimed to describe and evaluate the results of the initial 24 months of a PPRF-based antimicrobial stewardship program in a European referral children's hospital, in terms of quality of prescription and antimicrobial use.

Methods

The study intervention was conducted in the inpatient area of Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona, Spain), a 268-bed pediatric referral children's hospital for patients less than 18 years of age, with a full range of pediatric medical and surgical subspecialties, a 24-bed pediatric intensive care unit (PICU) (8.2%), and a 38-bed NICU (14.2%). The yearly number of hospital discharges is around 15 000.

Intervention

The hospital antimicrobial stewardship program (*Programa de Optimización del uso de Antimicrobianos Sant Joan de Déu* [PROA-SJD]) was first implemented in January 2017. The PROA-SJD core team was composed of a full-time pediatric infectious diseases specialist, and other part-time physicians including a pediatric intensive care specialist, clinical pharmacists, a microbiologist, a hospital epidemiology and infection control physician, and a nurse. Support was received from the computer, statistics, and hospital management teams.

The main antimicrobial stewardship program strategy was PPRF. All systemic antimicrobial agents (intravenous, intramuscular, or oral route) were included in antimicrobial stewardship program evaluation. An electronic form ([Appendix 1](#); available at www.jpeds.com) was included in the patients' electronic clinical chart to inform the prescribers as to

whether the antimicrobial prescription was considered "optimal" or "nonoptimal." For a prescription to be considered optimal, all the following criteria had to be met: (1) the administration of the antimicrobial was appropriate considering the diagnosis, the antimicrobial spectrum, our own reference guidelines, adapted to local epidemiology, and also accounting for patient allergies and comorbidities; (2) the drug was given via the right route, and at the right dose and with the right schedule; and (3) the expected and/or actual duration of the antimicrobial treatment were appropriate. Otherwise, prescriptions were categorized as nonoptimal and recommendations to discontinue or to modify therapy were provided not only in the antimicrobial stewardship program electronic form, but also face to face during clinical rounds or by phone in specific cases. Surgical teams received electronic and face-to-face recommendations every working day, and the rest of the departments received antimicrobial stewardship program recommendations weekly or twice a week. Acceptance of antimicrobial stewardship program recommendations was at the prescribers' discretion.

No preprescription authorization was implemented, but prescription filters for selected antimicrobial agents (meropenem, linezolid, teicoplanin, colistin, liposomal amphotericin B, itraconazole, voriconazole, posaconazole, micafungin, ganciclovir, cidofovir, valganciclovir, and fosfarnet) were incorporated in the e-prescription system, making it necessary for the prescriber to specify the indication.

In parallel with the PPRF, an antimicrobial resistance awareness campaign based on posters and informative capsules was conducted, and a pocket hospital guide on antimicrobial prescription was distributed. To simplify the prescription process and to ensure the right dosing and duration, some preset protocols with automatic calculation of dosing according to patient weight for the most common procedures or diagnoses were included in the e-prescription program ([Appendix 2](#); available at www.jpeds.com).

In addition, the antimicrobial stewardship program team organized monthly meetings to discuss protocols and specific aspects of antimicrobial use with the different medical and surgical teams and to share antimicrobial quality of prescription data.

Study Design

Two studies were conducted simultaneously from January 2017 onward.

Study 1. A pre-post study comparing antimicrobial use between the control period (2015-2016) and the intervention period (2017-2018). Owing to software limitations, data on antimicrobial use in the PICU and operating rooms were not available for this particular analysis. Antivirals and other pharmacy-compounded antimicrobial agents were not included. Systemic antibacterial and antifungal administration data were extracted from the e-prescription program and were expressed as DOT/100 days present. DOT was totaled for each month and then standardized to 100 days present using total days present for all admissions in a given

month, irrespective of antimicrobial administration. Person-time was calculated by subtracting hour and date-time of room exit from hour and date-time of room entry. Duplicated room entries were excluded. An individual patient counted 1 day present on each calendar day; between-unit transfers did not result in double counting.

Study 2. In 2017 and 2018, the quality of prescription of systemic antibacterials, antifungal agents, and antivirals was evaluated by means of 8 quarterly cross-sectional point-prevalence surveys (PPS). These PPS were conducted during the last week of the quarter in all admitted patients in all units, including PICU, with any active systemic antimicrobial prescription at 8:00 a.m. on the day of the survey. Prescribers were not aware of the PPS. The percentages of optimal and nonoptimal prescriptions were assessed and compared based on the department in charge, the intention of the prescription (empirical treatment, targeted treatment, or prophylaxis), the reason for treatment (community-acquired infections, nosocomial infections, and suspicion of infection in immunosuppressed patients), and the previously described reasons for nonoptimal prescription.

Complementary and Balancing Measures

Total hospital LOS, complexity-adjusted readmission rates, and complexity-adjusted in-hospital mortality rates according to national reference systems, cost of systemic antimicrobial agents based on the hospital expenditure data, and antimicrobial resistance rates were included as complementary outcomes of the PROA-SJD antimicrobial stewardship program. Antimicrobial resistance rates were obtained from the annual report of the local microbiology department, and included data on extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, quinolone-resistant urinary *E coli*, amoxicillin-clavulanate-resistant *E coli*, third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacter*, carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, extensively drug resistant *P aeruginosa*, multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates.²⁴

Statistical Analyses

Statistical analysis was carried out using SPSS version 25.0 software (IBM Corp., Armonk, New York) and “R” software (R Development Core Team 2013. R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Categorical variables are reported as proportions with 95% CIs, and continuous variables as means with SD or as medians with IQRs. Antimicrobial use before (2015-2016) and after (2017-2018) antimicrobial stewardship program implementation were compared with the Welch *t* test, and the change in antibacterial and antifungal use trend was assessed using interrupted time-series (step change model) analysis (Study 1). A χ^2 test and Fisher exact test were used to compare the quality of prescription in PPS (Study 2). Statistical significance was defined as a *P* value of less than .05.

This study was approved by Sant Joan de Déu Research Foundation Ethics Committee (ref. 32-20), which granted a waiver of the individual’s informed consent. The research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and national and institutional standards.

Results

During the 2017-2018 period, 5626 prescriptions corresponding with 50 different antimicrobial agents and with 3210 admissions of 2887 patients underwent PPRF in the antimicrobial stewardship program electronic form after a median time of 2.4 days (IQR, 1.5-3.6 days) from the first administration (Table I).

Study 1

In an interrupted time series analysis, total antimicrobial use and antibacterial use significantly decreased during the intervention period (2017-2018) as compared with 2015-2016 (Figure 1, A and B), and total antifungal use remained stable (Figure 1, C). The use of the parenteral route also declined after antimicrobial stewardship program implementation (*P* < .001). Antibacterial use also decreased in absolute values (median, 65.62 DOT/100 [95% CI, 63.56-67.68 DOT/100] in 2017-2018 vs 68.37 DOT/100

Table I. Characteristics of the 5626 prescriptions that underwent PPRF in patients’ electronic clinical charts by the PROA-SJD antimicrobial stewardship program during 2017-2018

Characteristics	No. (%)
Department of the prescriber	
Surgical	1843 (32.7)
Hemato-oncology	1035 (18.4)
PICU	797 (14.2)
Neonatology	371 (6.6)
Other medical departments	1580 (28.1)
Type of antimicrobial	
Antibacterial	5135 (91.3)
Antifungal	335 (5.9)
Antiviral	156 (2.8)
Route of administration	
Parenteral (intravenous or intramuscular)	4607 (81.9)
Oral	1019 (18.1)
Intention of prescription	
Prophylactic	1580 (28.1)
Surgical	1058 (67.0)
Medical	522 (33.0)
Therapeutic	3945 (70.1)
Empirical	3276 (83.0)
Targeted	669 (17.0)
Not recorded/unknown	91 (1.6)
Other	10 (0.2)
Reason for therapeutic prescription (n = 3945)	
Community-acquired infection	2472 (62.7)
Nosocomial infection	969 (24.5)
Suspicion of infection in immunosuppressed patient	504 (12.8)
Classification of prescription	
Optimal	4435 (79.3)
Nonoptimal*	1039 (18.7)
Unclassified	152 (2.0)

*Reasons to classify a prescription as nonoptimal were distributed as follows (>1 reason applies for a single prescription): inadequate treatment duration, n = 479 (46.1%); not local guidelines first-choice antimicrobial, n = 252 (24.2%); inadequate spectrum, n = 227 (21.8%); dosing issues, n = 226 (21.7%); and lack of antimicrobial indication, n = 171 (16.5%).

[95% CI, 66.79-69.95 DOT/100] days present in 2015-2016; $P = .044$). Antimicrobial use in DOT/100 days present for all analyzed agents is summarized in **Table II**. Significant decreases in antimicrobial use were observed for amikacin, piperacillin-tazobactam, and meropenem; vancomycin and teicoplanin; cefazolin, the antibacterial of choice for surgical prophylaxis in most cases; and most antibacterials used in the treatment of community-acquired infections. Conversely, cefoxitin and ceftriaxone use increased after

their inclusion as first-choice antibacterial for noncomplicated and complicated intra-abdominal infections, respectively, the latter in combination with metronidazole. Ciprofloxacin and cotrimoxazole prophylactic use also increased, mainly in children with immunosuppressive conditions, a growing group of patients in our institution. Global antifungal use rose (4.94 DOT/100 [95% CI, 4.24-5.64 DOT/100] vs 6.62 DOT/100 [95% CI, 6.04-7.21 DOT/100] days present; $P < .001$),

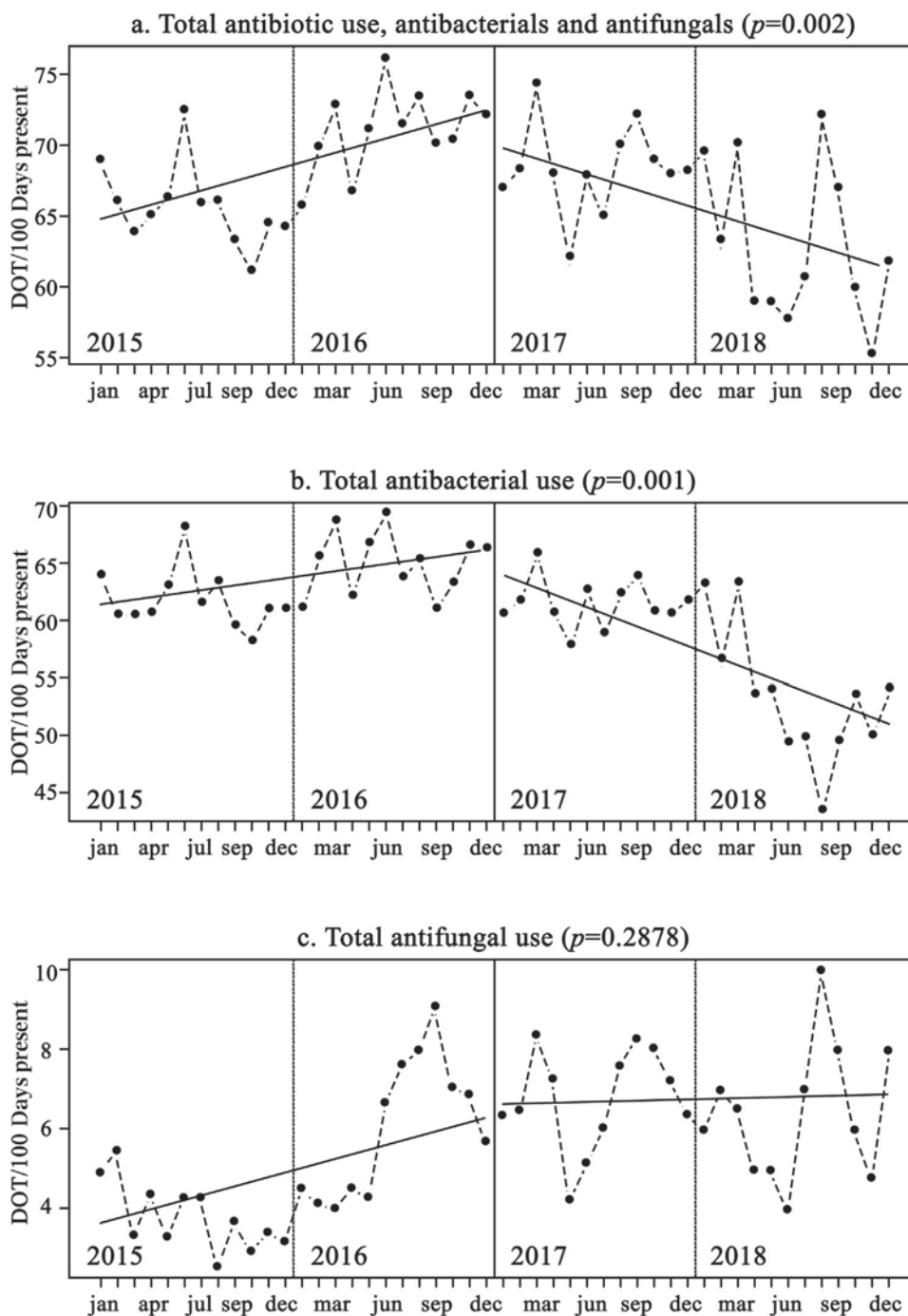


Figure 1. Antimicrobial use in DOT/100 days present over time. Continuous lines represent the tendency in antimicrobial use over time.

Table II. Antimicrobial use in DOT per 100 days present (DOT/100 days present)*

Drugs	Period	Median	95% CI	P value	Increase/decrease in use
Antibacterials and antifungals (all)	2015-2016	68.37	66.79-69.95	.044	Decrease
	2017-2018	65.62	63.56-67.68		
Parenteral route	2015-2016	50.52	47.85-53.21	<.001	Decrease
	2017-2018	44.18	41.83-47.91		
Antibacterials (all)	2015-2016	63.43	62.20-64.67	<.001	Decrease
	2017-2018	57.47	55.11-59.83		
Amikacin	2015-2016	0.95	0.81-1.08	.044	Decrease
	2017-2018	0.73	0.58-0.88		
Amoxicillin	2015-2016	3.44	2.49-4.40	.921	
	2017-2018	3.51	2.77-4.24		
Amoxicillin-clavulanate	2015-2016	13.49	12.91-14.08	.002	Decrease
	2017-2018	11.84	11.04-12.64		
Ampicillin	2015-2016	3.67	3.36-3.99	.002	Decrease
	2017-2018	3.04	2.82-3.25		
Azithromycin	2015-2016	1.42	1.11-1.73	.026	Decrease
	2017-2018	1.93	1.63-2.22		
Cefazoline	2015-2016	2.90	2.66-3.14	<.001	Decrease
	2017-2018	1.75	1.58-1.93		
Cefotaxime	2015-2016	2.44	2.21-2.69	.001	Decrease
	2017-2018	1.89	1.69-2.10		
Cefoxitin	2015-2016	1.02	0.68-1.35	.011	Increase
	2017-2018	1.55	1.36-1.73		
Ceftazidime	2015-2016	0.80	0.59-1.02	.748	
	2017-2018	0.84	0.69-1.01		
Ceftriaxone	2015-2016	3.67	3.37-3.97	.027	Increase
	2017-2018	4.16	3.86-4.45		
Ciprofloxacin	2015-2016	1.11	0.89-1.32	.016	Increase
	2017-2018	1.57	1.28-1.86		
Clarithromycin	2015-2016	1.01	0.81-1.21	<.001	Decrease
	2017-2018	0.31	0.20-0.43		
Clindamycin	2015-2016	1.08	0.88-1.26	.007	Decrease
	2017-2018	0.75	0.63-0.87		
Cloxacillin	2015-2016	1.03	0.87-1.19	.886	
	2017-2018	1.05	0.92-1.17		
Cotrimoxazole	2015-2016	3.98	3.68-4.28	<.001	Increase
	2017-2018	4.80	4.53-5.08		
Gentamycin	2015-2016	2.34	2.11-2.57	<.001	Decrease
	2017-2018	1.62	1.42-1.82		
Linezolid	2015-2016	0.40	0.29-0.52	.122	
	2017-2018	0.29	0.22-0.36		
Meropenem	2015-2016	6.38	5.94-6.81	.019	Decrease
	2017-2018	5.68	5.32-6.03		
Metronidazole	2015-2016	1.71	1.51-1.92	.799	
	2017-2018	1.66	1.35-1.97		
Piperacillin-tazobactam	2015-2016	3.02	2.64-3.40	<.001	Decrease
	2017-2018	1.68	1.29-2.07		
Teicoplanin	2015-2016	0.60	0.48-0.72	<.001	Decrease
	2017-2018	0.33	0.26-0.41		
Vancomycin	2015-2016	4.97	4.60-5.34	.006	Decrease
	2017-2018	4.23	3.89-4.57		
Antifungals (all)	2015-2016	4.94	4.24-5.64	<.001	Increase
	2017-2018	6.62	6.04-7.21		
Amphotericin-B lipid complex	2015-2016	0.97	0.71-1.23	.089	
	2017-2018	0.69	0.52-0.86		
Fluconazole	2015-2016	1.09	0.81-1.38	<.001	Increase
	2017-2018	2.76	2.41-3.16		
Itraconazole	2015-2016	0.12	0.03-0.22	<.001	Increase
	2017-2018	0.63	0.42-0.84		
Mycafungin	2015-2016	1.00	0.50-1.49	.777	
	2017-2018	0.91	0.65-1.18		
Posaconazole	2015-2016	0.24	0.09-0.40	<.001	Increase
	2017-2018	0.63	0.50-0.76		
Voriconazole	2015-2016	1.49	0.21-1.76	<.001	Decrease
	2017-2018	0.82	0.59-1.04		

*Antimicrobial drugs with a use of <0.4 DOT/100 days present in both periods are not shown. Significant changes in antimicrobial use are presented in bold.

owing to increases in the use of fluconazole, itraconazole, and posaconazole related to protocol changes and a local outbreak of *Aspergillus flavus* invasive infection (**Table II**).

Study 2

Overall, 938 prescriptions (corresponding with 623 patients) were evaluated in the 8 quarterly PPS conducted during 2017

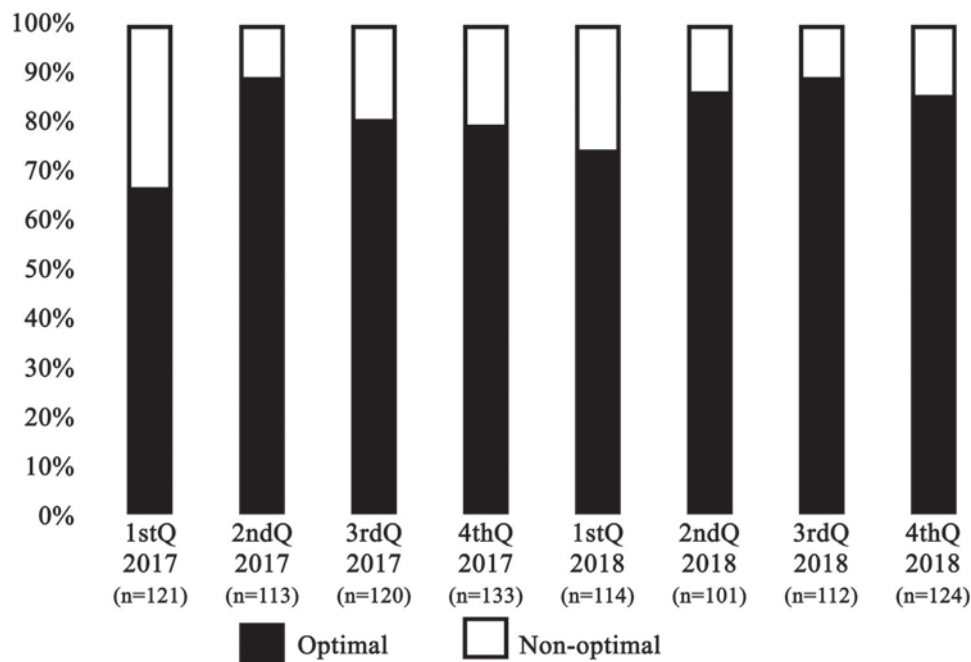


Figure 2. Distribution of optimal and nonoptimal antimicrobial prescriptions in the 8 quarterly PPS conducted during 2017 and 2018.

and 2018. The mean prevalence of use of any antimicrobial among inpatients was $39.0\% \pm 5.0\%$; 88.3%, 6.7%, and 5.0% of the evaluated prescriptions corresponded to systemic antibacterials, antifungal agents, and antivirals, and they were administered by parenteral or enteral route in 69.5% and 30.5% of cases, respectively. An increasing albeit nonsignificant trend in the rate of optimal prescriptions was observed after the first PPS ($P = .0898$; **Figure 2**).

Nonoptimal prescriptions ($n = 132$ [14.4%]) were more common in surgical departments (37.4% vs 8.5% in medical departments; $P < .001$), in antibacterial prescriptions with prophylactic intention (24.2% vs 11.3% in therapeutic regimens; $P < .001$), and in empirical treatment (13.0% vs 6.3% in targeted treatment; $P = .002$). No differences were observed according to the reason for treatment.

The highest rate of nonoptimal prescriptions (47.6%) was observed owing to the use of antibacterial prophylaxis in surgical patients during the postoperative period. The most frequent reasons for prescriptions being considered nonoptimal were excessive treatment duration (39.4%), lack of antimicrobial indication (22.7%), dosing issues (21.2%), not a first-choice antimicrobial according to local guidelines (21.2%), and inadequate spectrum (18.2%).

Complementary and Balancing Measures

No significant changes were observed in hospital mean LOS (4.5, 4.6, 4.5, and 4.5 days in 2015, 2016, 2017, and 2018, respectively), readmission rates (0.8, 0.8, 0.8, and 0.7), or in-hospital mortality rates (0.6, 0.5, 0.4, and 0.5) between the 2 study periods. Global hospital expenditure in antibacterials and antifungal agents decreased by a total of 64 406 Euros in 2017 and 137 574 Euros in 2018 as compared with the 2015–2016 mean expenditure (463 322 Euros), for an absolute savings of 201 980 Euros.

The rates of selected community- or nosocomial-acquired antimicrobial-resistant organisms that were isolated remained stable after PROA-SJD antimicrobial stewardship program implementation (**Table III**; available at www.jpeds.com). Only a decrease in multidrug resistant *P aeruginosa* isolates and increases in amoxicillin-clavulanate resistant *E coli* and fluoroquinolone-resistant urinary *E coli* isolates were observed.

Discussion

Reports on antimicrobial stewardship program performance in pediatric inpatients in the European healthcare setting remain scarce compared with the US healthcare setting.^{16,25} In contrast with most previous pediatric reports, our antimicrobial stewardship program implemented 2 core strategies simultaneously, namely, interaction and feedback between an infectious disease physician and the prescriber and preauthorization requirements for specific agents. We were able to provide antimicrobial use data over time, but also healthcare costs, safety, and antimicrobial resistance outcomes. Our results confirm that antimicrobial stewardship programs successfully decrease antimicrobial use in pediatric inpatients.^{3,5,12–14,16} Variations in the metrics used to evaluate their impact preclude direct comparisons between studies.^{5,10,15,19}

Aiming to obtain accurate antimicrobial use data, we calculated DOT based on administered doses and patient exposure in days present.^{3,10,13} E-prescription systems in healthcare centers should be able to provide such information, rather than mere dispensation and purchasing data that do not exactly reflect the amount of the drug the patient has actually received. The critical role of support from computer, statistics, and hospital management teams should

not be overlooked when planning antimicrobial stewardship program implementation.^{4,13}

During the intervention period, we observed a decrease in global antimicrobial use owing to the decrease in antibacterial use, but not in antifungal use. The former was not associated with changes in LOS, a surrogate marker of the complexity and severity of admitted patients, or readmission or mortality rates.^{3,11} Variations in antimicrobial use can be influenced by multiple factors (ie, infection outbreaks, protocol changes, drug shortages) that are often difficult to control, as happened in our case with antifungal use. The use of most broad-spectrum antipseudomonal agents significantly decreased without a significant rebound in the use of other drugs. The use of postoperative antibacterials in surgical wards also diminished, as shown by the decrease in cefazolin DOT, the antimicrobial prophylaxis of choice for most of the routine surgical procedures in our center, although the duration of postoperative antimicrobial prophylaxis still exceeded the recommended duration in current surgical guidelines.²⁶⁻²⁸

The optimal endpoint to assess the efficacy of ASPs, ideally a clinical one, remains to be determined.^{11,19,22,29-31} Currently available evidence about antimicrobial stewardship program quality indicators' applicability and use in pediatrics remains scarce.^{32,33} Objective, standardized, and easy-to-obtain quality indicators that focus on clinical outcomes of the most common clinical scenarios in which antibiotics are used in children are needed.

The mean antimicrobial prescription rates for hospitalized children remained stable at 39% during the study period, similar to other pediatric centers, and to the GLOBAL-PPS study (40.7%) that included data from 335 hospitals in 53 countries.³⁴⁻³⁹ Few reports have described the optimal rates of antibiotic prescription in pediatric hospitals, with adherence to local guidelines being the most commonly used indicator.^{34,38} We observed an improvement in quality of prescription after the first PPS of borderline significance. The high quality of prescription rate at antimicrobial stewardship program implementation (76%) and the short follow-up time may partially explain the lack of statistical significance. Unnecessarily prolonged antibiotic prophylaxis, and medical and surgical antimicrobial prescriptions had already been previously identified as being among the potential antimicrobial stewardship program targets to benefit most from this program.^{23,25}

One of the ultimate goals of antimicrobial stewardship program is to decrease antimicrobial resistance rates. A decrease in infections caused by multidrug resistant bacteria upon antimicrobial stewardship program implementation has been reported in children in adult studies, a secondary decrease in mortality has also been observed.⁴⁰⁻⁴² The impact of antimicrobial stewardship program on antimicrobial resistance is often not seen in the short term, so long-term monitoring of antimicrobial resistance is critical.⁴² We did not observe major changes in antimicrobial resistance rates after antimicrobial stewardship program implementation. Both the low prevalence of resistant pathogens at baseline in our hospital and

the short follow-up period may explain these findings. Nevertheless, some of the minor changes in antimicrobial resistance rates we observed deserve further comment. A small increase in the use of ciprofloxacin was observed during the intervention period, from 1.11 to 1.57 DOT/100 days present, in parallel with increasing rates of fluoroquinolone-resistant urinary *E coli* isolates. It is likely that these findings are related, because the consumption of quinolones has been associated with the development of different mechanisms of quinolone resistance in gram-negative bacteria.⁴³ This finding emphasizes the importance of multifaceted and continuous antimicrobial stewardship program activities and discourages the exclusion of drugs from the scope of monitoring based exclusively in quantitative use criteria.

Financial savings are also a known consequence of antimicrobial stewardship program, directly owing to the reduction in antimicrobial expenditure, but also indirectly to the avoidance of infections by resistant microorganisms, the shortening of LOS, and the decrease in nursing time needed to administer intravenous antimicrobial agents.^{11,14} Institutional support needs to be translated into human and technical resources to set up an antimicrobial stewardship program.^{11,19,24}

Our study has several limitations. Complementary antimicrobial use metrics were not performed, so the possibility of having favored the use of less antimicrobial agents (even of broader spectrum) or the underestimation of antimicrobial exposure inherent to DOT in patients with renal impairment should be borne in mind when interpreting our results.^{15,20,44} Also, by using days present, the denominator could be up to one-third higher than patient-days, causing antimicrobial use estimates to be lower with days present as compared with patient-days.²¹ A longer follow-up is necessary to adequately evaluate the changes we observed and to clarify whether they are also part of periodic variations in antimicrobial use and prescription patterns. Other factors potentially affecting antimicrobial use and quality of prescription, such as protocol changes within a particular unit or variations in medical staff, were not considered. Owing to limitations of the prescription systems in the PICU and in operating rooms during the study period, antimicrobial use data from these areas could not be analyzed. Therefore, total antimicrobial use data are probably underestimated because preincisional antibiotic prophylaxis is indicated in about 60% of pediatric interventions and antibiotics are massively used in the ICUs.^{45,46} Finally, professional satisfaction after antimicrobial stewardship program implementation was not quantified. The acceptance of prescribers is essential to achieving better results.¹⁸

A PPRF-based antimicrobial stewardship program safely decreased antimicrobial use during the initial 2 years of implementation in a referral children's hospital. A trend toward improvement in quality of prescription was also observed. To allow comparisons between studies and benchmarking, the most adequate metrics and end points to evaluate the impact of antimicrobial stewardship program interventions in pediatrics need to be identified. ■

Submitted for publication Apr 4, 2020; last revision received May 11, 2020; accepted Jun 3, 2020.

Reprint requests: Antoni Noguera-Julian, MD, PhD, Infectious Disease Unit, Pediatrics Department, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Déu 2, 08950 Esplugues, Barcelona, Spain. E-mail: ton@sjdhospitalbarcelona.org

References

- Gerber JS, Newland JG, Hospital M, City K, Coffin SE, Hall M, et al. Variability in antibiotic use at children's hospitals throughout the United States. *Pediatrics* 2015;126:1067-73.
- Clavenna A, Bonati M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:749-55.
- Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL. Inpatient antimicrobial stewardship in pediatrics: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4:e127-35.
- Brett A, Bielicki J, Newland JG, Rodrigues F, Schaad UB, Sharland M. Neonatal and pediatric antimicrobial stewardship programs in Europe—defining the research agenda. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e456-65.
- Hersh AL, Lurgio SA, Thurm C, Lee BR, Weissman SJ. Antimicrobial stewardship programs in freestanding children's hospitals. *Pediatrics* 2015;135:33-9.
- Amadeo B, Zarb P, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Rogues AM, et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2247-52.
- Smith RD, Coast J. Antimicrobial resistance: a global response. *Bull World Health Organ* 2002;80:126-33.
- Eurosurveillance editorial team. WHO member states adopt global action plan on antimicrobial resistance. *Euro Surveill* 2015;20.
- Mendelson M, Matsoso MP. The World Health Organization Global Action Plan for antimicrobial resistance. *S Afr Med J* 2015;105:325.
- Kronman MP, Banerjee R, Duchon J, Gerber JS, Green MD, Hersh AL, et al. Expanding existing antimicrobial stewardship programs in pediatrics: what comes next. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;7:241-8.
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:51-77.
- Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics* 2011;128:1062-70.
- Newland JG, Hersh AL. Purpose and design of antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:862-3.
- Agwu AL, Lee CKK, Jain SK, Murray KL, Topolski J, Miller RE, et al. A World Wide Web-based antimicrobial stewardship program improves efficiency, communication, and user satisfaction and reduces cost in a tertiary care pediatric medical center. *Clin Infect Dis* 2008;47:747-53.
- Montecatine-Alonso E, Gil-Navarro MV, Fernández-Llamazares CM, Fernández-Polo A, Soler-Palacín P, Llorente-Gutiérrez J, et al. Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: a proposal for antibiotic consumption measurement in children. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019;37:301-6.
- Donà D, Barbieri E, Daverio M, Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T, et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:3.
- Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, Zhao Y, Anand G, Cooper J, et al. What is the more effective antibiotic stewardship intervention: preprescription authorization or postprescription review with feedback? *Clin Infect Dis* 2017;64:537-43.
- Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake stewardship: a highly effective rounding-based antimicrobial optimization service. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:1104-10.
- Pollack L, Srinivasan A. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis* 2014;59:S97-100.
- Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolás J, Rodríguez-Maresca M, Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:16-24.
- Moehring RW, Dodds Ashley ES, Ren X, Likhnygina Y, Baker AW, Jones TM, et al. Denominator matters in estimating antimicrobial use: a comparison of days present and patient days. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:612-5.
- Van Den Bosch CMA, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher MEJL. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. *Clin Infect Dis* 2015;60:281-91.
- Goycochea-Valdivia WA, Moreno-Ramos F, Paño-Pardo JR, Aracil-Santos FJ, Baquero-Artigao F, del Rosal-Rabes T, et al. Identifying priorities to improve paediatric in-hospital antimicrobial use by cross-sectional evaluation of prevalence and appropriateness of prescription. *Enfermedades Infecc y Microbiol Clin* 2017;35:556-62.
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp* 2012;36.
- Donà D, Luise D, La Pergola E, Montemuzzo G, Frigo A, Lundin R, et al. Effects of an antimicrobial stewardship intervention on perioperative antibiotic prophylaxis in pediatrics. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:13.
- O'Hara LM, Thom KA, Preas MA. Update to the Centers for Disease Control and Prevention and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee guideline for the prevention of surgical site infection (2017): a summary, review, and strategies for implementation. *Am J Infect Control* 2018;46:602-9.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Heal Pharm* 2013;70:195-283.
- American Academy of Pediatrics. Antimicrobial prophylaxis in pediatric surgical patients. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics; 2018. p. 1031-2.
- Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, Macdougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* 2007;44:664-70.
- Rose Lucia, Coulter Marissa M, Shannon Chan J, Hossain and MCDP. The quest for the best metric of antibiotic use and its correlation with the emergence of fluoroquinolone resistance in children. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:e158-61.
- Metjian TA, Prasad PA, Kogon A. Evaluation of an antimicrobial stewardship program at a pediatric teaching hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:106-11.
- Arcenillas P, Boix-Palop L, Gómez L, Xercavins M, March P, Martínez L, et al. Assessment of quality indicators for appropriate antibiotic use. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:1-21.
- Newland JG, Gerber JS, Kronman MP, Meredith G, Lee BR, Thurm C, et al. Sharing antimicrobial reports for pediatric stewardship (SHARPS): a quality improvement collaborative. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7:124-8.
- Oswicki J, Gwee A, Noronha J, Palasanthiran P, McMullan B, Britton PN, et al. Australia-wide point prevalence survey of the use and appropriateness of antimicrobial prescribing for children in hospital. *Med J Aust* 2014;201:657-62.
- Zhang J-S, Liu G, Zhang W-S, Shi H-Y, Lu G, Zhao C-A, et al. Antibiotic usage in Chinese children: a point prevalence survey. *World J Pediatr* 2018;14:335-43.
- Sviestina I, Mozgis D. Antimicrobial usage among hospitalized children in Latvia: a neonatal and pediatric antimicrobial point prevalence survey. *Medicina (Kaunas)* 2014;50:175-81.
- De Luca M, Dona D, Montagnani C, Lo Vecchio A, Romanengo M, Tagliabue C, et al. Antibiotic prescriptions and prophylaxis in Italian children. Is it time to change? Data from the ARPEC project. *PLoS One* 2016;11:e0154662.
- Luthander J, Bennet R, Nilsson A, Eriksson M. Antimicrobial use in a Swedish pediatric hospital: results from eight point-prevalence surveys over a 15-year period (2003-2017). *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:929-33.
- Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H. The worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality

- indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1106-17.
40. Ceradini J, Tozzi AE, D'Argenio P, Bernaschi P, Manuri L, Brusco C, et al. Telemedicine as an effective intervention to improve antibiotic appropriateness prescription and to reduce costs in pediatrics. *Ital J Pediatr* 2017;43:105.
 41. Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H, Kaneko T, Furuichi M, Aizawa Y, et al. Sustained pediatric antimicrobial stewardship program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality. *Int J Infect Dis* 2017;64:69-73.
 42. Molina J, Peñalva G, Gil-Navarro MV, Praena J, Lepe JA, Pérez-Moreno MA, 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;65:1992-9.
 43. Yanat B, Rodríguez-Martínez JM, Touati A. Plasmid-mediated quinolone resistance in Enterobacteriaceae: a systematic review with a focus on Mediterranean countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:42135.
 44. Benić MS, Milanič R, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N, Versporten A, et al. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:vi50-8.
 45. Putnam LR, Chang CM, Rogers NB, Podolnick JM, Sakhuja S, Matuszczak M, et al. Adherence to surgical antibiotic prophylaxis remains a challenge despite multifaceted interventions. *Surgery* 2015;158:413-9.
 46. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med* 2019;45:172-89.

50 Years Ago in *THE JOURNAL OF PEDIATRICS*

Neonatal Seizures: 50 Years of Progress

Freeman JM. Neonatal seizures—diagnosis and management. *J Pediatr* 1970;77:701-8.

One-half century ago, John Freeman presented in *The Journal* a review of neonatal seizures, listing the major causes, presentations, diagnostic approaches, and treatments of the different etiologies. A high initial mortality of about 40% after neonatal seizures in 2 unselected and 25% in 1 selected series was found. Intracranial hemorrhage accounted for approximately 50% of deaths, both in children born at term and preterm at the time, and accounted for 60%-80% of postmortem identified causes of seizure-related deaths. In a series of deaths excluding preterm infants, 20% were due to birth trauma and anoxia. In the current literature, mortality has decreased to approximately 20%.¹ The list of etiologies for neonatal seizures still encompasses the same causes as it did 50 years ago. Hypoxic-ischemic encephalopathy is now the most common reason in the term, and intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. However, routine cranial ultrasound examination was not introduced in the neonatal intensive care unit until around 1980, and the latter would therefore likely have been diagnosed post mortem 50 years ago. There is a greater chance of both identifying and treating infants with hypoxic-ischemic encephalopathy today. There is a much better understanding of the metabolic causes of seizures today, and the field of genetics has identified several genetic epilepsy syndromes accounting for approximately 15% of all seizures in the neonatal population, with specific presentations and treatment options.² The higher rate of diagnosed seizures today is, to a large extent, due to the introduction of the amplitude integrated electroencephalogram, and the more widespread use of a full electroencephalogram with simultaneous video recordings. Reading Freeman's review reminds us of the immense progress that has been made in the field of neonatal seizures in the last 50 years, and also the fact that we still have neither the optimal diagnostic tools nor the optimal treatment options for this group of patients.

Jannicke H. Andresen, MD, PhD
Department of Neonatology
Oslo University Hospital
Oslo, Norway

Ola Didrik Saugstad, MD, PhD
Department of Pediatric Research
University of Oslo
Oslo, Norway

Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

References

1. Krawiec C, Muzio MR. Neonatal seizure. Tampa, FL: StatPearls Publishing; 2020.
2. Ramantani G, Schmitt B, Plecko B, Pressler RM, Wohlrab G, Klebermass-Schrehof K, et al. Neonatal seizures – are we there yet? *Neuropediatrics* 2019;50:280-93.

Table III. Rates of selected community- and nosocomial-acquired antimicrobial-resistant organisms that were isolated during the study period

	2015-2016	2017-2018	P value
ESBL producing <i>E coli</i>	6.0 (14/233)	8.9 (21/236)	.233
ESBL producing <i>K pneumoniae</i>	15.5 (16/103)	14.7 (15/102)	.869
FQR <i>E coli</i> (urinary)	21.7 (20/92)	35.2 (32/91)	.044
AMCR <i>E coli</i>	16.3 (38/233)	23.7 (56/236)	.045
C3GR <i>Enterobacter spp</i> (AmpC gene)	27.9 (38/136)	24.3 (25/103)	.523
Carbapenemase producing Enterobacteriaceae	0.4 (2/545)	0.7 (0/610)	.499
Meropenem resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10.5 (14/181)	7.9 (12/151)	.943
MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11.1 (20/181)	4.6 (7/151)	.033
XDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0/181)	0.7 (1/151)	.891
Meropenem resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0/12)	0 (0/8)	.803
VRE	1.2 (1/85)	0 (0/90)	.962
MRSA	15.7 (46/293)	18.7 (59/316)	.332

AMCR, amoxicillin/clavulanate resistant; C3GR, third-generation cephalosporin resistant; ESBL, extended-spectrum β -lactamase; FQR, fluoroquinolone resistant; MDR, multidrug resistant; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRE, vancomycin resistant *Enterococcus faecium*; XDR, extensively drug resistant. Data are shown as % (resistant strains/total strain isolations).

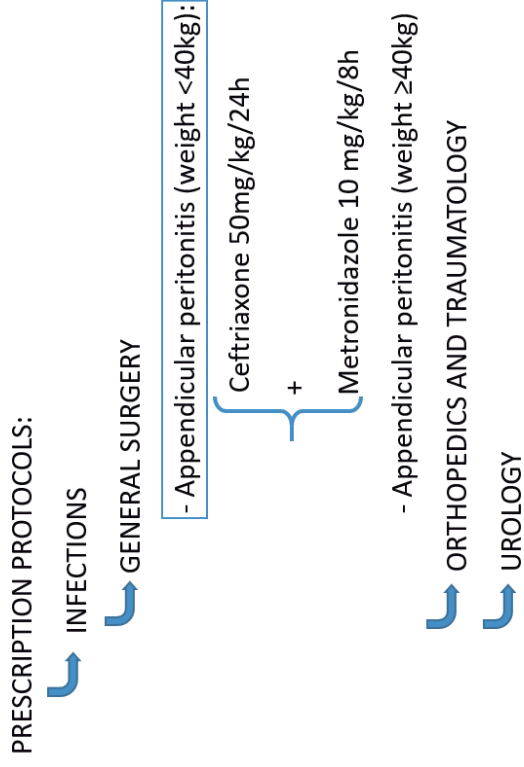
Appendix 1. Items that were included in the patients' electronic clinical chart that were evaluated during postprescription review and feedback

Item	Electronic clinical chart field
1	Date and hour
2	Date
3	Dropdown list of medical and surgical hospital departments
4	Dropdown list of antimicrobials included in the hospital e-formulary
5	Intravenous, intramuscular or oral
6	Prophylaxis (medical or surgical), empiric treatment or targeted treatment
7	Main diagnostic leading to the antimicrobial prescription from a dropdown list of diagnoses based on Global-PPS, ECDC and EPINE-PPSs
8	Culture or molecular results, when available, from a dropdown list of microorganisms and susceptibility patterns based on ECDC and EPINE-PPSs
9	Community-acquired infection, healthcare-associated infection or risk of infection in immunosuppressed patient
10	Yes or no
11	Indication for any antimicrobial prescription
12	Antimicrobial spectrum
13	First choice according to local guidelines
14	Dosing and interval between doses
15	Prescription duration
16	De-escalation
17	Sequential treatment
18	Classification of the prescription
	Recommendations
	‘Optimal’, narrower or wider than recommended
	Yes, no or no local guideline available
	‘Optimal’, lower/shorter or higher/longer than recommended
	‘Optimal’, shorter or longer than recommended, or not specified
	Adequately done, indicated and pending, not indicated yet-reconsider in 24-72h, not indicated
	Adequately done, indicated and pending, not indicated yet-reconsider in 24-72h, not indicated
	‘Optimal’ (according to optimal responses in all items 10-14) or ‘non-optimal’
	Open field

References

- Goossens H, Nathwani D. Global-PPS: Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance 2017 (Protocol-version September 2016). <http://www.global-pps.com/documents/>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 5.3. Stockholm: ECDC; 2016. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/PPS-HAI-antimicrobial-use-EU-acute-care-hospitals-V5-3.pdf>
- EPINE-PPS: Point Prevalence Survey of the Spanish Study of the Prevalence of Nosocomial Infections (Codebook. Version 9.0, March 2016). [http://www.sempsp.com/media/com_jnews/upload/EPINE-EPPS%202016%20Protocolo%20\(v9.0\).pdf](http://www.sempsp.com/media/com_jnews/upload/EPINE-EPPS%202016%20Protocolo%20(v9.0).pdf)

Appendix 2. Example of pre-set protocol with automatic calculation of dosing of the antibiotic according to patient's weight and length of treatment that was implemented in the e-prescription program.



<p><u>EXAMPLE CASE:</u> 7-year-old child with appendicular peritonitis diagnosed and surgically intervened on 1st of October 2019 Weight: 25kg <u>Prescription:</u> Ceftriaxone 1250 mg every 24h IV + metronidazole 250 mg every 8h IV <u>Duration of prescription:</u> from 1st October 2019 until 7th October 2019</p>

Es tracta d'un estudi quasi-experimental amb disseny pre-post intervenció que compara l'ús d'antimicrobians entre el període control (2015-2016) i el període posterior a la implementació del programa PROA-SJD (2017-2018). En l'apartat de mètodes es detalla el programa PROA-SJD, basat en la revisió post-prescripció amb *feedback*, i les seves principals intervencions.

L'indicador principal utilitzat per a mesurar l'ús d'antimicrobians (primer sub-estudi) és "dies de teràpia" per cada 100 "dies presents" (DOT/100DP). S'analitzen tots els antimicrobians d'ús sistèmic segons dades d'administració per als pacients ingressats a l'Hospital Sant Joan de Déu. Queden exclosos els pacients del bloc quirúrgic i de la UCIP per discrepàncies en el programari informàtic utilitzat.

En el segon sub-estudi, es compara la qualitat de les prescripcions per als pacients hospitalitzats al centre entre els dos períodes d'estudi. Aquesta qualitat és avaluada mitjançant enquestes transversals trimestrals de prevalença i es basa en criteris estandarditzats prèviament establerts.

Com a indicadors complementaris, es mesura la durada de les estades, les taxes de readmissió, les taxes de mortalitat, diverses taxes de resistència antimicrobiana i la despesa hospitalària en antimicrobians.

Els principals resultats de l'estudi són que en el període post-intervenció s'observa un descens significatiu en l'ús global d'antimicrobians ($p=0,002$), així com en l'ús d'antibiòtics ($p=0,001$), però no en l'ús d'antifúngics ni d'antivírics.

En quant a la qualitat de les prescripcions, s'observa una tendència a la milloria en el període post-intervenció ($p=0,0898$). Les profilaxis quirúrgiques postoperatòries presenten la taxa més elevada de prescripcions no òptimes (47,6%). Els motius més freqüents de prescripció no òptima són la durada excessiva del tractament (39,4%), la manca d'indicació del tractament antimicrobià (22,7%) i problemes de dosificació (21,2%).

No s'observen canvis rellevants en les taxes globals de RAM, ni en la durada dels ingressos, taxes de reingrés o taxes de mortalitat. S'observa una reducció en la despesa en antimicrobians.

2 Segon article

Títol:

Effects of a Paediatric Antimicrobial Stewardship Program on Antimicrobial Use and Quality of Prescriptions in Patients with Appendix-Related Intraabdominal Infections

Autors:

Sílvia Simó, Eneritz Velasco-Arnaiz, María Ríos-Barnés, María Goretti López-Ramos, Manuel Monsonís, Mireia Urrea-Ayala, Iolanda Jordan, Ricard Casadevall-Llandrich, Daniel Ormazábal-Kirchner, Daniel Cuadras-Pallejà, Xavier Tarrado Jordi Prat, Emília Sánchez, Antoni Noguera-Julian and Clàudia Fortuny

Publicat a:

Antibiotics, 2021



Article

Effects of a Paediatric Antimicrobial Stewardship Program on Antimicrobial Use and Quality of Prescriptions in Patients with Appendix-Related Intraabdominal Infections

Sílvia Simó ^{1,2,†} , Eneritz Velasco-Arnaiz ^{1,†}, María Ríos-Barnés ¹, María Goretti López-Ramos ³, Manuel Monsonís ⁴, Mireia Urrea-Ayala ⁵, Iolanda Jordan ^{2,6,7} , Ricard Casadevall-Llandrich ⁸, Daniel Ormazábal-Kirchner ⁹, Daniel Cuadras-Pallejà ¹⁰, Xavier Tarrado ¹¹ , Jordi Prat ¹¹ , Emília Sánchez ¹², Antoni Noguera-Julian ^{1,2,10,13,*} and Clàudia Fortuny ^{1,2,10,13,‡}

- ¹ Infectious Diseases and Systemic Inflammatory Response in Paediatrics, Infectious Diseases Unit, Department of Paediatrics, Sant Joan de Déu Hospital Research Foundation, 08950 Barcelona, Spain; ssimo@fsjd.org (S.S.); evelasco@sjdhospitalbarcelona.org (E.V.-A.); mrios@sjdhospitalbarcelona.org (M.R.-B.); cfortuny@sjdhospitalbarcelona.org (C.F.)
- ² Centre for Biomedical Network Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), 28029 Madrid, Spain; ijordan@sjdhospitalbarcelona.org
- ³ Pharmacy Department, Sant Joan de Déu Hospital, 08950 Barcelona, Spain; mlopezr@sjdhospitalbarcelona.org
- ⁴ Clinical Microbiology Department, Sant Joan de Déu Hospital, 08950 Barcelona, Spain; mmonsonis@sjdhospitalbarcelona.org
- ⁵ Patient Safety Area—Infection Control Unit, Sant Joan de Déu Hospital, 08950 Barcelona, Spain; murrea@sjdhospitalbarcelona.org
- ⁶ Pediatric Intensive Care Unit, Sant Joan de Déu Hospital, 08950 Barcelona, Spain
- ⁷ Department of Paediatrics, University of Barcelona, 08007 Barcelona, Spain
- ⁸ Management Department, Sant Joan de Déu Hospital, 08950 Barcelona, Spain; ricard@sjdhospitalbarcelona.org
- ⁹ Computing Department, Sant Joan de Déu Hospital, 08950 Barcelona, Spain; dormazabal@sjdhospitalbarcelona.org
- ¹⁰ Statistics Department, Sant Joan de Déu Research Foundation, 08950 Barcelona, Spain; dcuadras@fsjd.org
- ¹¹ Paediatric Surgery Department, Sant Joan de Déu Hospital, 08950 Barcelona, Spain; xtarrado@sjdhospitalbarcelona.org (X.T.); jopratt@sjdhospitalbarcelona.org (J.P.)
- ¹² Blanquerna School of Health Science, Ramon Llull University, 08022 Barcelona, Spain; emiliasr@blanquerna.url.edu
- ¹³ Translational Research Network in Paediatric Infectious Diseases (RITIP), 28009 Madrid, Spain
- * Correspondence: ton@sjdhospitalbarcelona.org; Tel.: +34-932-804-000 (ext. 80063); Fax: +34-932-033-959
- † Both authors share credit for first authorship.
- ‡ Both authors share credit for senior authorship.



Citation: Simó, S.; Velasco-Arnaiz, E.; Ríos-Barnés, M.; López-Ramos, M.G.; Monsonís, M.; Urrea-Ayala, M.; Jordan, I.; Casadevall-Llandrich, R.; Ormazábal-Kirchner, D.; Cuadras-Pallejà, D.; Tarrado, X.; et al. Effects of a Paediatric Antimicrobial Stewardship Program on Antimicrobial Use and Quality of Prescriptions in Patients with Appendix-Related Intraabdominal Infections. *Antibiotics* **2021**, *10*, 5. <https://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10010005>

Received: 27 November 2020

Accepted: 21 December 2020

Published: 23 December 2020

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



Copyright: © 2020 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: The effectiveness of antimicrobial stewardship programs (ASP) in reducing antimicrobial use (AU) in children has been proved. Many interventions have been described suitable for different institution sizes, priorities, and patients, with surgical wards being one of the areas that may benefit the most. We aimed to describe the results on AU and length of stay (LOS) in a pre-post study during the three years before (2014–2016) and the three years after (2017–2019) implementation of an ASP based on postprescription review with feedback in children and adolescents admitted for appendix-related intraabdominal infections (AR-IAI) in a European Referral Paediatric University Hospital. In the postintervention period, the quality of prescriptions (QP) was also evaluated. Overall, 2021 AR-IAs admissions were included. Global AU, measured both as days of therapy/100 patient days (DOT/100PD) and length of therapy (LOT), and global LOS remained unchanged in the postintervention period. Phlegmonous appendicitis LOS ($p = 0.003$) and LOT ($p < 0.001$) significantly decreased, but not those of other AR-IAI diagnoses. The use of piperacillin–tazobactam decreased by 96% ($p = 0.044$), with no rebound in the use of other Gram-negative broad-spectrum antimicrobials. A quasisignificant ($p = 0.052$) increase in QP was observed upon ASP implementation. Readmission and case fatality rates remained stable. ASP interventions were safe, and they reduced LOS and LOT of phlegmonous appendicitis and the use of selected broad-spectrum antimicrobials, while increasing QP in children with AR-IAI.

Keywords: antimicrobial stewardship; appendicitis; children; days of therapy; intra-abdominal infection; length of stay; paediatric

1. Introduction

Antimicrobial stewardship programs (ASP) are one of the interventions that have been proved to reduce antimicrobial use (AU) in children [1–7]. Numerous different ASP interventions exist, designed for different health centres, settings, clinical syndromes, and patients. However, data on the most effective stewardship strategies are limited for the paediatric population, while standardised and validated clinical endpoints are still under discussion [1,2,8,9]. Surgical wards have been described as one of the areas that may benefit the most from ASP interventions [10–12]. Improving the quality of surgical prescriptions, both in prophylactic and therapeutic protocols, may have a relevant impact on patient outcomes, antimicrobial resistance rates, and hospital expenses [13].

Recent publications demonstrate that shorter courses of antimicrobial therapy are appropriate for complicated intraabdominal infections (IAIs) and do not lead to an increase in the number of readmissions, nor in morbidity and mortality rates, especially following timely surgical intervention and source control [14,15]. The Infectious Diseases Society of America guidelines recommend treatment for 4 to 7 days in the setting of adequate source control in IAIs [16]. Several randomised clinical trials have shown that 3 to 4 days of antibiotics in a patient with clinical improvement is as effective and safe as longer courses of therapy, again provided that source control is achieved [17–19]. In spite of the available scientific evidence, broad-spectrum antibiotic overuse and excessive duration of antibiotic therapy persist in surgical wards [14,20].

The appendix is the most common source of infection in community-acquired IAIs, especially among children and adolescents [21]. A single prophylactic antimicrobial dose is recommended for noncomplicated (nonperforated) phlegmonous appendicitis before intervention [22,23]. However, there is wide variation among centre guidelines and protocols with respect to antibiotic regimens recommended in complicated paediatric appendicitis (defined as gangrenous perforated appendicitis, with or without local or generalised peritonitis, abscess, or appendiceal mass), and the optimal antibiotic regimen and duration of therapy are still unclear [10]. The most commonly identified bacteria in perforated appendicitis in children are anaerobes and *Escherichia coli*, followed by *Streptococcus anginosus* group, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*, with extended-spectrum β -lactamase (ESBL) and other multidrug-resistant strains rates depending on local epidemiology [24,25].

We aimed to describe and to evaluate the results on AU, length of stay (LOS) and quality of prescriptions (QP) of the first 3 years of an ASP intervention directed to children admitted for appendix-related intraabdominal infections (AR-IAI) in a European referral paediatric university hospital.

2. Results

Overall, 2021 admissions between January 2014 and December 2019 (919 in the pre-intervention period and 1102 in the postintervention period) for AR-IAIs were included (44.1% phlegmonous appendicitis, 28.9% gangrenous appendicitis, 24.4% appendicular peritonitis, 1.5% appendicular abscesses, and 1.1% appendicular masses). Patients median (IQR) age at diagnosis was 10.0 (7.4–12.8) years in the preintervention period and 10.4 (7.9–13.0) years in the postintervention period ($p = 0.241$; Table S1). An increase in the total number of admissions due to AR-IAI in the post-intervention period was observed, together with a significant change in the distribution of the different diagnoses between the two periods ($p < 0.001$, chi-square test; rates of gangrenous appendicitis and appendicular masses increased, while rates of phlegmonous appendicitis and appendix-related peritonitis decreased; Table S2). Laparoscopy was the most common surgical approach

($p = 0.255$) both in the preintervention period (93.0%) and in the postintervention period (93.3%). No patient died during the study period.

2.1. Days of Therapy (DOTs), Length of Therapy (LOT), and Length of Stay (LOS)

The main results are summarised in Table 1. In an interrupted time series analysis, no significant changes between periods were observed in global AU, expressed both in days of therapy/100 patient days (DOT/100PD; $p = 0.113$) and LOT ($p = 0.298$, Figure S1), or in global LOS ($p = 0.314$, Figure S2). A significant reduction in LOS ($p = 0.003$) and LOT ($p < 0.001$, Figure S3) was observed in phlegmonous appendicitis, but not in the rest of the diagnoses. A significant decrease in the monthly use of piperacillin–tazobactam [median (IQR) values: 44.2 DOT/100PD (39.1–49.8 DOT/100PD) in 2014–2016 vs. 1.9 DOT/100PD (0.0–9.3 DOT/100PD) in 2017–2019; $p = 0.044$] occurred, in favour of cefoxitin, ceftriaxone, and metronidazole use, although changes in the use of the latter did not reach statistical significance (Figure S4 and Table S3). LOT and LOS for the different AR-IAIs diagnoses are shown in Tables S4 and S5, respectively.

Table 1. Antimicrobial use (AU), both as days of therapy/100 patient days and as length of therapy (in days), and length of stay (in days) expressed as median (IQR) of monthly results; readmission rates and case fatality rates expressed as percentages (CI95%), totalled for each year for better data visualisation in appendix-related intraabdominal infections (AR-IAI) during the study period. Changes were assessed using interrupted time series analysis (step change model).

Indicator	Preintervention Period			Postintervention Period			<i>p</i>
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
Days of therapy/100 patient days	128.1 (118.4–143.6)	122.6 (109.7–132.8)	114.0 (110.6–126.8)	128.8 (122.3–157.2)	132.8 (117.2–140.6)	144.0 (133.8–158.9)	0.113
Length of therapy/AR-IAI (days)	4.7 (4.5–5.2)	4.7 (4.4–5.4)	5.2 (4.8–5.6)	4.5 (4.0–4.6)	4.4 (4.0–5.2)	4.1 (3.9–4.6)	0.298
Length of stay/AR-IAI (days)	4.2 (4.0–4.7)	4.5 (3.9–5.0)	4.6 (3.8–5.1)	4.0 (3.7–4.5)	4.1 (3.7–4.9)	3.6 (3.3–3.9)	0.314
Readmission rates	2.6 (2.0–3.1)	3.2 (2.7–3.9)	5.9 (5.5–6.7)	4.7 (4.1–5.1)	3.5 (2.9–4.0)	5.8 (5.3–6.3)	0.513
Case fatality rates	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0

2.2. Quality of Prescriptions

Overall, 715 antimicrobial prescriptions from 573 different admissions were evaluated during 2017–2019, representing 52% (573/1102) of all AR-IAI admissions in this period. The QP evaluation was performed by the ASP team at a median (IQR) time of 36.3 (33.9–80.9) hours after the initial prescription. Globally, 80.1% ($n = 593$) of the prescriptions were considered optimal. The diagnosis with the worst QP rates was phlegmonous appendicitis, with only 54.0% of optimal prescriptions ($p < 0.001$, chi-square test; Table S6). The most frequent reasons for a prescription to be considered nonoptimal ($n = 122$) were: excessive duration of treatment ($n = 78$, 63.9%), noncompliance with the local protocol ($n = 44$, 36.1%), inadequate antimicrobial spectrum ($n = 37$, 30.3%), wrong dosing ($n = 22$, 18.0%) and absence or delay in sequential treatment ($n = 17$, 13.9%). A trend towards an improvement in QP rates was observed during the postintervention period ($p = 0.052$, Figure 1).



Figure 1. Percentage of optimal prescriptions during the postintervention period (2017–2019) in patients admitted due to appendix-related intraabdominal infections (AR-IAs). Overall, 715 prescriptions were evaluated and a trend towards an improvement was observed ($p = 0.052$).

2.3. Other Outcomes

The ASP implementation had no impact in readmission rates (RR) or case fatality rates (FR) over time (Table 1).

3. Discussion

Surgery departments have been identified as those that may benefit the most from ASP, most often because of prescriptions including unnecessary prolonged antibiotic regimens and unnecessary use of wide-spectrum antibiotics, both in adult [11] and paediatric patients [10]. To date, the literature on the implementation of ASP in children and adolescents affected with surgical conditions is still scarce and uses different strategies and metrics that preclude direct comparisons between studies [9,11,21]. Our study analyses the impact of the first 3 years of a paediatric ASP based on postprescription review with feedback (PPRF) on AU, LOS, and QP in children and adolescents with AR-IAs. The intervention significantly reduced LOS and LOT in phlegmonous appendicitis, but not in the rest of diagnoses. Global AU, expressed in DOT/100PD, remained unchanged upon ASP implementation. Global LOT and LOS decreased in the postintervention period, albeit these changes were not statistically significant. Piperacillin–tazobactam use dramatically decreased without any rebound in the use of carbapenems or other wide-spectrum antibacterials. The stability in RR and the lack of deaths during the whole study period indicate patient safety of our ASP. These results are consistent with previous studies in adult patients [10,14,15] and confirm the safety and efficacy of ASP also in the most prevalent surgical paediatric patients, those affected with AR-IAs. It has been previously demonstrated that ASP based even solely on passive institutional guideline implementation can improve AU in IAs. Popovski et al. implemented a guideline with the objective of limiting antipseudomonal therapy in adults with community-acquired IAs. They reported reductions in DOT of ciprofloxacin and piperacillin/tazobactam together with increases in ceftriaxone use, without significant impacts on clinical outcomes, mortality, or hospital readmission rates [26]. Dubrovskaya et al. also reported reductions in the use of broad-spectrum antimicrobial agents in adults along with increased use of ceftiofloxacin in a similar study; mortality and LOS remained similar between groups [27]. Finally, Skarda et al. implemented a guideline focused on optimizing DOT based on clinical response and earlier oral step-down therapy in paediatric patients with acute appendicitis [28] and reported that the number of postoperative antibiotic doses decreased, more patients transitioned early to oral therapy,

and LOS and global hospital cost decreased without differences in hospital readmission, consultation with the emergency department, or reoperation rates. We designed an ASP based on PPRE, which has a stronger impact on decreasing AU compared with passive interventions or preprescription authorisation, as per the evidence available in adults [29]. Our program included 2 core strategies: interaction and feedback with the prescriber and preauthorisation requirements only for specific agents. Restrictive approaches are also at risk of creating a conflict in antimicrobial management in some wards, which is avoidable with educational and persuasive action [30].

We did not observe changes in global AU in the postintervention period. AU measured in DOT/100PD slightly increased and AU measured in LOT and LOS showed a decreasing trend, albeit none of these changes were statistically significant. We could not demonstrate that our ASP reduced these parameters; nevertheless, the reduction in LOT and LOS over time may still be relevant for patients' quality of life and hospital management issues [13,31]. These findings are at least partially attributable to an increase in gangrenous appendicitis admission rates (that require a 3-day to 5-day course of antibiotics) together with a decrease in phlegmonous appendicitis admission rates (maximum 1-day course of antibiotics), but also to a change in the peritonitis treatment protocol from 2017 onwards. The new regimen for generalised peritonitis included two narrower spectrum drugs (ceftriaxone and metronidazole, the use of which increased upon ASP implementation) instead of a single antimicrobial agent with a broader antimicrobial spectrum (piperacillin–tazobactam), which resulted in a twofold increase in DOT for this diagnosis. We want to stress that the use of piperacillin–tazobactam in the postintervention period dramatically decreased, without a parallel increase in the use of other antipseudomonal drugs, such as meropenem. The latter may lead to a decrease in antimicrobial resistance rates in AR-IAI patients in the long term, one of the ultimate goals of ASP [1–3,9]. Actually, reductions in the prevalence rates of infections by *Clostridium difficile* and multi-drug resistant *Pseudomonas* spp. have been reported in the long term [32,33]. An intrinsic limitation of both DOT and LOT is that differences between one or more doses given in the same day are not reflected [34]. As an example, DOT and LOT account 1 both for a patient receiving a single dose of antimicrobial at 8 a.m. the day of discharge and another receiving two different antimicrobials every 6 h for a full day (8 doses). Similarly, these indicators did not allow us to accurately assess whether phlegmonous appendicitis prescriptions were shortened from 24 h of treatment duration to one single antimicrobial dose as recommended in guidelines [22,23]. More than one metric is always advisable when measuring AU to partially overcome these limitations, since the use of specific drugs or group of drugs separately is often needed to properly identify changes in the spectrum of prescribed antimicrobials [34].

The CODA Collaborative Study has recently demonstrated that the conservative management with antibiotics of adults affected with appendicitis is not inferior to surgical appendectomy [35]. A previous meta-analysis had assessed this therapeutic strategy in children and concluded that, while the conservative management was effective in the short-term, it associated a higher failure rate with conservative management later on and recommended surgery as the treatment of choice for uncomplicated appendicitis in children [36]. To date, the conservative management of AR-IAI in our centre is uncommon and usually reserved for older children with appendicular abscesses or masses that receive intravenous antibiotics initially and undergo second-step surgery some weeks later. In consequence, we were not able to assess the impact of the conservative approach in AU and LOS in our study.

QP improved throughout the postintervention period with borderline statistical significance ($p = 0.052$). Our ASP was able to evaluate over 50% of all prescriptions within the recommended timeframe of 48–72 h after the initial prescription [3,37]. As previously described [38,39], the most frequent reason for a prescription being considered nonoptimal was excessive duration of treatment. In our case, this was especially striking in phlegmonous appendicitis. Even though both LOT and LOS significantly decreased upon ASP implementation for this condition, it was often treated with more than a single pe-

rioperative antimicrobial dose in the POSTintervention period as recommended in the guidelines [22]. The qualitative improvement in antimicrobial prescriptions regardless of the decrease in AU is one of the main objectives of ASP [3]. Previous studies have shown long-term improvements in QP after ASP implementation [40,41], highlighting the importance of institutional support and continuous ASP activities in health care centres. We would also like to emphasise the importance of the multidisciplinary collaboration with the surgeons and other specialists [1,3], as well as the critical support roles played by the computer, statistics, and hospital management teams in our centre, which should never be overlooked.

Our study is limited by the observational design, the short follow-up time, and the fact that we focused on AR-IAs, a prevalent but also specific surgical diagnosis. Additionally, no data on antimicrobials prescribed at discharge were recorded. We were unable to assess neither the financial results of our intervention nor potential changes in antimicrobial resistance rates for this specific group of patients, both of which are complementary measures of many ASPs. Finally, we did not measure prescriber satisfaction or the level of acceptance of ASP recommendations, despite a subjective perception that most surgeons were satisfied and showed increasing willingness to collaborate with the Paediatric Infectious Diseases Unit and the ASP team. The acceptance of prescribers is essential to achieving better results [3,30].

4. Materials and Methods

4.1. Study Design

This was a pre-post study comparing systemic (intravenous, intramuscular, and enteral) AU and LOS in paediatric inpatients admitted for AR-IAs after the implementation of an ASP based on PPRF; the preintervention period (2014–2016) was compared with the postintervention period (2017–2019). In the postintervention period, the QP was also assessed. RR and FR were evaluated as quality and safety measures.

4.2. Setting and Patients

The study was conducted in the surgical ward of Hospital Sant Joan de Déu, a 268-bed referral tertiary care university hospital for patients below 18 years of age in Barcelona, Spain, with a full range of paediatric medical and surgical subspecialties, a 28-bed paediatric intensive care unit and a 38-bed neonatal intensive care unit. In our centre, appendicitis is diagnosed on the basis of consistent history and physical examination, compatible selected laboratory studies and, in most cases, abdominal ultrasound evaluation [42]. Laparoscopic appendectomy is the treatment of choice over open appendectomy in most AR-IAI patients; conservative management of appendicitis is rare in our institution. All patients admitted because of acute phlegmonous or gangrenous appendicitis, appendicular peritonitis, or postappendicitis abdominal abscess or appendiceal mass, and who received at least one dose of a systemic antimicrobial during admission, were eligible. Negative appendectomies and AR-IAI in immunosuppressed patients were excluded.

4.3. Intervention: PROA-SJD

Our ASP (Programa de Optimización del uso de Antimicrobianos Sant Joan de Déu, PROA-SJD) was implemented in January 2017 [7]. The ASP core team was composed of a full-time paediatric infectious diseases specialist, and part-time physicians including a paediatric intensive care specialist, a clinical pharmacist, a microbiologist and an infection control and hospital epidemiology physician. Support was received from computer, statistics, and management hospital teams. Information Technology tools for daily work and for subsequent data analysis were established.

The local guidelines for AR-IAI were discussed together with the surgical team and updated on January 2017, the first month of the ASP implementation. The recommended antimicrobial regimens in local protocols for AR-IAs in the preintervention period (2014 to 2016) and upon ASP implementation in the postintervention period (2017 to 2019) are

summarised in Table 2. The latter were based on the Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America [16].

Table 2. Recommended first-line and preferred alternative antimicrobial regimens in appendix-related intraabdominal infections (AR-IAI) during the study periods.

AR-IAI (Recommended Duration of Treatment)	Preintervention Period (2014–2016)	Postintervention Period (2017–2019)
Phlegmonous appendicitis (1 to 3 doses) *	Cefoxitin Alternative: Gentamicin + metronidazole	Cefoxitin Alternative: Gentamicin + metronidazole
Gangrenous appendicitis with or without local peritonitis (3 to 5 days)	Cefoxitin Alternative: Gentamicin + metronidazole	Cefoxitin Alternative: Gentamicin + metronidazole
Appendicular peritonitis (7 to 10 days)	Piperacillin–tazobactam Alternative: Gentamicin + metronidazole	Ceftriaxone plus metronidazole Alternative: Gentamicin + metronidazole or piperacillin–tazobactam
Appendicular abscess or mass (7 to 10 days) &	Amoxicillin–clavulanate Alternative: Piperacillin–tazobactam	Amoxicillin–clavulanate Alternative: Gentamicin + metronidazole
Appendicular-related sepsis [43]	Meropenem 7–10 days Alternative: Piperacillin–tazobactam +/- aminoglycoside	Meropenem 5–7 days Alternative: Piperacillin–tazobactam +/- aminoglycoside

* Up to 3 doses are recommended during surgery if the surgical intervention is extended. & Up to 14 days of total treatment if oral antibiotics are prescribed.

The core strategy of the ASP was PPRF (summarised in Figure 2). Based on evaluation of the main aspects of diagnosis and treatment, antimicrobial prescriptions were considered “optimal” or “nonoptimal” [7,44–46]. For a prescription to be considered “optimal”, all the following criteria had to be met: (1) the administration of the antimicrobial was appropriate considering the diagnosis, antimicrobial spectrum, and our own protocols (Table 2), was adapted to local epidemiology, and also accounted for patient allergies and comorbidities; (2) the drug was given via the right route, and at the right dose and with the right schedule; and (3) the expected and/or actual duration of the antimicrobial treatment was appropriate [7]. For “nonoptimal” prescriptions, feedback with recommendation to discontinue or to modify therapy was provided daily in the patient’s electronic clinical chart and also face-to-face or by phone during morning rounds with the surgical team. Acceptance of recommendations was at the prescribers’ discretion. No preprescription authorisation strategies were implemented, but prescription filters for selected antimicrobial agents (meropenem, linezolid, teicoplanin, colistin, liposomal amphotericin B, itraconazole, voriconazole, posaconazole, micafungin, gancyclovir, cidofovir, valganciclovir, and fos-carnet) were incorporated in the e-prescription system, forcing prescribers to indicate the reason for selecting one of these drugs before validation of the prescription. In addition, pre-set protocols with automatic calculation of dosing according to patient weight for the different AR-IAIs were included in the e-prescription program. Finally, the ASP team also attended quarterly team meetings to discuss specific aspects of AU and to give direct feedback to the paediatric surgery team.

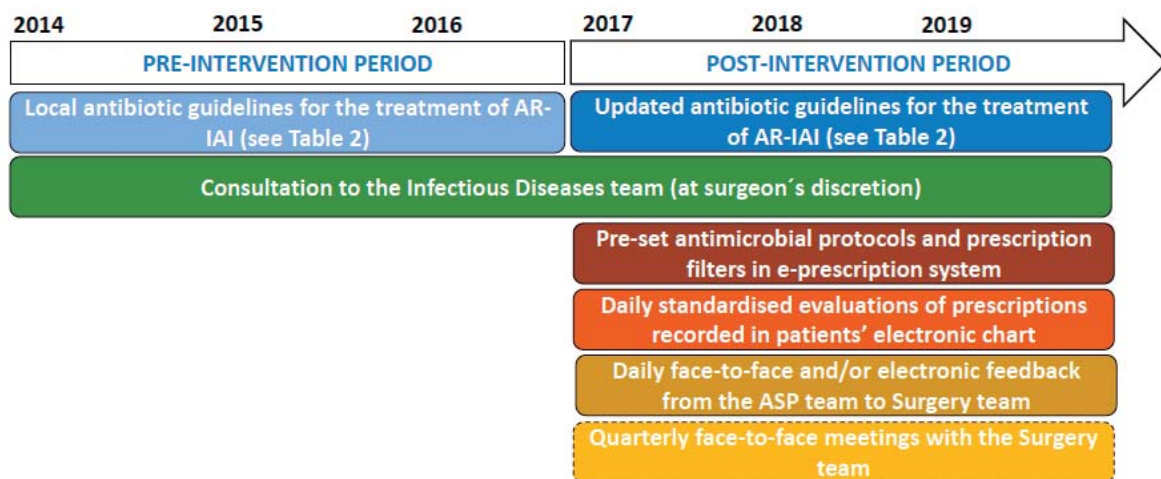


Figure 2. Newly implemented interventions as part of the antimicrobial stewardship program (ASP) to optimise the antibiotic management of children and adolescents admitted due to appendicular-related intraabdominal infections (AR-IAI).

4.4. Definitions

IAIs were classified as phlegmonous appendicitis, gangrenous appendicitis, appendicular peritonitis, appendicular abscess, and appendicular mass as per the surgeons operative and clinical reports.

4.4.1. Days of Therapy (DOTs), Length of Therapy (LOT), and Length of Stay (LOS)

AU data were expressed as DOT/100 PD. DOTs were defined as the number of days that a patient received each antibiotic, regardless of the dose or number of doses. When a patient received more than one antibiotic, more than one DOT was counted [47]. Antibacterial administration data were extracted from the e-prescription program during the admission. Oral antibiotics prescribed at discharge used different e-prescription software and were not collected. DOTs were totalled for each month and then standardised to 100 PD using total PD for AR-IAI admissions in a given month. Person time was calculated in PD by subtracting date of discharge from date of admission. An individual patient counted 1 PD on each calendar day; between-unit transfers did not result in double counting [48].

Length of therapy (LOT) was defined as the number of consecutive days that a patient received systemic antimicrobial agents, irrespective of the number of antibiotics or doses [47]. Mean monthly LOT was calculated by dividing total LOT by the number of admissions due to AR-IAIs in a given month.

Length of stay (LOS) was defined as the length of an inpatient episode of care, calculated from the day of admission to the day of discharge, and based on the number of nights spent in hospital. LOS in patients admitted and discharged on the same calendar day was 1 day [47]. Again, mean monthly LOS was calculated by dividing total LOS by the number of admissions due to AR-IAIs in a given month.

4.4.2. Quality of Prescriptions

During the postintervention period (2017–2019), standardised evaluations of the quality of antimicrobial prescriptions were made as detailed above for patients with AR-IAIs admitted to the surgical ward at 8 a.m. every working day.

4.4.3. Other Outcomes

RR were calculated as the percentage of nonscheduled surgery ward readmissions related to AR-IAI in the 90 days following discharge, and FR were calculated as the percentage of all-cause deaths in the 365 days following discharge; both rates were also collected.

4.5. Statistical Methods

Statistical analyses were carried out using SPSS v21.0 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) and R software (R Development Core Team 2013. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org>). Categorical variables were reported as proportions with 95% confidence intervals (95% CI), and continuous variables as mean/medians with interquartile ranges (IQRs). Changes in AR-IAI admission rates between the preintervention and the postintervention periods and reasons for nonoptimal QP between the different diagnoses were compared with the chi-square test. Changes in AU (calculated both as DOT/100PD and as LOT), LOS, RR, and FR were assessed using interrupted time series analysis (step change model), showing level changes and slope changes over time. For these analyses, all data were totalled for each month; yearly results (median [IQR] of monthly results) are shown in tables for better data visualisation. Statistical significance was defined as a p -value < 0.05 .

4.6. Ethics Statements

This study was approved by Sant Joan de Déu Research Foundation Ethics Committee [PIC 32-20]. A waiver of the individual's informed consent was granted. The research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and national and institutional standards.

5. Conclusions

In conclusion, ASP safely reduced LOT and LOS in phlegmonous appendicitis and the global use of piperacillin–tazobactam, while improving antimicrobial QP in children admitted due to AR-IAs. Our results are consistent with those of previous studies on ASP in the paediatric inpatient and highlight the importance of continuous support of these interventions over time in healthcare centres. Further studies are needed to identify the best combination of AU indicators for measuring these interventions.

Supplementary Materials: The following are available online <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/1/5/s1>. Figure S1: Monthly mean antimicrobial use (AU) expressed as length of therapy (LOT, in days) in appendicular-related intraabdominal infections (AR-IAs) ($p = 0.298$), Figure S2: Monthly mean length of stay (LOS, in days) in appendicular-related intraabdominal infections (AR-IAs) ($p = 0.314$), Figure S3: Monthly mean antimicrobial use (AU) expressed as length of therapy (LOT, in days) in phlegmonous appendicitis ($p < 0.001$), Figure S4: antimicrobial use (AU) in days of therapy/100 patient-days (DOT/100PD) by drug during the preintervention (2014–2016) and the postintervention (2017–2019) periods. Drugs with use below 2.0 DOT/100PD in both periods are not shown, Table S1: Median (IQR) age, in years, according to the different diagnosis of appendix-related intraabdominal infections (AR-IAI) in the preintervention (2014–2016) and in the postintervention (2017–2019) periods; changes were assessed using the Mann–Whitney U test, Table S2: Admissions due to appendix-related intraabdominal infections (AR-IAI) in the preintervention (2014–2016) and postintervention (2017–2019) periods. Changes were assessed using the chi-square test, Table S3: Antimicrobial use (AU) in days of therapy (DOT)/100 patient days (PD) by drug expressed as median (IQR) of monthly results totalled for each year for better data visualisation in appendix-related intraabdominal infections (AR-IAI) during the study period. Drugs with use below 2.0 DOT/100PD in both periods are not shown. Changes were assessed using interrupted time series analysis (step change model), Table S4: Antimicrobial use (AU) as length of therapy (LOT, in days) by appendix-related intraabdominal infections (AR-IAI) diagnosis expressed as median (IQR) of monthly results totalled for each year for better data visualisation during the study period. Changes were assessed using interrupted time series analysis (step change model), Table S5: Length of stay (LOS, in days) by appendix-related intraabdominal infections (AR-IAI) diagnosis expressed as median (IQR) of monthly results totalled for each year for better data visualisation during the study period. Changes were assessed using interrupted time series analysis (step change model), Table S6: Antimicrobial stewardship program (ASP) evaluation of antimicrobial prescriptions by

appendix-related intraabdominal infections (AR-IAI) diagnosis during the postintervention period (2017–2019). Changes were assessed using the chi-square test.

Author Contributions: Conceptualisation, S.S. and E.V.-A.; methodology, S.S., E.V.-A. and A.N.-J.; software, D.O.-K. and R.C.-L.; validation, E.V.-A. and A.N.-J.; formal analysis, D.C.-P., S.S., and A.N.-J.; investigation, S.S., E.V.-A., and M.R.-B.; resources, R.C.-L. and D.O.-K.; data curation, S.S.; writing—original draft preparation, S.S. and E.V.-A.; writing—review and editing, A.N.-J., M.R.-B., M.G.L.-R., M.M., M.U.-A., I.J., X.T., J.P., E.S., and C.F.; visualisation, S.S.; supervision, A.N.-J. and C.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was supported by Contratos Río Hortega. Convocatoria 2018 (Acción Estratégica de Salud. Ayudas y Subvenciones. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Spain) (CM18/00054 (to S.S.)) and by Subvencions per a la Intensificació de Facultatius Especialistes (Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, Programa PERIS 2016–2020) (SLT008/18/00193 (to A.N.-J.)).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of Sant Joan de Déu Research Foundation (protocol code PIC 32-20, approved on 26 March 2020).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the fact that only anonymised data were used.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. Raw data were generated as part of the routine work at Hospital Sant Joan de Déu and analysed thereafter.

Acknowledgments: We extend our sincere thanks to Roger Estivill for formatting of figures and tables, and to Kilian Vellvé for statistical counselling.

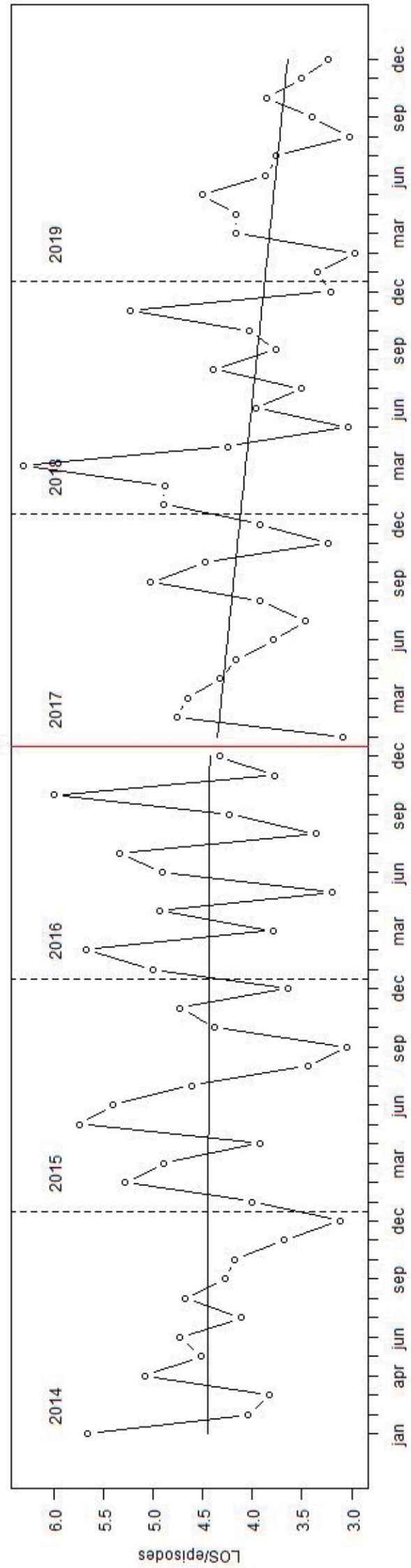
Conflicts of Interest: S.S. and C.F. have received funds for speaking at symposia organised on behalf of Gilead Sciences. The other authors declare no conflicts of interest.

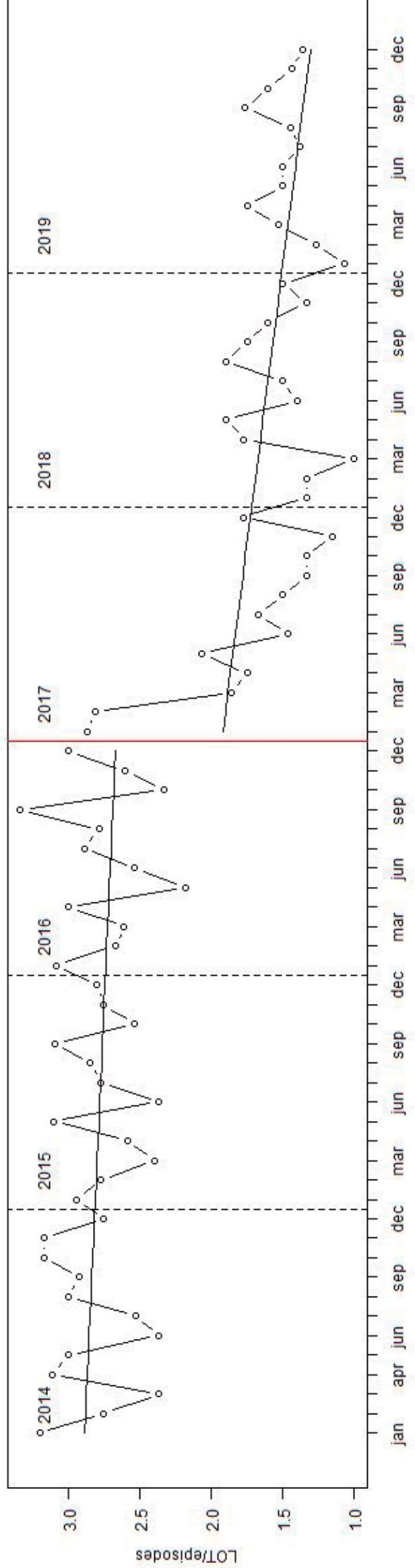
References

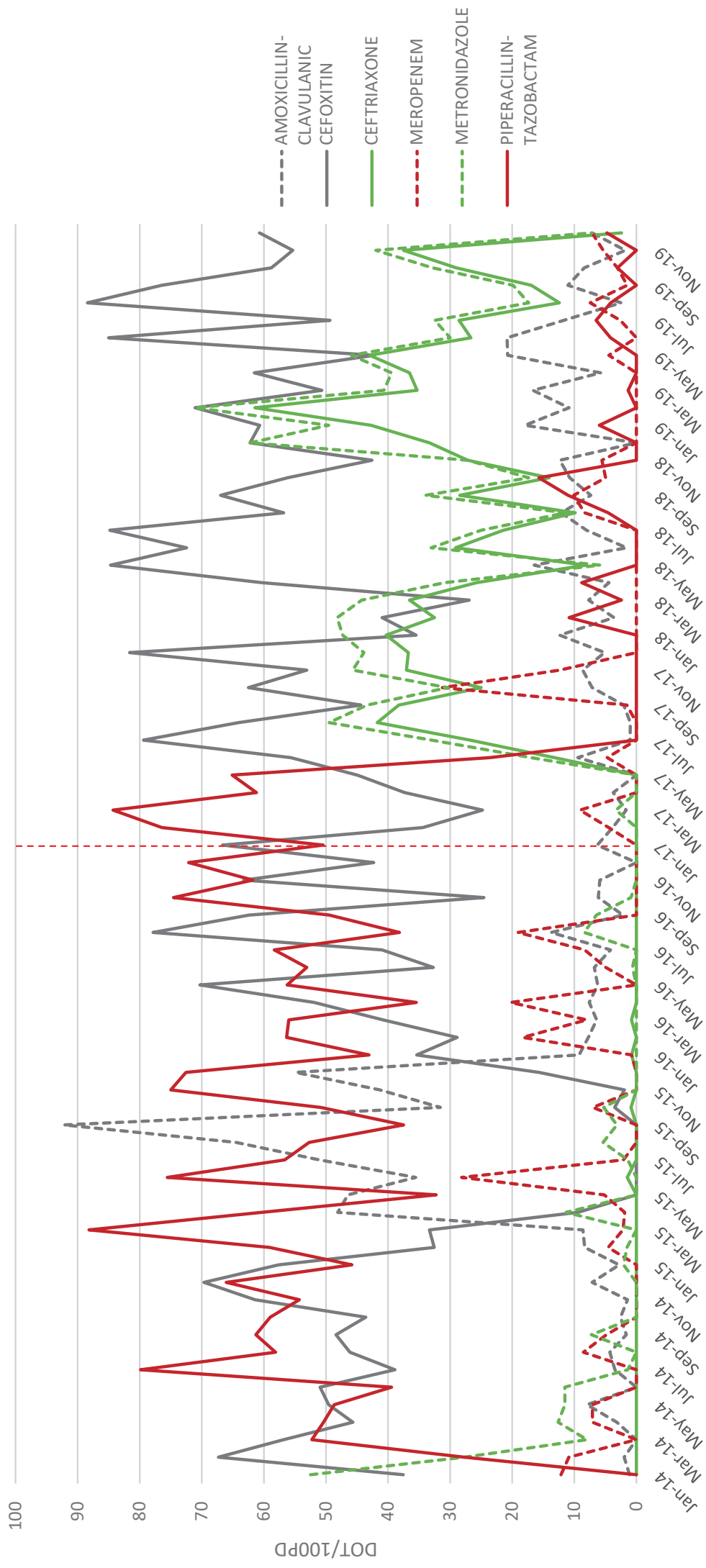
- Smith, M.J.; Gerber, J.S.; Hersh, A.L. Inpatient antimicrobial stewardship in pediatrics: A systematic review. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* **2015**, *4*, e127–e135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Hersh, A.L.; De Lurgio, S.A.; Thurm, C.; Lee, B.R.; Weissman, S.J. Antimicrobial stewardship programs in freestanding children's hospitals. *Pediatrics* **2015**, *135*, 33–39. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Barlam, T.F.; Cosgrove, S.E.; Abbo, L.M.; Macdougall, C.; Schuetz, A.N.; Septimus, E.J.; Srinivasan, A.; Dellit, T.H.; Falck-ytter, Y.T.; Fishman, N.O.; et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin. Infect. Dis.* **2016**, *62*, 51–77. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Di Pentima, M.C.; Chan, S.; Hossain, J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics* **2011**, *128*, 1062–1070. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Newland, J.G.; Hersh, A.L. Purpose and design of antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Pediatric Infect. Dis. J.* **2010**, *29*, 862–863. [[CrossRef](#)]
- Kronman, M.P.; Banerjee, R.; Duchon, J.; Gerber, J.S.; Green, M.D.; Hersh, A.L.; Hyun, D.; Maples, H.; Nash, C.B.; Parker, S.; et al. Expanding existing antimicrobial stewardship programs in pediatrics: What comes next. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* **2017**, *7*, 241–248. [[CrossRef](#)]
- Velasco, E.; Simó, S.; Ríos-Barnés, M.; López, M.G.; Monsonís, M.; Urrea, M.; Jordan, I.; Mas, A.; Casadevall, R.; Ormazábal, D.; et al. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program in antimicrobial use and quality of prescriptions in a referral children's hospital. *J. Pediatr.* **2020**, *225*, 222–230. [[CrossRef](#)]
- Brett, A.; Bielicki, J.; Newland, J.G.; Rodrigues, F.; Schaad, U.B.; Sharland, M. Neonatal and pediatric antimicrobial stewardship programs in Europe-defining the research agenda. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2013**, *32*, e456–e465. [[CrossRef](#)]
- Donà, D.; Barbieri, E.; Daverio, M.; Lundin, R.; Giaquinto, C.; Zaoutis, T.; Sharland, M. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: A systematic scoping review. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* **2020**, *9*, 3. [[CrossRef](#)]
- Willis, Z.I.; Duggan, E.M.; Gillon, J.; Blakely, M.L.; Di Pentima, M.C. Improvements in antimicrobial prescribing and outcomes in pediatric complicated appendicitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2018**, *37*, 429–435. [[CrossRef](#)]
- Sartelli, M.; Duane, T.M.; Catena, F.; Tessier, J.M.; Coccolini, F.; Kao, L.S.; De Simone, B.; Labricciosa, F.M.; May, A.K.; Ansaloni, L.; et al. Antimicrobial stewardship: A call to action for surgeons. *Surg. Infect.* **2016**, *17*, 625–631. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Della Polla, G.; Bianco, A.; Mazzea, S.; Napolitano, F.; Angelillo, I.F. Preoperative antibiotic prophylaxis in elective minor surgical procedures among adults in southern Italy. *Antibiotics* **2020**, *9*, 713. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Güerri-Fernández, R.; Villar-García, J.; Herrera-Fernández, S.; Trenchs-Rodríguez, M.; Fernández-Morato, J.; Moro, L.; Sancho, J.; Grande, L.; Clará, A.; Grau, S.; et al. An antimicrobial stewardship program reduces antimicrobial therapy duration and hospital stay in surgical wards. *Rev. Esp. Quimioter.* **2016**, *29*, 119–121. [[PubMed](#)]

14. Foolad, F.; Nagel, J.L.; Eschenauer, G.; Patel, T.S.; Nguyen, C.T. Disease-based antimicrobial stewardship: A review of active and passive approaches to patient management. *J. Antimicrob. Chemother.* **2017**, *72*, 3232–3244. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Saar, S.; Mihnoviř, V.; Lustenberger, T.; Rauk, M.; Noor, E.-H.; Lipping, E.; Isand, K.-G.; Lepp, J.; Lomp, A.; Lepner, U.; et al. Twenty-four hour versus extended antibiotic administration after surgery in complicated appendicitis: A randomized controlled trial. *J. Trauma Acute Care Surg.* **2019**, *86*, 36–42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Solomkin, J.S.; Mazuski, J.E.; Bradley, J.S.; Rodvold, K.A.; Goldstein, E.J.C.; Baron, E.J.; O'Neill, P.J.; Chow, A.W.; Dellinger, E.P.; Eachempati, S.R.; et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **2010**, *50*, 133–164. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Sawyer, R.G.; Claridge, J.A.; Nathens, A.B.; Rotstein, O.D.; Duane, T.M.; Evans, H.L.; Cook, C.H.; O'Neill, P.J.; Mazuski, J.E.; Askari, R.; et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 1996–2005. [[CrossRef](#)]
18. Rattan, R.; Allen, C.J.; Sawyer, R.G.; Askari, R.; Banton, K.L.; Claridge, J.A.; Cocanour, C.S.; Coimbra, R.; Cook, C.H.; Cuschieri, J.; et al. Patients with complicated intra-abdominal infection presenting with sepsis do not require longer duration of antimicrobial therapy. *J. Am. Coll. Surg.* **2016**, *222*, 440–446. [[CrossRef](#)]
19. Basoli, A.; Chirletti, P.; Cirino, E.; D'Ovidio, N.G.; Doglietto, G.B.; Giglio, D.; Giulini, S.M.; Malizia, A.; Taffurelli, M.; Petrovic, J.; et al. A prospective, double-blind, multicenter, randomized trial comparing ertapenem 3 vs ≥ 5 days in community-acquired intraabdominal infection. *J. Gastrointest. Surg.* **2008**, *12*, 592–600. [[CrossRef](#)]
20. Cole, K.; Phlamon, M.; Petite, S.E. Comparison of short-course and prolonged antimicrobial therapy in the management of intra-abdominal infections. *Surg. Infect.* **2019**, *20*, 519–523. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Hoffmann, C.; Zak, M.; Avery, L.; Brown, J. Treatment modalities and antimicrobial stewardship initiatives in the management of intra-abdominal infections. *Antibiotics* **2016**, *5*, 11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Andersen, B.R.; Kallehave, F.L.; Andersen, H.K. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2005**, CD001439. [[CrossRef](#)]
23. Litz, C.N.; Asuncion, J.B.; Danielson, P.D.; Chandler, N.M. Timing of antimicrobial prophylaxis and infectious complications in pediatric patients undergoing appendectomy. *J. Pediatr. Surg.* **2018**, *53*, 449–451. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Lob, S.H.; Badal, R.E.; Bouchillon, S.K.; Hawser, S.P.; Hackel, M.A.; Hoban, D.J. Epidemiology and susceptibility of gram-negative appendicitis pathogens: SMART 2008–2010. *Surg. Infect.* **2013**, *14*, 203–208. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Viel-Thériault, I.; Bettolli, M.; Toye, B.; Harrison, M.-A.; Le Saux, N. Contemporary microbiology and antimicrobial treatment of complicated appendicitis: The value of a short-term study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2019**, *38*, e290–e294. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Popovski, Z.; Mercuri, M.; Main, C.; Sne, N.; Walsh, K.; Sung, M.; Rice, T.; Mertz, D. Multifaceted intervention to optimize antibiotic use for intra-abdominal infections. *J. Antimicrob. Chemother.* **2015**, *70*, 1226–1229. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Dubrovskaya, Y.; Papadopoulos, J.; Scipione, M.R.; Altshuler, J.; Phillips, M.; Mehta, S.A. Antibiotic stewardship for intra-abdominal infections: Early impact on antimicrobial use and patient outcomes. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2012**, *33*, 427–429. [[CrossRef](#)]
28. Skarda, D.E.; Schall, K.; Rollins, M.; Andrews, S.; Olson, J.; Greene, T.; McFadden, M.; Thorell, E.A.; Barnhart, D.; Meyers, R.; et al. A dynamic postoperative protocol provides efficient care for pediatric patients with non-ruptured appendicitis. *J. Pediatr. Surg.* **2015**, *50*, 149–152. [[CrossRef](#)]
29. Tamma, P.D.; Avdic, E.; Keenan, J.F.; Zhao, Y.; Anand, G.; Cooper, J.; Dezube, R.; Hsu, S.; Cosgrove, S.E. What is the more effective antibiotic stewardship intervention: Preprescription authorization or postprescription review with feedback? *Clin. Infect. Dis.* **2017**, *64*, 537–543.
30. Hurst, A.L.; Child, J.; Pearce, K.; Palmer, C.; Todd, J.K.; Parker, S.K. Handshake stewardship: A highly effective rounding-based antimicrobial optimization service. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2016**, *35*, 1104–1110. [[CrossRef](#)]
31. Grau, S.; Bou, G.; Fondevilla, E.; Nicolás, J.; Rodríguez-Maresca, M.; Martínez-Martínez, L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* **2013**, *31*, 16–24. [[CrossRef](#)]
32. Baditoiu, L.; Axente, C.; Lungeanu, D.; Muntean, D.; Horhat, F.; Moldovan, R.; Hoge, E.; Bedreag, O.; Sandesc, D.; Licker, M. Intensive care antibiotic consumption and resistance patterns: A cross-correlation analysis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* **2017**, *16*, 71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Baur, D.; Gladstone, B.P.; Burkert, F.; Carrara, E.; Foschi, F.; Döbele, S.; Tacconelli, E. 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. *Lancet Infect. Dis.* **2017**, *17*, 990–1001. [[CrossRef](#)]
34. Christensen, E.W.; Spaulding, A.B.; Pomputius, W.F.; Grapentine, S.P. Effects of hospital practice patterns for antibiotic administration for pneumonia on hospital lengths of stay and costs. *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* **2019**, *8*, 115–121. [[CrossRef](#)]
35. CODA Collaborative; Flum, D.R.; Davidson, G.H.; Monsell, S.E.; Shapiro, N.I.; Odom, S.R.; Sanchez, S.E.; Drake, F.T.; Fischkoff, K.; Johnson, J.; et al. A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 1907–1919.
36. Huang, L.; Yin, Y.; Yang, L.; Wang, C.; Li, Y.; Zhou, Z. Comparison of Antibiotic Therapy and Appendectomy for Acute Uncomplicated Appendicitis in Children: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* **2017**, *171*, 426–434. [[CrossRef](#)]

37. Ashiru-Oredope, D.; Budd, E.L.; Bhattacharya, A.; Din, N.; McNulty, C.A.M.; Micallef, C.; Ladenheim, D.; Beech, E.; Murdan, S.; Hopkins, S. Implementation of antimicrobial stewardship interventions recommended by national toolkits in primary and secondary healthcare sectors in England: TARGET and Start Smart Then Focus. *J. Antimicrob. Chemother.* **2016**, *71*, 1408–1414. [[CrossRef](#)]
38. Donà, D.; Luise, D.; La Pergola, E.; Montemezzo, G.; Frigo, A.; Lundin, R.; Zaoutis, T.; Gamba, P.; Giaquinto, C. Effects of an antimicrobial stewardship intervention on perioperative antibiotic prophylaxis in pediatrics. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* **2019**, *8*, 13. [[CrossRef](#)]
39. Goycochea-Valdivia, W.A.; Moreno-Ramos, F.; Paño-Pardo, J.R.; Aracil-Santos, F.J.; Baquero-Artigao, F.; del Rosal-Rabes, T.; Mellado-Peña, M.J.; Escosa-García, L. Identifying priorities to improve paediatric in-hospital antimicrobial use by cross-sectional evaluation of prevalence and appropriateness of prescription. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2017**, *35*, 556–562. [[CrossRef](#)]
40. Cook, P.P.; Gooch, M. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2015**, *45*, 262–267. [[CrossRef](#)]
41. 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 β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: An interrupted time-series analysis. *Lancet Infect. Dis.* **2020**, *20*, 199–207. [[CrossRef](#)]
42. Bundy, D.G.; Byerley, J.S.; Liles, E.A.; Perrin, E.M.; Katznelson, J.; Rice, H.E. Does this child have appendicitis? *JAMA* **2007**, *298*, 438–451. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Goldstein, B.; Giroir, B.; Randolph, A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr. Crit. Care Med.* **2005**, *6*, 2–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Goossens, H.; Nathwani, D. Global-PPS: Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance 2017 (Protocol-version September 2016). Global-PPS. Available online: <http://www.global-pps.com/documents/> (accessed on 30 October 2020).
45. European Centre for Disease Prevention and Control. Point Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals—Protocol Version 5.3. ECDC. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/PPS-HAI-antimicrobial-use-EU-acute-care-hospitals-V5-3.pdf> (accessed on 30 October 2020).
46. Point Prevalence Survey of the Spanish Study of the Prevalence of Nosocomial Infections (EPINE-PPS) (Codebook. Version 9.0). SEMPSPH. Available online: [http://www.sempsph.com/media/com_jnews/upload/EPINE-EPPS%202016%20Protocolo%20\(v9\).0\).pdf](http://www.sempsph.com/media/com_jnews/upload/EPINE-EPPS%202016%20Protocolo%20(v9).0).pdf) (accessed on 30 October 2020).
47. Benić, M.S.; Milanič, R.; Monnier, A.A.; Gyssens, I.C.; Adriaenssens, N.; Versporten, A.; Zanichelli, V.; Le Maréchal, M.; Huttner, B.; Tebano, G.; et al. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: Results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. *J. Antimicrob. Chemother.* **2018**, *73*, vi50–vi58. [[CrossRef](#)]
48. Moehring, R.W.; Dodds Ashley, E.S.; Ren, X.; Lokhnygina, Y.; Baker, A.W.; Jones, T.M.; Lewis, S.S.; Sexton, D.J.; Anderson, D.J. Denominator matters in estimating antimicrobial use: A comparison of days present and patient days. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2018**, *39*, 612–615. [[CrossRef](#)]







Supplementary Materials: Tables S1-S6

Table S1. Median (IQR) age, in years, according to the different diagnosis of appendix-related intra-abdominal infections (AR-IAI) in the pre-intervention (2014-2016) and in the post-intervention (2017-2019) periods; changes were assessed using the Mann-Whitney U test.

AR-IAI	Pre-intervention period	Post-intervention period	<i>p</i>
<i>Phlegmonous appendicitis</i>	10.5 (8.5-13.1)	10.9 (8.9-13.3)	0.316
<i>Gangrenous appendicitis</i>	10.3 (7.8-13.1)	10.5 (8.0-13.0)	0.298
<i>Appendicular peritonitis</i>	8.4 (5.5-11.9)	8.4 (5.4-12.2)	0.337
<i>Appendicular abscess</i>	10.3 (7.8-11.5)	11.0 (9.0-13.0)	0.133
<i>Appendicular mass</i>	9.8 (8.0-11.5)	11.4 (10.1-12.2)	0.359
Total	10.0 (7.4-12.8)	10.4 (7.9-13.0)	0.241

Table S2. Admissions due to appendix-related intra-abdominal infections (AR-IAI) in the pre-intervention (2014-2016) and post-intervention (2017-2019) periods. Changes were assessed using the chi-square test.

AR-IAI	Pre-intervention period (n=919)	Post-intervention period (n=1,102)	<i>p</i>
<i>Phlegmonous appendicitis</i>	444 (48.3)	448 (40.7)	<0.001
<i>Gangrenous appendicitis</i>	209 (22.7)	374 (33.9)	
<i>Appendicular peritonitis</i>	243 (26.4)	249 (22.6)	
<i>Appendicular abscess</i>	18 (2.0)	13 (1.2)	
<i>Appendicular mass</i>	5 (0.6)	18 (1.6)	

Table S3. Antimicrobial use (AU) in days of therapy (DOT)/100 patient-days (PD) by drug expressed as median (IQR) of monthly results totalled for each year for better data visualization in appendix-related intrabdominal infections (AR-IAI) during the study period. Drugs with use below 2.0 DOT/100PD in both periods are not shown. Changes were assessed using interrupted time series analysis (step change model).

Antimicrobial (DOT/100 PD)	Pre-intervention period			Post-intervention period			<i>p</i>
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
<i>Amoxicillin-clavulanic</i>	2.3 (1.3-3.7)	43.9 (25.8-52.0)	6.3 (5.5-7.6)	3.8 (1.5-6.5)	7.9 (4.2-12.2)	10.9 (6.8-17.0)	0.850
<i>Cefoxitin</i>	49.0 (45.1-58.0)	2.7 (0.0-19.9)	41.6 (34.7-62.6)	54.4 (42.6-64.7)	58.6 (42.2-68.3)	60.7 (54.2-72.4)	0.498
<i>Ceftriaxone</i>	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	19.1 (0.0-36.8)	27.8 (19.6-32.7)	32.2 (24.2-38.8)	0.816
<i>Meropenem</i>	2.4 (0.0-7.5)	2.0 (0.0-4.7)	2.9 (0.0-10.8)	0.8 (0.0-5.8)	0.0 (0.0-5.1)	2.0 (0.0-4.7)	0.879
<i>Metronidazole</i>	7.6 (0.0-11.8)	1.5 (0.0-3.7)	0.0 (0.0-0.7)	23.7 (0.0-43.5)	32.0 (23.1-45.0)	36.1 (27.5-43.0)	0.449
<i>Piperacillin-tazobactam</i>	53.3 (46.4-59.6)	57.9 (49.6-73.2)	56.1 (47.9-59.2)	11.8 (0.0-62.2)	1.2 (0.0-9.3)	2.2 (0.0-4.3)	0.044
TOTAL	112.7	96.4	93.7	106.8	129.4	146.2	0.113

Table S4. Antimicrobial use (AU) as length of therapy (LOT, in days) by appendix-related intrabdominal infections (AR-IAI) diagnosis expressed as median (IQR) of monthly results totalled for each year for better data visualization during the study period. Changes were assessed using interrupted time series analysis (step change model).

AR-IAI (days)	Pre-intervention period			Post-intervention period			P
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
<i>Phlegmonous appendicitis</i>	3.0 (2.7-3.1)	2.8 (2.6-2.9)	2.7 (2.6-3.0)	1.7 (1.4-1.9)	1.5 (1.3-1.8)	1.5 (1.4-1.6)	<0.001
<i>Gangrenous appendicitis</i>	5.5 (5.0-5.8)	4.6 (4.3-5.8)	5.1 (4.6-5.7)	4.7 (4.5-5.1)	5.2 (4.6-5.6)	4.6 (4.4-4.8)	0.490
<i>Appendicular peritonitis</i>	7.3 (6.9-8.1)	8.2 (6.7-8.9)	8.9 (8.1-9.8)	7.5 (7.0-8.1)	7.7 (6.0-8.5)	8.4 (7.7-9.5)	0.789
<i>Appendicular abscess</i>	0.0 (0.0-6.6)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-4.3)	0.712
<i>Appendicular mass</i>	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-7.8)	0.0 (0.0-5.5)	0.598
TOTAL	4.7 (4.5-5.2)	4.7 (4.4-5.4)	5.2 (4.8-5.6)	4.5 (4.0-4.6)	4.4 (4.0-5.2)	4.1 (3.9-4.6)	0.298

Table S5. Length of stay (LOS, in days) by appendix-related intrabdominal infections (AR-IAI) diagnosis expressed as median (IQR) of monthly results totalled for each year for better data visualization during the study period. Changes were assessed using interrupted time series analysis (step change model).

AR-IAI (days)	Pre-intervention period			Post-intervention period			<i>p</i>
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
<i>Phlegmonous appendicitis</i>	2.4 (2.3-2.5)	2.3 (2.1-2.4)	2.1 (2.0-2.5)	1.9 (1.7-2.1)	1.8 (1.6-1.9)	1.3 (1.2-1.4)	0.003
<i>Gangrenous appendicitis</i>	4.7 (4.4-5.0)	4.0 (3.6-5.3)	4.4 (3.5-4.8)	4.0 (3.8-4.6)	4.4 (4.1-4.8)	3.8 (3.5-3.9)	0.448
<i>Appendicular peritonitis</i>	6.9 (6.5-7.7)	7.5 (6.3-8.3)	8.4 (7.5-10.1)	6.7 (6.1-7.5)	7.3 (6.4-8.1)	7.8 (7.1-8.6)	0.822
<i>Appendicular abscess</i>	0.0 (0.0-3.6)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-3.3)	0.138
<i>Appendicular mass</i>	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-3.0)	0.866
TOTAL	4.2 (4.0-4.7)	4.5 (3.9-5.0)	4.6 (3.8-5.1)	4.0 (3.7-4.5)	4.1 (3.7-4.9)	3.6 (3.3-3.9)	0.314

Table S6. Antimicrobial stewardship program (ASP) evaluation of antimicrobial prescriptions by appendix-related intrabdominal infections (AR-IAI) diagnosis during the post-intervention period (2017-2019). Changes were assessed using the chi-square test.

	Optimal	Non-optimal	<i>p</i>	Unknown
	n (%)	n (%)		n (%)
<i>Phlegmonous appendicitis</i>	81 (54.0)	65 (43.3)	<0.001	4 (2.7)
<i>Gangrenous appendicitis</i>	214 (86.3)	32 (12.9)		2 (0.8)
<i>Appendicular peritonitis</i>	235 (91.4)	20 (7.8)		2 (0.8)
<i>Appendicular abscess</i>	35 (77.8)	8 (17.8)		2 (4.4)
<i>Appendicular mass</i>	10 (66.7)	4 (26.7)		1 (6.6)
TOTAL	575 (80.5)	129 (18.0)		11 (1.5)

Es tracta d'un estudi quasi-experimental amb disseny pre-post intervenció que compara l'ús d'antimicrobians per als pacients ingressats a l'Hospital Sant Joan de Déu per infecció apendicular entre el període control (2014-2016) i el període posterior a la implementació del programa PROA-SJD (2017-2019).

L'indicador principal utilitzat per a mesurar l'ús d'antimicrobians és DOT/100PD, basat en dades d'administració. Complementàriament, s'utilitza l'indicador "durada de tractament" o LOT, calculat en dies. A més, es compara la qualitat de les prescripcions entre els dos períodes segons uns criteris estandarditzats prèviament establerts, així com la durada de les estades, les taxes de readmissió i les taxes de mortalitat.

S'observa una reducció significativa en l'ús d'antimicrobians expressat en LOT ($p=0,001$) i en la durada de l'estada hospitalària ($p=0,003$) per als pacients amb apendicitis flegmonosa, però no per a la resta d'infeccions apendiculars. L'ús individual de piperacil·lina-tazobactam disminueix en un 96% ($p=0,044$), sense acompanyar-se d'un repunt en l'ús d'altres antimicrobians d'ampli espectre.

La qualitat de les prescripcions presenta una milloria quasi-significativa ($p=0,052$) en el període post-intervenció.

No s'observen canvis rellevants en les taxes globals de reingrés ni de mortalitat.

3 Tercer article

Títol:

Impact and quality of antimicrobial use in a referral pediatric intensive care unit

Autors:

Silvia SIMÓ NEBOT, María G. LÓPEZ-RAMOS, Eneritz VELASCO-ARNAIZ, Iolanda JORDAN, Clàudia FORTUNY, Antoni NOGUERA-JULIAN

Pendent de revisió a:

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

Impact and quality of antimicrobial use in a referral pediatric intensive care unit

Type of article: *Short original*

Silvia SIMÓ NEBOT^{a,b*}, María G. LÓPEZ-RAMOS^{c*}, Eneritz VELASCO-ARNAIZ^a,
Iolanda JORDAN^{b,d,e,f}, Clàudia FORTUNY^{a,b,d,e}, Antoni NOGUERA-JULIAN^{a,b,d,e^}

^aInfectious diseases and systemic inflammatory response in Pediatrics, Infectious Diseases Unit, Department of Pediatrics, Sant Joan de Déu Hospital Research Foundation, Barcelona, Spain

^bCentre for Biomedical Network Research on Epidemiology and Public Health, CIBERESP, Madrid, Spain

^cPharmacy Department, Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona, Spain

^dRed de Investigación Translacional en Infectología Pediátrica, RITIP, Madrid, Spain

^eDepartament de Pediatria, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

^fPediatric Intensive Care Unit, Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona, Spain

**These authors contributed equally to the study.*

^Corresponding author.

Corresponding author:

Dr. Antoni NOGUERA-JULIAN

Infectious Diseases Unit, Pediatrics Department, Hospital Sant Joan de Déu

Passeig Sant Joan de Déu 2, 08950 Esplugues (Barcelona), Spain

Phone number: +34 93 280 40 00 (ext. 80063); Fax number: +34 93 203 39 59

E-mail address: ton@sidhospitalbarcelona.org

Running title: Quality of antimicrobial use in a PICU

Acknowledgements

We would like to thank Maria Ríos-Barnes, Manuel Monsonís and Mireia Urrea of Hospital Sant Joan de Déu' Antimicrobial Stewardship Program, as well as Claudia Fortuny and Francisco José Cambra for their contribution to the study. We also thank all the Pharmacy Department and the Pediatric Intensive Care Unit team of Hospital Sant Joan de Déu for their daily dedication to improving the management and quality of care of critically ill pediatric patients and, finally, the computer, statistics, and hospital management teams of Hospital Sant Joan de Déu and Sant Joan de Déu Research Foundation for their invaluable help in antimicrobial use data extraction and analysis.

Funding and conflicts of interest

No specific funding was received for this study; data were generated as part of the routine work of Hospital Sant Joan de Déu.

Sílvia SIMÓ NEBOT was supported by “Contratos Río Hortega, Convocatoria 2018” (Acción Estratégica de Salud, Ayudas y Subvenciones, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain) [CM18/00054]. Antoni NOGUERA-JULIAN was supported by “Subvencions per a la Intensificació de Facultatius Especialistes” (Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, Programa PERIS 2016-2020) [SLT008/18/00193].

Sílvia SIMÓ NEBOT and Clàudia FORTUNY have received funds for speaking at symposia organized on behalf of Gilead Sciences.

The rest of the authors have no conflicts of interest to disclose.

Keywords: antimicrobial stewardship; antimicrobial use; length-of-treatment; PICU; prophylaxis

ABSTRACT

Introduction: We aimed to describe antimicrobial use (AU) and quality of prescriptions (QP) in a 28-bed medical-surgical PICU of a European referral children's hospital during 2019. **Methods:** AU data were expressed as days-of-therapy (DOT) over 100 days-present (DP) and as length-of-treatment (LOT). QP was based on monthly cross-sectional point-prevalence surveys. Length-of-stay (LOS), readmission rates (RR), and mortality rates (MR) were also collected. **Results:** PICU AU accounted for 13.5% of the global hospital AU; the median PICU density of AU was 1.4 (IQR 1.3-1.5) times higher than that of the rest of the hospital areas. A high QP rate was observed (88.9%), with room for improvement in prophylactic regimens and de-escalation of broad-spectrum treatment regimens. LOT, LOS, RR, and MR remained stable during 2019.

Conclusions: PICU AU represented a major portion of the global hospital AU. Despite high QP rates, prophylactic and broad-spectrum antibiotic regimens were optimizable.

Keywords: antimicrobial stewardship; antimicrobial use; length-of-treatment; PICU; prophylaxis

Abbreviations:

AU:	antimicrobial use
ASP:	antimicrobial stewardship programs
DOT:	days-of-therapy
DP:	days-present
ICU:	intensive care unit
IQR:	interquartile range
LOT:	length-of-treatment
MR:	mortality rate
PICU:	pediatric intensive care unit
PPS:	point-prevalence surveys
QP:	quality of prescriptions
RR:	readmission rate

INTRODUCTION

Antimicrobial use (AU) is high in the pediatric population, especially among pediatric intensive care unit (PICU) patients^{1,2}. PICU patients are at risk of healthcare-associated infections, many of which are caused by resistant microorganisms that require broad-spectrum antibiotics². PICUs also account for a high use of prophylactic antimicrobials^{2,3}. Antimicrobial stewardship programs (ASP) have proved their effectiveness in reducing AU in children^{1,4,5}, but data on the most effective interventions for the critically ill pediatric population remain limited^{1,4}.

Data about the impact of PICU AU on the total hospital AU are lacking, although AU density could be up to three times higher than in ward units according to adult experience⁸. Also, very few studies have reported on ASP experiences in improving PICU quality of prescriptions (QP)⁴.

We aimed to describe AU and QP in a referral pediatric PICU and their impact on total hospital AU during the year 2019.

METHODS

Setting

We conducted a prospective observational study in the 28-bed medical-surgical PICU of Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona, Spain), during 2019. The yearly number of hospital and PICU discharges are around 15,000 and 1,200, respectively; among the latter, approximately 45% correspond to surgical patients (mostly neurosurgical and cardiovascular procedures). The fully operational hospital ASP was implemented in

January 2017. The main ASP strategy was face-to-face and/or electronic post-prescription review with feedback, together with other non-restrictive and educational strategies (see **Appendix A**)⁵. This study was approved by the local ethics committee (ref. 32-20), which granted a waiver of individual informed consent. The study was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Design

Data were collected from the e-prescription system and electronic clinical charts between January 1 and December 31, 2019. AU was calculated using days-of-therapy (DOT), defined as the aggregate sum of days that a specific antimicrobial was administered to a patient^{5,9}. To express density of AU, DOT was standardized to 100 days present (DP), considering one day present any amount of time in a calendar day spent by a patient in a definite hospital location⁵. Length-of-therapy (LOT) was used as a complementary AU indicator and defined as the duration of antimicrobial treatment in days. All systemic antibacterials, antifungals, and antivirals were included. Other complementary measures included length-of-stay (LOS), PICU readmission rates during the hospital admission (RR) and mortality rates within PICU admission (MR).

QP was recorded based on monthly cross-sectional point-prevalence surveys (PPS) during which all the prescriptions for PICU patients were evaluated. For a prescription to be considered 'optimal' the prescribed drug should follow local reference guidelines accounting for patient allergies, and should be administered through the correct route, dose, and schedule, and for an appropriate duration⁵.

Statistical analysis

Categorical variables were reported as proportions with 95% confidence intervals, and continuous variables as medians with interquartile ranges (IQRs). Correlation between variables was calculated using Pearson's correlation coefficient. Statistical analysis was carried out using SPSS version 25.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, U.S.A.). Statistical significance was defined as a *p*-value <0.05.

RESULTS

During 2019, 74.2% of PICU patients received antimicrobials. The PICU AU represented 13.5% of the global hospital AU during 2019 (PICU and all hospital areas absolute DOT: 6,827 and 50,666, respectively), with a median density of AU 1.4 (IQR 1.3-1.5) times higher than that of the rest of hospital areas (1199.2 and 2035.1 DOT/100DP, respectively).

Of the total PICU AU, 88.5% (1,061.2 DOT/100DP) corresponded to antibacterials, 5.8% (69.4 DOT/100DP) to antivirals, and 5.7% (68.6 DOT/100DP) to antifungals (see **Figure 1** and **Table A.1**). The parenteral route prevailed (monthly median of 78.6 DOT/100DP) over the oral route (17.7 DOT/100DP). The most frequently used antibiotics were cefazolin (183.6 DOT/100DP, 15.3%), amoxicillin-clavulanate (127.6 DOT/100DP, 10.6%), vancomycin (126.2 DOT/100DP, 10.5%), and cefotaxime (102.1 DOT/100DP, 8.5%). Acyclovir (30.8 DOT/100DP, 2.6%) and liposomal amphotericin B (21.2 DOT/100DP, 1.8%) were the most commonly used antiviral and antifungal drugs, respectively.

Regarding QP, 168 antimicrobial prescriptions for 95 patients were evaluated in the 12 monthly PPS, 20.8% of which had a prophylactic intention. High rates of optimal prescriptions were observed in all PPS (median 88.9%, IQR 81.8-90.9) except in August (57.1%) (**Table 1**). The most frequent reasons for non-optimal prescription were an inadequate spectrum (n=9, 47.4%) and excessive antimicrobial course duration (n=7, 36.8%). Nearly one third (30.0%) of non-optimal prescriptions had a prophylactic intention.

In August 2019, due to an increase in critically ill patients with hematological malignancies, meropenem, piperacillin-tazobactam, and vancomycin use peaked, together with an increase in LOS and MR and a marked decrease in QP (see **Figure 1**). Other than this, LOT, LOS, RR, and MR remained stable during 2019 (**Table 1**). DOT and QP rates inversely correlated (Pearson's correlation; $r=-0.565$, $p=0.056$); no other associations were observed.

DISCUSSION

As previously reported⁹, almost 75% of PICU-admitted patients in our study received at least one antimicrobial. PICU AU represented around 13% of total hospital AU, with a density of AU 1.4 times higher than that of the rest of hospital areas. Data evaluating the impact of PICU AU on total hospital AU are lacking⁴. Most pediatric studies report either global hospital AU, or PICU AU alone²⁻⁴. Our density of AU is lower than that in adult ICUs⁸, which has been reported to be 2.2 to 3 times higher than in non-ICU areas⁸, but it still represents a major portion of total hospital AU. This highlights how important it is for ASP to work together with PICU teams². Studies on PICU AU are

scarce and difficult to compare, mainly due to differences in the indicators used, levels of care, areas of specialization, and the local antimicrobial resistance patterns^{3,9,10}.

Although many authors have recommended the use of more than one indicator when reporting AU data, most PICU studies are based on standardized DOT alone⁴. DOT have intrinsic limitations such as poor reflection of AU in renal failure and overrepresentation of the use of >1 antimicrobial regardless of their spectrum⁶. We used LOT as a complementary indicator to overcome DOT limitations. The short LOT we observed (median 2.0 days) was likely due to the elevated proportion of prophylactic cefazolin prescriptions⁹.

Cefazolin is known to be one of the commonest antimicrobials in PICUs^{2,9}. In accordance with previous studies, longer than required prophylaxis and high use of broad-spectrum antimicrobials were identified as the main causes of non-optimal prescription¹⁰⁻¹². A number of authors have demonstrated that ASP can successfully reduce the use of the latter, which in turn can have a relevant impact on antimicrobial resistance rates^{5,9}. In our study, piperacillin-tazobactam and meropenem represented 7.8% and 6.1% of total AU during 2019, respectively. Except for the August peak, these rates are lower than those reported by similar PICUs in the absence of ASP, which range from 14.3% to 31.5%^{11,12}.

RR and MR remained low and stable during the study period¹³; suggesting that ASP interventions did not lead to increased harm^{1,5,7}. In August 2019, the rise in broad-spectrum antibiotics use, LOS, and MR was accompanied by a drop in the QP rate. Permanent monitoring by ASP teams can help detect unexpected variations in ASP

indicators that correlate with worse outcomes, such as those we observed, allowing for implementation of corrective measures⁷.

QP monitoring is time-consuming and further complicates standardization due to the different QP indicators available^{1,12}. However, it should be kept in mind that the main objective of ASP is to improve quality of care, above decreasing AU or expenditure^{7,12}. Compared to previous studies, our QP rates were high^{10,12}; nevertheless, some areas for improvement were identified, such as shortening prophylactic courses and de-escalating broad-spectrum antimicrobial regimens. The former can be achieved by means of biomarker-based decision algorithms, tailoring the duration of antibiotics to the intraoperative findings, or the implementation of rounding pharmacists¹⁴.

The single-center observational design, the short study period, and the lack of previous data for comparison are obvious limitations of our study. ASP evaluations should be complemented with microbiological indicators in the search for changes in resistance patterns.

In summary, our study shows the relevant impact of PICU AU on the global hospital AU, although the density of use was lower than that reported in adult ICUs. A high rate of optimal prescriptions was observed, but unnecessary broad-spectrum regimens and longer than required prophylaxis were identified. Available data on PICU AU are scarce and heterogeneous, making comparisons difficult to establish. Appropriate ASP indicators for PICU patients are needed to establish targets, assess the impact of interventions, and permit benchmarking.

REFERENCES

1. Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL. Inpatient antimicrobial stewardship in pediatrics: A systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;**4**:e127-e135.
2. Grohskopf LA, Huskins WC, Sinkowitz-Cochran RL, Levine GL, Goldmann DA, Jarvis WR, et al. Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; **24**:766–773.
3. Aizawa Y, Suwa J, Higuchi H, Fukuoka K, Furuichi M, Kaneko T, et al. Antimicrobial stewardship program in a pediatric Intensive care unit. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;**7**:e156–e159.
4. Donà D, Barbieri E, Daverio M, Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T, et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: A systematic scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;**9**: 3.
5. Velasco E, Simó S, Ríos-Barnés M, López-Ramos MG, Monsonís M, Urrea-Ayala M, et al. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program in antimicrobial use and quality of prescriptions in a referral children's hospital. *J Pediatr.* 2020;**225**:222-230.
6. Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolás J, Rodríguez-Maresca M, Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;**31**: 16–24.
7. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;**62** :51–77.
8. Timsit J-F, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: A narrative review. *Intensive Care Med.* 2019;**45**:172–189.
9. Brogan TV, Thurm C, Hersh AL, Gerber JS, Smith MJ, Shah SS, et al. Variability in antibiotic use across PICUs. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;**19**:519–527.

10. Trivedi KK, Bartash R, Letourneau AR, Abbo L, Fleisher J, Gagliardo C, et al. Opportunities to improve antibiotic appropriateness in U.S. ICUs: A multicenter evaluation. *Crit Care Med.* 2020;**48**:968-976.
11. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielicki JA, Paulus S, Menson E, et al. Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open.* 2016;**6**:e012675.
12. Goycochea-Valdivia WA, Moreno-Ramos F, Paño-Pardo JR, Aracil-Santos FJ, Baquero-Artigao F, Del Rosal-Rabes T, et al. Identifying priorities to improve paediatric in-hospital antimicrobial use by cross-sectional evaluation of prevalence and appropriateness of prescription. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;**35**:556-562.
13. Edwards JD, Lucas AR, Boscardin WJ, Adams Dudley R. Repeated critical illness and unplanned readmissions within 1 year to PICUs. *Crit Care Med.* 2017;**45**:1276-1284.
14. Ford BA, Martello JL, Wietholter JP, Piechowski KL. Antibiotic de-escalation on internal medicine services with rounding pharmacists compared to services without. *Int J Clin Pharm.* 2020;**42**:772-776.

Table 1. Pediatric intensive care unit antimicrobial use and complementary indicators during 2019. Monthly data are expressed as medians or proportions. Total 2019 data are expressed as medians and interquartile ranges, or proportions and 95% confidence intervals.

	AU (DOT/100DP)	LOT (days)	LOS (days)	RR (%)	MR (%)	QP (% of optimal prescriptions)	Evaluated prescriptions (n)†
Jan.	101.2	3.0	5.3	0.9	0.9	90.9	22
Feb.	114.8	2.0	4.0	0	1.0	100	15
Mar.	101.7	2.0	4.8	0.9	1.8	90.9	11
Apr.	89.1	2.0	4.3	0	0	83.3	6
May	90.9	2.0	4.3	0.9	1.9	100	10
June	93.2	2.0	5.0	0.8	0.8	94.1	18
July	107.9	2.0	4.6	0.9	0	88.9	9
Aug.	152.3	2.0	4.3	0	4.0	57.1	7
Sept.	97.1	2.0	3.6	0	0	77.3	22
Oct.	100.2	2.0	4.1	0.8	1.7	100	8
Nov.	75.7	2.0	4.4	0	2.5	90.0	10
Dec.	75.1	3.0	5.8	0	1.7	86.7	30
Year 2019	98.6 (90.5-103.2)	2.0 (2.0-3.0)	4.5 (4.2-4.8)	0.4% (0-0.9)	1.3% (0.6-1.8)	88.9% (81.8-90.9)	168

AU, antimicrobial use; DOT, days-of-therapy; DP, days-present; LOS, length-of-stay; LOT, length-of-treatment; MR, mortality rates; QP, quality of prescriptions; RR, readmission rates. †individual drug prescriptions; >1 prescription may be evaluated in a single patient.

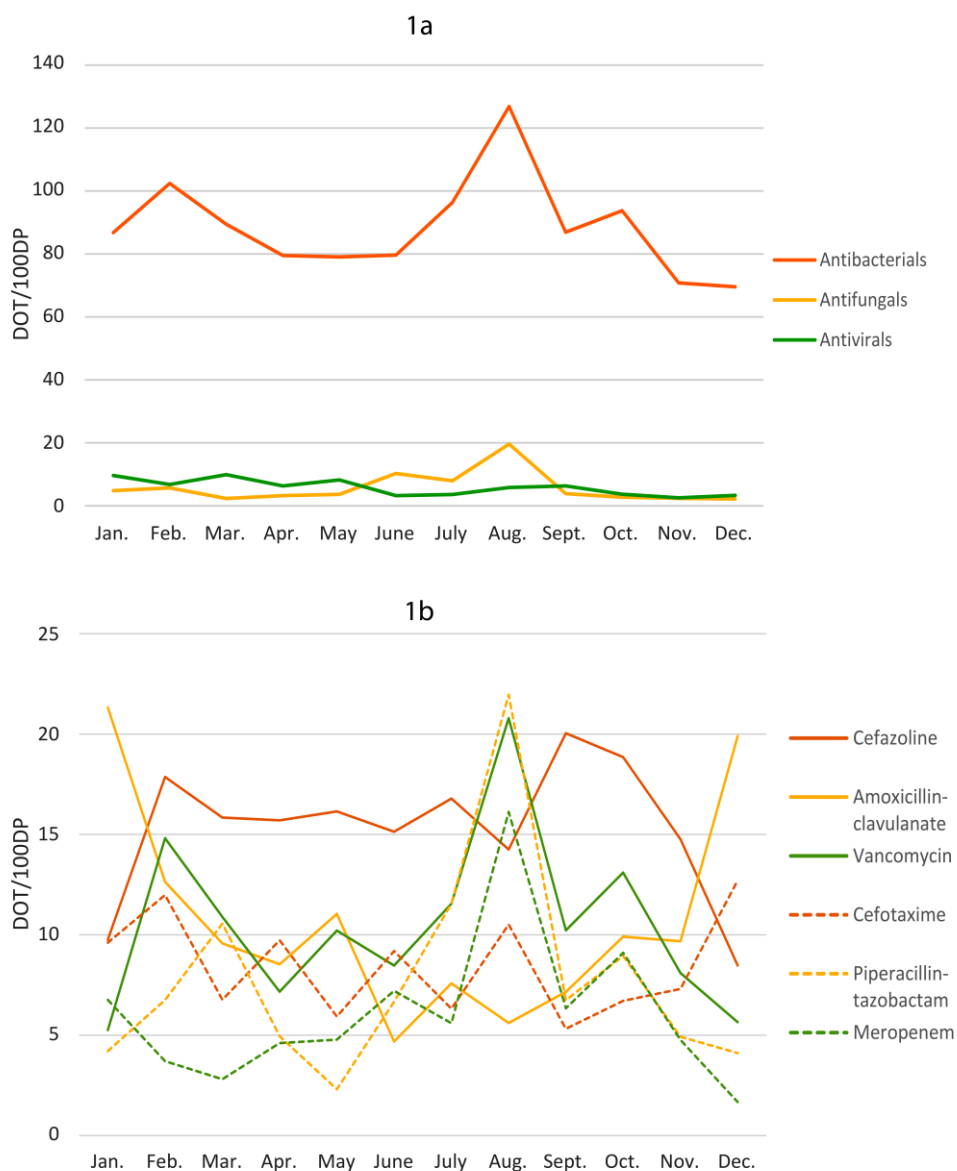


Figure 1. Monthly antimicrobial use expressed in days-of-therapy over 100 days present (DOT/100DP) in PICU. Figure **1a**: global antibacterial, antiviral, and antifungal drugs use; Figure **1b**: six most used antibacterials during 2019.

Appendix A. Antimicrobial Stewardship Program intervention details.

The hospital ASP (*Programa de Optimización del uso de Antimicrobianos Sant Joan de Déu*, PROA-SJD) was first implemented in January 2017. The PROA-SJD core team was composed of a full-time paediatric infectious diseases specialist, and other part-time physicians including a paediatric intensive care specialist, clinical pharmacists, a microbiologist, a hospital epidemiology and infection control physician and a nurse. Support was received from the computer, statistics and hospital management teams.

The main ASP strategy was postprescription review with feedback (PPRF). All systemic antimicrobials (intravenous, intramuscular or oral route) were included in ASP evaluation. An electronic form (see **Table** below) was included in the patients' electronic clinical chart to inform the prescribers as to whether the antimicrobial prescription was considered 'optimal' or 'non-optimal'. For a prescription to be considered 'optimal', all the following criteria had to be met: 1) the administration of the antimicrobial was appropriate considering the diagnosis, the antimicrobial spectrum, our own reference guidelines, adapted to local epidemiology, and also accounting for patient allergies and comorbidities; 2) the drug was given through the right route, and at the right dose and with the right schedule; and 3) the expected and/or actual duration of the antimicrobial treatment were appropriate. Otherwise, prescriptions were categorized as 'non-optimal' and recommendations to discontinue or to modify therapy were provided not only in the ASP electronic form, but also face-to-face during clinical rounds or by phone in specific cases. Surgical teams received electronic and face-to-face recommendations every working day, while the rest of the departments received ASP recommendations weekly or twice a week. Besides the day-to-day recommendations of the ASP team (in

which certain groups of patients were prioritized), monthly quality point-prevalence surveys (PPS) were performed following same criteria. During this PPS, all antimicrobial prescriptions of patients admitted at 8 am on the day of the survey were evaluated. Acceptance of ASP recommendations was at the prescribers' discretion.

No preprescription authorization was implemented, but prescription filters for selected antimicrobials (meropenem, linezolid, teicoplanin, colistin, liposomal amphotericin B, itraconazole, voriconazole, posaconazole, micafungin, gancyclovir, cidofovir, valgancyclovir and foscarnet) were incorporated in the e-prescription system, making it necessary for the prescriber to specify the indication.

In parallel with PPRF, an antimicrobial resistance awareness campaign based on posters and informative capsules was conducted, and a pocket hospital guide on antimicrobial prescription was distributed. In order to simplify the prescription process and to assure the right dosing and duration, some pre-set protocols with automatic calculation of dosing according to patient weight for the most common procedures or diagnoses were included in the e-prescription program. In addition, the ASP team organized monthly or quarterly meetings to discuss protocols and specific aspects of AU with the different medical and surgical teams and to share antimicrobial QP data.

Table. Items that were included in the patients' electronic clinical chart that were evaluated during postprescription review and feedback

Item	Electronic clinical chart field
1	Date and hour
2	Date
3	Dropdown list of medical and surgical hospital departments
4	Dropdown list of antimicrobials included in the hospital e-formulary
5	Intravenous, intramuscular or oral
6	Prophylaxis (medical or surgical), empiric treatment or targeted treatment
7	Main diagnostic leading to the antimicrobial prescription from a dropdown list of diagnoses based on Global-PPS, ECDC and EPINE-PPS
8	Culture or molecular results, when available, from a dropdown list of microorganisms and susceptibility patterns based on ECDC and EPINE-PPS
9	Community-acquired infection, healthcare-associated infection or risk of infection in immunosuppressed patient
10	Yes or no
11	Indication for any antimicrobial prescription
12	Antimicrobial spectrum
13	First choice according to local guidelines
14	Dosing and interval between doses
15	Prescription duration
16	De-escalation
17	Sequential treatment
18	Classification of the prescription
	Open field

References

- Goossens H, Nathwani D. Global-PPS: Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance 2017 (Protocol-version September 2016). <http://www.global-pps.com/documents/>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 5.3. Stockholm: ECDC; 2016. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/PPS-HAI-antimicrobial-use-EU-acute-care-hospitals-V5-3.pdf>
- EPINE-PPS: Point Prevalence Survey of the Spanish Study of the Prevalence of Nosocomial Infections (Codebook. Version 9.0, March 2016). [http://www.sempsph.com/media/com_jnews/upload/EPINE-EPPS%202016%20Protocol%20\(v9.0\).pdf](http://www.sempsph.com/media/com_jnews/upload/EPINE-EPPS%202016%20Protocol%20(v9.0).pdf)

Table A.1. Distribution of antimicrobial use in PICU by drug expressed in days-of-therapy over 100 days present (DOT/100DP). Details on drugs with less than 1 DOT/100DP are not given.

Antimicrobial drug	DOT/100DP (%)	Antimicrobial drug	DOT/100DP (%)
Antibacterials	1061.2 (88.5)	Cefoxitin	3.5 (0.3)
Cefazolin	183.6 (15.3)	Cloxacillin	3.2 (0.3)
Amoxicillin-clavulanate	127.6 (10.6)	Cefuroxime	1.9 (0.2)
Vancomycin	126.2 (10.5)	Cefuroxime-axetil	1.4 (0.1)
Cefotaxime	102.1 (8.5)	Cefepime	1.1 (0.1)
Piperacillin-tazobactam	93.7 (7.8)	Other	6.0 (0.6)
Meropenem	73.5 (6.1)	Antifungals	68.6 (5.7)
Ciprofloxacin	56.5 (4.7)	Amphotericin b (liposomal)	21.2 (1.8)
Cotrimoxazole	39.4 (3.3)	Fluconazole	19.3 (1.6)
Linezolid	38.6 (3.2)	Micafungin	18.5 (1.5)
Azithromycin	33.7 (2.8)	Voriconazole	7.6 (0.6)
Metronidazole	28.2 (2.3)	Posaconazole	1.8 (0.1)
Ampicillin	26.0 (2.2)	Other	0.4 (<0.1)
Amikacin	22.2 (1.8)	Antivirals	69.4 (5.8)
Ceftriaxone	20.3 (1.7)	Acyclovir	30.8 (2.6)
Ceftazidime	18.7 (1.6)	Valganciclovir	19.2 (1.6)
Amoxicillin	13.7 (1.1)	Oseltamivir	7.6 (0.6)
Teicoplanin	12.1 (1.0)	Ganciclovir	7.4 (0.2)
Clindamycin	10.6 (0.9)	Foscarnet	2.7 (0.2)
Gentamicin	7.7 (0.6)	Ribavirin	1.2 (0.1)
Clarithromycin	5.5 (0.5)	Other	0.5 (<0.1)
Penicillin G (sodic)	5.3 (0.4)	All antimicrobials	1199.2 (100)

Es tracta d'un estudi observacional prospectiu que analitza l'ús d'antimicrobians en pacients ingressats a la UCIP de l'Hospital Sant Joan de Déu durant l'any 2019. A més, compara aquest ús amb l'ús global de l'hospital.

L'indicador principal utilitzat per a mesurar l'ús d'antimicrobians és DOT/100PD, basat en dades d'administració. Complementàriament, s'utilitza l'indicador LOT, calculat en dies. A més, es descriu la qualitat de les prescripcions, avaluada mitjançant enquestes transversals mensuals de prevalença i basada en criteris estandarditzats prèviament establerts. Es descriuen, també, la durada de les estades, les taxes de readmissió i les taxes de mortalitat.

Durant l'any 2019 un 74,2% dels pacients ingressats a la UCIP reben algun antimicrobià. L'ús d'antimicrobians de la UCIP suposa un 13,5% de l'ús total de l'hospital, amb una densitat d'ús d'1,4 vegades superior a la resta d'àrees. Els antibacterians més utilitzats són la cefazolina i l'amoxicil·lina-clavulànic, mentre que l'aciclovir i l'amfotericina B liposomal resulten l'antivíric i l'antifúngic més usats, respectivament.

S'observa una qualitat de les prescripcions alta, amb un 88,9% de prescripcions considerades òptimes. Tot i així, les profilaxis quirúrgiques i les pautes empíriques d'ampli espectre dirigides a pacients amb càncer presenten un major marge de millora.

No s'observen canvis rellevants en les taxes globals de reingrés ni de mortalitat, amb l'excepció del mes d'agost. Aquest mes, coincidint amb un major nombre de pacients complexos amb càncer ingressats a la unitat, es detecta un descens en la

qualitat de les prescripcions acompanyat d'un ascens en l'ús d'antimicrobians d'ampli espectre i en la taxa de mortalitat.

DISCUSSIÓ

1. Els programes PROA pediàtrics als hospitals

Des que l'any 1997 la SHEA i l'IDSA publicaren la primera guia sobre prevenció de les RAM als hospitals (*Shlaes 1997*), tant les publicacions científiques sobre PROA com els centres que han incorporat mesures PROA en la seva pràctica diària no han deixat d'augmentar (*Kronman 2017*). Ja en aquesta primera guia es recullen els factors potencialment més relacionats amb l'increment de RAM tals com l'augment de la complexitat i gravetat dels pacients que ingressen, la complexitat dels tractaments mèdics (per exemple, quimioteràpia, tractaments amb immunoteràpia o fàrmacs biològics o protocols de trasplantament de moll d'os) i quirúrgics (per exemple, inserció de dispositius protètics complexos) aplicats, o l'increment en les taxes de microorganismes resistents comunitaris. També hi influeixen, però, els problemes relacionats amb el compliment de les mesures de control d'infecció i aïllament establertes als hospitals i, sobretot, l'augment de l'ús d'antimicrobians tant de forma profilàctica com amb intenció terapèutica, amb combinacions d'espectre cada vegada més ampli (*Shales 1997*). Tots aquests factors, interrelacionats entre ells, són molt presents tant en centres que atenen pacients adults com també en centres i unitats que atenen pacients pediàtrics. Des de la publicació d'aquestes guies, les diferents societats i organismes reguladors han anat perfilant les recomanacions dirigides a disminuir l'aparició o disseminació de les RAM als hospitals, i tots ells coincideixen en la necessitat d'establir programes que tinguin l'objectiu d'aconseguir un ús òptim dels antimicrobians: els PROA (*Rodríguez-Baño 2012, Barlam 2016, Gerber 2021*). Els PROA pediàtrics comencen a aparèixer més tard, igual que les diverses recomanacions sobre com han de ser aquests programes, les intervencions més efectives i les millors maneres de mesurar-ne l'impacte (*Gerber 2021, Pollack 2014*). Cal destacar que la població

pediàtrica presenta unes característiques especials que fan que alguns dels elements dels PROA d'adults siguin difícils d'aplicar i de mesurar. Un clar exemple és la dosificació dels fàrmacs, que generalment està basada en el pes, fet que dificulta l'ús d'indicadors com la DDD (*Brotherton 2018*). També és un tret diferencial l'existència de patologies i infeccions quasi exclusives dels nens, o les infeccions que es comporten de forma diferent en aquesta població, per a les quals encara manca evidència científica i guies internacionals consensuades per determinar la durada òptima dels tractaments antimicrobians a administrar, tant endovenosos com orals (*Gerber 2021, McMullan 2016*).

1.1. Primeres experiències de PROA pediàtrics

Al voltant de l'any 2000 apareixen les primeres publicacions sobre intervencions PROA en centres pediàtrics (*Patel 2007*). Aquestes publicacions recullen intervencions puntuals dirigides a poblacions o patologies pediàtriques concretes i ja demostren efectes beneficiosos quant a la reducció de l'ús d'antimicrobians, la millora en les prescripcions d'antiinfecciosos o, fins i tot, la reducció de les RAM en unitats concretes (*Patel 2007, De Man 2000*). Tot i així, la implementació de programes PROA de forma transversal i permanent, integrats en la pràctica diària dels hospitals que atenen pacients pediàtrics, és més tardana (*Agwu 2008, Metjian 2008*) i encara escassa avui en dia, sobretot fora d'Amèrica del Nord (*Donà 1 2020*). En la revisió sistemàtica publicada per Donà *et al.* (2020), es descriu que només 28 de les 113 publicacions incloses sobre la implementació d'un PROA pediàtric són en centres europeus (*Donà 1 2020*). En l'enquesta publicada per Kopsidas *et al.* el mateix any sobre xarxes PROA a Europa, es reporta que encara una minoria dels centres de tercer nivell europeus i espanyols disposen de programes PROA pediàtrics reconeguts (*Kopsidas 2020*). A Catalunya, fins

on coneixem, només existeixen dos centres amb programes PROA pediàtrics reconeguts, el programa PROA-NEN de l'Hospital Vall d'Hebron i el PROA-SJD de l'Hospital Sant Joan de Déu (SJD). El primer article recollit en aquesta tesi doctoral (TD) descriu en detall l'estructura i el procés d'implementació d'un PROA específicament dissenyat per a l'Hospital SJD, un centre europeu maternoinfantil universitari de tercer nivell amb 268 llits, així com els principals resultats obtinguts durant els primers 2 anys d'implementació.

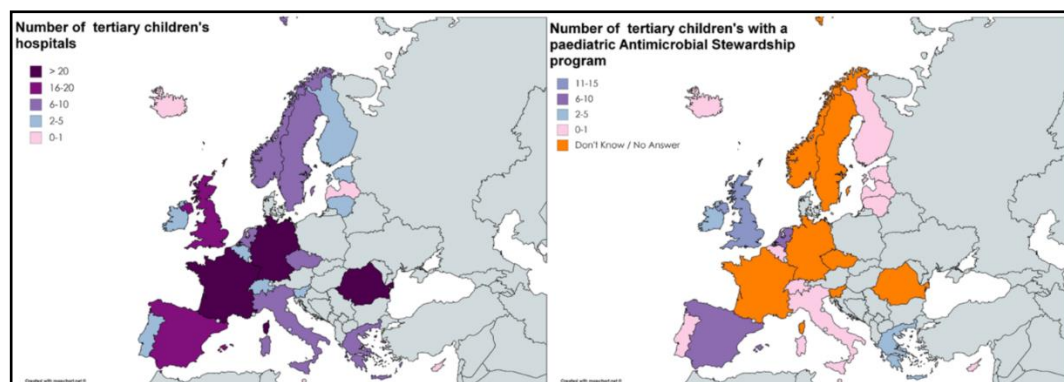


Figura 8. Xifra absoluta d'hospitals pediàtrics de tercer nivell als països europeus entre 2016 i 2020, i quants d'aquests disposen de programes PROA reconeguts. Adaptada de Kopsidas *et al.* (Kopsidas 2020).

1.2. Implementació dels programes PROA

Tot i que moltes guies i publicacions recullen recomanacions generals sobre com hauria de ser un programa PROA, poques concreten les peculiaritats dels PROA pediàtrics, i encara menys entren en detall sobre com materialitzar-ne la creació i el funcionament diari en els centres, en el terreny més pràctic (Barlam 2016, Gerber 2021). El que sí que conclouen la majoria de guies i experts és que l'èxit d'aquests programes passa per disposar de reconeixement i suport institucional, tant dins del propi centre, com per part de les institucions reguladores en matèria de sanitat, locals i nacionals (Principi 2016, CDC 1 2019). Els programes PROA requereixen recursos econòmics i

humans i, per tant, hores de dedicació exclusiva per part dels professionals que desenvolupen les tasques que inclouen. Preferiblement, els equips PROA han de ser multidisciplinaris i han d'incorporar en tots els casos professionals experts en malalties infeccioses i farmacèutics clínics. En el camp de la pediatria, els equips han d'incloure un pediatre amb experiència en malalties infeccioses (*Barlam 2016, CDC 1 2019, Gerber 2021*). A més, es recomana que els equips incloguin un representant del Servei de Microbiologia, dels servei quirúrgics, de les unitats de cures intensives i de l'equip de control d'infeccions de centre (*Barlam 2016, Rogríguez-Baño 2012*). Un dels punts forts i diferencials del programa PROA-SJD, i que queda recollit en el primer dels articles d'aquesta TD, és que, des de la seva creació, el programa compta amb la dedicació a temps complet d'una pediatra experta en malalties infeccioses, així com amb la dedicació a temps parcial d'una farmacèutica clínica, un microbiòleg, una pediatra intensivista, una infermera i una metgessa del departament de control d'infeccions. A més, és molt recomanable la identificació de referents dins de la resta de serveis mèdics i quirúrgics del centre (*CDC 1 2019*), que actuïn com a vincle directe entre l'equip PROA i la resta de companys del servei, ajudant a identificar punts de millora i donant *feedback* continuat. L'experiència dels primers anys del PROA-SJD ha estat positiva en aquest sentit, ja que ha comptat amb el ple suport dels caps de servei de l'Hospital, de la Direcció i del Servei d'Informàtica del centre. A més, també s'ha comptat amb la implicació de referents PROA (o, en anglès, *ASP champions*) dels diversos serveis implicats, clarament identificats, valorats i reconeguts pels seus companys a Cirurgia Pediàtrica General, Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia, Neonatologia o a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques.

A més dels recursos humans, els programes PROA han de comptar necessàriament amb uns recursos informàtics adients que permetin implementar algunes de les mesures PROA i, sobretot, que permetin una explotació de dades àgil i continuada per tal de calcular els indicadors seleccionats per avaluar-ne els resultats (*Principi 2016, Kuoer 2020*). Aquesta monitorització constant és imprescindible per ajustar les intervencions realitzades i establir nous objectius de millora. La diversitat del programari informàtic utilitzat als centres, o la manca de suport dels departaments d'informàtica, poden dificultar molt la tasca dels PROA (*Kallen 2019*). En aquest sentit, si bé el programa PROA-SJD ha comptat amb el ple suport dels professionals del Servei d'Informàtica des del primer moment, també ha trobat entrebancs importants tals com la manca d'accés a les dades d'ús d'antimicrobians del Bloc Quirúrgic, del Servei d'Urgències o fins i tot de la UCIP (resolta des de l'any 2019), pel fet d'utilitzar plataformes informàtiques diferents i menys preparades per a l'explotació de dades, tal com es discuteix en els tres articles que conformen aquesta TD. En el moment d'implementar un programa PROA en un centre hospitalari, és recomanable comprovar que es disposa dels recursos informàtics suficients per poder avaluar-ne el resultat des del punt de vista de l'ús quantitatiu d'antimicrobians, com també quant a la despesa econòmica o els indicadors microbiològics (programes de laboratori) (*Gerber 2021, CDC 1 2019*). Aquests resultats són cabdals per avaluar correctament els efectes del programa PROA, però també per rebre o mantenir el suport institucional. Els resultats positius quant a ús d'antimicrobians i la despesa associada dels dos primers anys del programa PROA-SJD, descrits en el primer article d'aquesta TD, han contribuït sens dubte a l'expansió del programa a d'altres àrees de l'hospital i al creixent reconeixement per part dels comandaments del centre.

Tot i això, cal fer palès que hi ha molts altres factors que intervenen en l'ús d'antimicrobians en un hospital, i que les variacions en aquest ús són inevitables i, sovint, imprevisibles (per exemple, brots epidèmics o nosocomials, desabastiment de determinats fàrmacs, etc.). L'Hospital SJD ha experimentat en els darrers anys un important increment en la complexitat dels pacients que ingressen, desabastiments temporals de determinats fàrmacs, així com alguns brots epidèmics d'infeccions nosocomials en les unitats de crítics i nònats, i un brot d'aspergil·losi invasiva en les àrees d'hemato-oncologia. Això, sumat a l'increment global de les RAM en l'àmbit comunitari en el que vivim, fa que les pràctiques en l'ús d'antibacterians, antivírics i antifúngics variïn de forma constant i que, a vegades, els objectius pel programa PROA-SJD i els indicadors utilitzats s'hagin d'anar adaptant contínuament. Aquestes variacions fan que, en algunes ocasions, la interpretació dels resultats quant a l'ús d'antimicrobians i la qualitat de les prescripcions sigui complexa.

1.3. Tipus d'intervencions PROA

Tal com es detalla a la introducció d'aquesta TD, existeixen molts tipus d'intervencions en el context dels programes PROA. Les intervencions es poden classificar, a grans trets, entre mesures restrictives i mesures no-restrictives persuasives amb *feedback*. Tot i que a la guia publicada l'any 2016 per l'IDSA (*Barlam 2016*) no s'especifica quin tipus d'intervenció és la recomanada entre aquestes dues, publicacions posteriors han demostrat que les intervencions persuasives sembla que tinguin un efecte més durador en la millora de la prescripció d'antimicrobians, tant en la població adulta com en la pediàtrica (*Hurst 2016, Tamma 2017, Reddy 2015*). De fet, s'ha descrit que les mesures PROA restrictives podrien tenir un efecte més immediat en l'ús dels antimicrobians seleccionats (per tant, molt útil en brots epidèmics), però que aquest

efecte seria retallat en el temps i amb risc de deriva cap a l'increment en l'ús d'altres antimicrobians del mateix o major espectre (*Reddy 2015, Gerber 2021*). Un exemple de mesura restrictiva és la implementació de filtres en la prescripció de determinats antimicrobians que requeririen una autorització prèvia a la prescripció. En contraposició, les auditories amb *feedback* prospectiu serien són un exemple molt habitual de mesura no restrictiva (*Tamma 2017*). En general, es recomana que els programes PROA combinin intervencions d'ambdós tipus que s'adaptin als objectius de millora en cada moment (*Gerber 2021*). El programa PROA-SJD està basat, tal com s'explica en l'apartat de metodologia dels tres articles que comprenen la TD, en un sistema d'auditories sistemàtiques amb *feedback* prospectiu realitzades tant presencialment (cara a cara) amb els prescriptors com telefònicament i mitjançant el registre de l'avaluació en el curs clínic informatitzat dels pacients. Tot i que el *feedback* presencial sembla el més efectiu i més ben acceptat pels prescriptors (*Hurst 2016*), el registre informàtic de les avaluacions permet la posterior explotació de dades i la monitorització de la qualitat de les prescripcions del centre, tal com es descriu en els talls de prevalença transversals del programa PROA publicats en el primer i tercer articles d'aquesta TD. Tot i que el programa PROA-SJD no contempla ara per ara mesures clarament restrictives com a tals, sí que incorpora filtres per a alguns fàrmacs seleccionats en el programa de prescripció digital, que requereixen que el prescriptor especifiqui el motiu pel qual vol prescriure aquella medicació. No es descarta, però, l'ús de mesures restrictives en futurs brots epidèmics de forma retallada en el temps.

A més de les auditories prospectives, el programa PROA-SJD s'ha dedicat a l'actualització i uniformització de les guies locals de prescripció per a les principals

malalties infeccioses, així com de les guies de profilaxi quirúrgica del centre. Aquest tipus d'intervencions també han demostrat millorar l'ús dels antimicrobians als hospitals pediàtrics (*Donà 1 2020*) i constitueixen una de les intervencions principals dels PROA pediàtrics. A més, el programa PROA-SJD ha dut a terme diverses campanyes educatives de sensibilització entre els prescriptors, així com múltiples sessions formatives amb els diversos equips del centre. Aquest tipus de mesures, purament educatives, tot i ser necessàries per fer visible el programa i el propi equip PROA, han demostrat menys efectivitat en aconseguir modificar les pràctiques de prescripció d'antimicrobians en estudis previs i, per tant, haurien de ser complementàries dins les estratègies PROA i no contemplar-se com una mesura única o principal per millorar l'ús d'antimicrobians d'un hospital (*Satterfield 2020*).

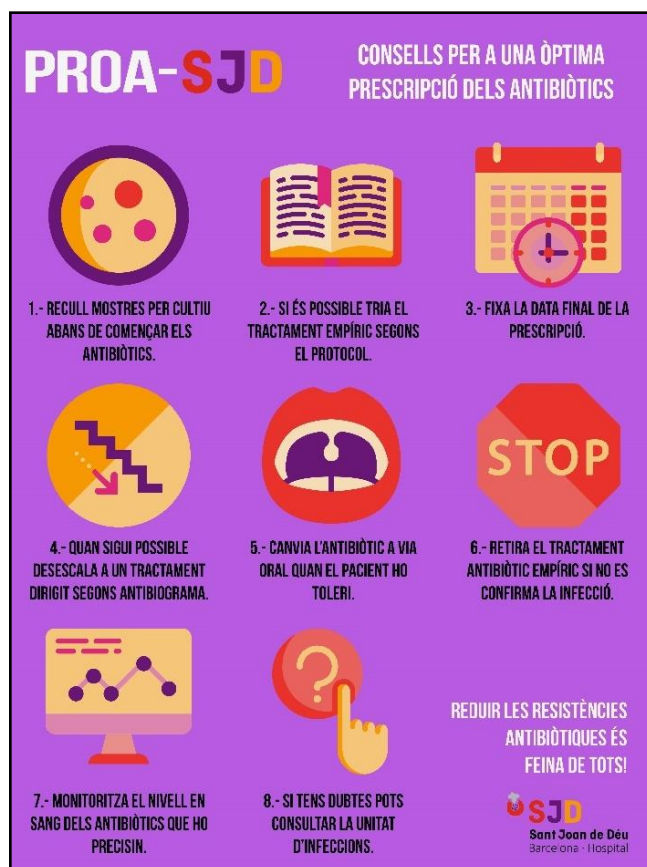


Figura 9. Iconografia de la campanya per al bon ús d'antimicrobians duta a terme pel programa PROA-SJD a l'Hospital SJD l'any 2018.

1.4. Indicadors dels programes PROA

Existeix una gran diversitat d'indicadors dels programes PROA (*Moehring 2017, Brotherton 2018*). En els darrers anys, diversos autors i grups d'experts han intentat arribar a consensos per determinar aquells indicadors PROA sobre la utilitat dels quals es disposa d'un major grau d'evidència i que, alhora, es mesuren i es comparen millor. Un exemple és el treball del grup d'experts publicat el 2017 per Moehring *et al.* (*Moehring 2017*), en el qual els autors acaben incloent 6 indicadors que anomenen com a d'“ús immediat” (grup 1), i una llista d'indicadors que, tot i ser interessants, es considera que encara requereixen ésser optimitzats, per la dificultat a l'hora d'obtenir-los o bé per aconseguir que permetin comparacions entre centres (grup 2). Els indicadors inclosos al grup 1 compleixen els 4 criteris que el grup d'experts consideren

necessaris per a un bon indicador PROA, mentre que els del grup 2 només compleixen 3 d'aquests criteris: (a) l'indicador s'associa amb una millor prescripció d'antimicrobians, (b) l'indicador s'associa amb una millora en l'atenció al pacient, (c) l'indicador és útil per orientar els esforços de l'equip PROA, i (d) l'indicador és mesurable en qualsevol hospital que disposi d'història clínica electrònica. Els dos grups d'indicadors es resumeixen en la següent taula (**Taula 2**).

	Group 1: Ready for Immediate Use and Tracking	Group 2: Identified as Useful but Questionable Feasibility: Recommended for Future Study
Clinical outcomes	None	<ul style="list-style-type: none"> • Readmission: related to infectious diagnoses
Unintended consequences	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Clostridium difficile</i> infection incidence: healthcare facility associated (includes NHSN LabID-defined community-onset, healthcare facility-associated and hospital-onset cases) • <i>Clostridium difficile</i> infection incidence: hospital onset (includes NHSN LabID-defined hospital-onset cases) • Drug-resistant infection: rate of resistant pathogen(s) isolated from clinical cultures (excludes nares and perirectal swabs used for active surveillance). 	<ul style="list-style-type: none"> • Adverse drug events/toxicities
Utilization	<ul style="list-style-type: none"> • Days of therapy/admission • Days of therapy/patient-days 	<ul style="list-style-type: none"> • Days of therapy/days present • Total duration/admission • Total duration/antimicrobial admission
Process measures	<ul style="list-style-type: none"> • Redundant therapy events 	<ul style="list-style-type: none"> • Antimicrobial error (wrong drug, dose, route or frequency occurring during ordering or monitoring) • Appropriateness/inappropriateness per institutional guideline/expert opinion • Adherence to guidelines/formulary/protocol/bundle • Appropriate cultures performed per institutional guideline/expert opinion • Excess drug use (antimicrobial use that could have been avoided based on clinical guidelines, shorter recommended duration, stopping therapy due to earlier availability of culture results, etc) • De-escalation performed (number of occurrences) • Culture collected prior to antimicrobial being administered • Time to appropriate therapy • Proportion of patients who received initial antibiotic coverage for a targeted nosocomial pathogen who also had positive clinical cultures (blood, respiratory) for that target pathogen (eg, methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)

Group 1 metrics were accepted in 4 of 4 criteria. Group 2 metrics were accepted in 3 of 4 criteria; only the feasibility criterion was uncertain among expert panel members.
Abbreviation: NHSN, National Healthcare Safety Network.

Taula 2. Indicadors recomanats pel panell STEWARDS (*Structured Taskforce of Experts Working at Reliable Standards for Stewardship*) per tal d'avaluar l'impacte de les intervencions PROA en el pacient (Moehring 2017).

Dels sis indicadors inclosos al grup 1, els quals compleixen els 4 criteris establerts pel grup d'experts, el programa PROA-SJD inclou i treballa amb els dos indicadors d'ús (indicador 1, indicador 2), i amb les taxes de RAM. La incidència d'infecció per *Clostridium difficile* no s'ha inclòs com a indicador durant els primers anys del PROA-SJD donada la menor incidència d'aquesta infecció entre els pacients pediàtrics en general i, sobretot, a l'Hospital SJD de forma més concreta. Tot i així, es tracta d'un indicador

que es podria incloure en el futur. El PROA-SJD ha treballat també amb diversos indicadors del grup 2, tals com el denominador *days-present* o una variant del numerador *total duration*, que en els articles inclosos a la present TD s'expressa com a *length-of-therapy* o LOT. També inclou diversos dels indicadors de procés referits a l'adequació de les prescripcions o a la desescalada del règim terapèutic, tal com queda reflectit a l'apartat de metodologia dels articles d'aquesta TD.

El consens sobre quins són els millors indicadors PROA és limitat en les publicacions sobre adults, i encara més limitat en aquelles centrades en la població pediàtrica ([Newland 2010](#), [Gerber 2021](#), [Science 2019](#)). En els següents apartats es discuteixen de forma més detallada els diferents tipus d'indicadors PROA existents aplicables a la població pediàtrica i, en especial, aquells utilitzats pel programa PROA-SJD.

1.4.1. Indicadors d'ús d'antimicrobians

Tot i que la reducció de l'ús d'antimicrobians no és l'objectiu principal dels programes PROA, es tracta d'un dels aspectes sobre els quals s'ha fet més recerca i sobre el qual existeixen més publicacions ([Reddy 2015](#), [Moehring 2017](#), [Brotherton 2018](#), [Benic 2018](#), [Kallen 2019](#), [Klatte 2020](#)). Això és degut, probablement, al fet que es tracta d'una mesura aparentment objectiva, i fàcil d'obtenir i comparar entre centres. Tot i així, les discrepàncies a l'hora de mesurar l'ús d'antimicrobians existeixen. Un aspecte poc discutit i que sovint no queda ben reflectit en les publicacions sobre PROA és si les dades sobre l'ús d'antimicrobians estan basades en la dispensació (antimicrobians que surten del Servei de Farmàcia), en la prescripció (antimicrobià o dosi que indica el prescriptor) o en l'administració (dosi de l'antimicrobià que realment rep el pacient) ([Schwartz 2019](#),

Brotherton 2018). La mesura més precisa i realista de l'ús real d'antimicrobians és la darrera de les citades, tal com es discuteix en el primer article de la present TD, tot i que els sistemes informàtics de prescripció electrònica no sempre permeten obtenir aquestes dades de forma fiable i, sovint, molts autors extreuen les dades d'ús d'antimicrobians dels registres de sortida de fàrmacs de la farmàcia hospitalària o bé de les dades de compra. L'equip PROA-SJD, amb l'ajuda del Servei d'Informàtica del centre, ha fet esforços per poder explotar les dades d'administració dels fàrmacs (partint del registre i la signatura digital obligatoris per part del personal d'infermeria); això ha permès disposar d'una informació més veraç de l'ús d'antimicrobians al centre. Els tres articles que conformen la TD basen els seus resultats d'ús d'antimicrobians en dades d'administració. Tot i que la manca de literatura al respecte no permet afirmar-ho de forma taxativa, una de les possibles línies de recerca a explorar en els propers anys del PROA-SJD és, justament, comparar l'impacte que pot tenir en els resultats el fet d'utilitzar unes dades de consum o unes altres, sobretot de cara a poder fer comparacions entre centres.

Un altre punt a tenir en compte a l'hora d'expressar resultats de l'ús d'antimicrobians és si tots els departaments queden representats o bé les dades d'algun dels departaments o unitats no queden recollides. Alguns centres treballen amb un programari informàtic diferent en alguna de les seves àrees (en el cas de l'Hospital SJD, la UCIP, el Servei d'Urgències Pediàtriques i el Bloc Quirúrgic), fet que dificulta la fusió de les dades amb la resta d'àrees de l'hospital. Cal, per tant, tenir en compte les característiques i les àrees incloses en els estudis publicats pels diferents centres si es vol fer comparacions sobre l'ús d'antimicrobians (*Donà 1 2020*).

Pel que fa als numeradors utilitzats per al càlcul de l'ús d'antimicrobians, la primera mesura estandarditzada va ser la DDD, desenvolupada per l'OMS als anys setanta del segle passat ([WHO 2019](#)). Aquesta mesura, que no és aplicable com a tal a la població pediàtrica, està basada en l'assumpció d'una dosi estàndard per fàrmac i presenta diverses limitacions (recollides en la **Taula 3**), que han fet que progressivament els experts prefereixin utilitzar la mesura dels DOT, fins i tot en la població adulta ([Benic 2018](#), [Brotherton 2018](#), [Gerber 2021](#)) (vegeu la carta de resposta publicada per l'equip PROA-SJD l'any 2019 a *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, inclosa a l'**Annex 1**).

La següent taula resumeix els principals avantatges i inconvenients dels numeradors i denominadors més utilitzats en l'àmbit mundial per mesurar l'ús d'antimicrobians.

Indicador	Definició	Avantatges	Inconvenients
Numerador (indicador d'ús o consum)			
Dosi diària definida (DDD)	Dosi mitjana de manteniment per dia d'un medicament utilitzat per a la seva indicació principal en adults. Grams d'antibiòtic administrats, comprats o dispensats, dividits pels DDD assignats per l'OMS.	<ul style="list-style-type: none"> - Es pot utilitzar per a comparacions internacionals, ja que altres països utilitzen DDD. - No requereix dades d'administració. - Facilita l'anàlisi de costos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les discrepàncies entre els DDD assignats per l'OMS i la dosi utilitzada a la pràctica condueixen a una avaluació inexacta de l'ús. - No és adequat per al seu ús en pacients pediàtrics. - No és un reflex precís de l'ús en casos d'insuficiència renal.
Dies de tractament o "days-of-therapy" (DOT)	Suma agregada de dies naturals durant els quals un pacient va rebre qualsevol quantitat d'antibiòtic.	<ul style="list-style-type: none"> - Mètrica recomanada per les societats IDSA/SHEA. - Apte per al seu ús en pacients pediàtrics. - No afectat per discrepàncies entre el DDD assignat per l'OMS i la dosi utilitzada a la pràctica. 	<ul style="list-style-type: none"> - No és tan útil per a la comparació internacional. - No és un reflex precís de l'ús en casos d'insuficiència renal. - Requereix dades d'administració, que pot ser que no es puguin obtenir a totes les institucions.
Denominador (temps en risc del pacient)			
Dies de pacient o "patient days"	Recompte manual o electrònic del nombre de pacients en un lloc mesurat a la mateixa hora cada dia (és a dir, un recompte diari de cens a una hora determinada).	<ul style="list-style-type: none"> - La informació sol estar fàcilment disponible. - Històricament, caps, equips PROA i equips de control d'infecció estan familiaritzats amb el seu ús. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pot perdre's la informació del dia d'ingrés o d'alta del pacient, segons el moment del recompte diari. - Subestima el temps en risc del pacient.
Dies present o "days-present"	Recompte electrònic del dia del calendari en què un pacient és present en una ubicació per a qualsevol porció del dia.	<ul style="list-style-type: none"> - Més adequat per capturar dies parcials. 	<ul style="list-style-type: none"> - Requereix la captura electrònica de dades continuadament. - Sobreestima el temps en risc del pacient, especialment en unitats amb estades curtes. - Caps, equips PROA i equips de control d'infecció estan menys familiaritzats amb el seu ús.
Ingressos (o altes)	Recompte electrònic del nombre de pacients provinents de fora del centre que ingressen (o son donats d'alta) i ocupen llits al centre en un període determinat.	<ul style="list-style-type: none"> - La informació sol estar fàcilment disponible. - Històricament, caps, equips PROA i equips de control d'infecció estan familiaritzats amb el seu ús. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pot perdre's la informació del dia d'ingrés o d'alta del pacient, segons el moment del recompte diari. - Dificulta el recompte segons diferents unitats o departaments.

Taula 3. Principals indicadors d'ús d'antimicrobians i de temps en risc del pacient utilitzats a les publicacions sobre PROA (adaptada de Brotherton *et al.* i Grau *et al.* (Brotherton 2018, Grau 2013).

Tot i que hi ha un consens estès per utilitzar els DOT com a numerador de l'ús d'antimicrobians en nens, cal tenir en compte les limitacions anteriorment descrites. És per això que diferents autors recomanen l'ús de més d'un indicador a l'hora d'expressar dades d'ús d'antimicrobians, de manera que les limitacions de cadascun d'ells quedin parcialment mitigades pels indicadors complementaris (*Grau 2013*). En aquest sentit, i creiem que és un dels punts forts del PROA-SJD, l'ús d'antimicrobians es recull en DOT i també en "durada de tractament" o LOT. Això permet disposar d'una mesura compensatòria d'aquelles combinacions antimicrobianes que, tot i incloure més d'un fàrmac, utilitzen un espectre antibiòtic més ajustat (*Brotherton 2018*).

Quan es comparen i analitzen dades d'ús d'antibiòtics, és també important fixar-se en el denominador utilitzat. Habitualment, el denominador expressa "temps en risc" del pacient de rebre aquests fàrmacs, i s'acostuma a multiplicar per 100 o per 1.000 pacients per tal d'obtenir valors estandarditzats. Aquesta estandardització permet comparar les taxes al llarg del temps o entre diferents ubicacions i centres. En la majoria d'estudis publicats sobre programes PROA hospitalaris, la població objecte d'anàlisi inclou tots els pacients hospitalitzats. Clàssicament, el denominador més utilitzat són els "dies de pacient" o *patient days* (*Morris 2014*). Els dies de pacient es calculen mitjançant un cens diari manual o electrònic que mesura el nombre total de llits ocupats a les sales d'hospitalització per dia natural. Tal com es recull en la **Taula 3**, aquesta mesura pot ser inexacta, ja que no reflecteix fidelment la complexitat dels trasllats de pacients entre les diferents unitats dels hospitals, i que donen lloc a estades parcials. Per a esdeveniments relativament menys freqüents, com ara les infeccions associades a l'assistència sanitària, aquest error potencial quant al denominador utilitzat no té un impacte important en els

resultats. Les ocasions en les quals s'administra un antibiòtic, però, sovint ocorren múltiples vegades en un mateix dia, de manera que hi ha més possibilitats d'error de mesura. Aquest potencial desajust entre numeradors i denominadors va motivar que els CDC desenvolupessin un nou denominador específicament dissenyat per al càlcul d'ús d'antimicrobians, els "dies present" o DP, pretenent, en comptabilitzar fraccions del dia de forma separada, reflectir i comparar millor l'exposició als antibiòtics entre unitats i àrees concretes (*Moehring 2018*). Les dades d'ús d'antimicrobians publicades en el primer dels articles de la present TD estan expressades en 100 "dies present". Aquest denominador es va poder extreure dels registres digitals gràcies a la col·laboració de l'equip d'informàtica. Obtenir aquestes dades representa un esforç afegit ja que, avui en dia, la majoria dels indicadors de qualitat i seguretat dels pacients regularment monitoritzats en gran part dels hospitals catalans es calculen en "dies de pacient". És per aquest motiu que el PROA-SJD ha treballat amb ambdós denominadors. El segon i tercer articles d'aquesta TD utilitzen el denominador "dies de pacient".

Son múltiples les publicacions que han aconseguit demostrar que els programes PROA pediàtrics disminueixen l'ús d'antimicrobians tant de forma global com per a grups concrets d'antibiòtics (*Donà 1 2020*), i en alguns casos s'han vist variacions a la baixa en grups d'antibiòtics seleccionats o "diana" que s'acompanyen d'un augment en l'ús d'altres fàrmacs de forma compensatòria. En aquest sentit, cal destacar que el programa PROA-SJD ha aconseguit una reducció significativa en l'ús d'antimicrobians globalment, gràcies a la disminució de l'ús d'antibiòtics (no així d'antifúngics ni antivírics), tal com queda recollit en el primer article de la TD. En l'apartat de resultats del primer article s'exposa com després de 2 anys de funcionament del PROA-SJD es van observar

disminucions significatives en l'ús d'antimicrobians d'ampli espectre dirigits a bacteris gramnegatius com l'amikacina, la piperacil·lina-tazobactam i el meropenem, en fàrmacs dirigits a infeccions per bacteris grampositius com la vancomicina i la teicoplanina, i també un descens en l'ús de la cefazolina, l'antibacterià d'elecció per a la profilaxi quirúrgica en la majoria d'intervencions realitzades al centre. Per contra, l'ús de cefoxitina i de ceftriaxona va augmentar després d'incloure's com a antibacterians de primera elecció per a infeccions intraabdominals no complicades i complicades, respectivament. Aquesta última, utilitzada en combinació amb metronidazole. L'ús profilàctic de ciprofloxacina i cotrimoxazole també va augmentar, principalment en pacients immunodeprimits, un grup creixent a l'Hospital SJD. Al mateix temps, i a mode d'exemple, el programa va aconseguir disminuir dràsticament l'ús d'antibiòtics d'ampli espectre com la piperacil·lina-tazobactam en els pacients amb apendicitis, sense que aquest descens comportés un increment en l'ús de carbapenems (segon article).

De forma complementària, el programa PROA-SJD treballa amb l'indicador "durada de tractament" o LOT, expressat en dies (vegeu el segon i tercer articles). Aquest indicador ajusta parcialment les limitacions pròpies dels DOT, ja que no sobreestima l'ús d'antibiòtics quan s'utilitza una combinació de més d'un antimicrobià (combinacions que solen ser de menor espectre antimicrobià) i ofereix, a més, una mesura de resultats de més comprensió per a professionals no experts en PROA ([Grau 2013](#)). Tal com es recull al segon article d'aquesta TD, el programa PROA-SJD va aconseguir disminuir l'ús d'antibiòtics quant a LOT per a les apendicitis flegmonoses en l'anàlisi pre-post intervenció, tot i que els resultats no van ser estadísticament significatius per a la resta de presentacions clíniques de l'apendicitis.

1.4.2. Indicadors clínics i de qualitat de les prescripcions

Tot i que resulta més difícil d'estandarditzar, l'avaluació de la qualitat de les prescripcions és un dels indicadors de procés que ha anat agafant importància en els darrers anys (*Van Den Bosch 2015, Science 2019, March-López 2020*). La seva monitorització permet detectar àrees de millora i instaurar intervencions PROA específiques com, per exemple, l'actuació sobre un servei o un diagnòstic concrets que presentin taxes de qualitat optimitzables. A més, permet un retorn d'informació als equips prescriptors que els permet autoavaluar-se en termes de qualitat, més enllà de l'avaluació en termes de costos o d'ús d'antimicrobians. A l'hora de triar els ítems a incloure en les avaluacions de qualitat de les prescripcions dutes a terme pel PROA-SJD, l'equip PROA es va referir a aquells que formen part en les recomanacions i protocols de l'ECDC, l'*Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España – Point Prevalence Survey* i el Global-PPS (*ECDC 2016, SEMSPH 2016, Goosens 2016*) i que queden recollits en l'**Apèndix 1**, inclòs com a material suplementari de l'apartat de metodologia del primer article de la TD. Bàsicament, els ítems recullen l'adequació de la tria del fàrmac segons el diagnòstic i l'etiologia més probables, la dosi, la posologia, la via d'administració, la durada del tractament i la concordança amb les guies locals, entre d'altres.

La majoria de publicacions i autors recomanen fer l'avaluació dins de les primeres 48-72h des de la prescripció (*Ashiru-Oredope 2021*). Tal com es descriu en l'apartat de resultats del primer i segon articles d'aquesta TD, el PROA-SJD va aconseguir avaluar les prescripcions en un temps mitjà de 2,4 dies (RIC 1,5-3,6) i 1,5 dies (RIC 1,4–3,4), respectivament. L'avaluació qualitativa individual de totes les prescripcions

antibiòtiques del centre diàriament és una tasca molt feixuga i, probablement, inassolible per la majoria d'equips PROA, inclòs el PROA-SJD. És per això que sovint es delimiten determinats fàrmacs o serveis prioritaris per a la revisió diària, mentre que l'avaluació global de la qualitat de prescripcions del centre es sol fer mitjançant enquestes transversals de prevalença amb una cadència, per exemple, mensual o trimestral. Aquestes enquestes transversals són més factibles i, a més, imprescindibles per monitoritzar la qualitat de les prescripcions al llarg del temps i també entre diferents àrees i diferents centres ([Frenette 2017](#)). El PROA-SJD, en els seus primers anys de recorregut, ha realitzat revisions diàries de les prescripcions de forma selectiva, amb especial atenció en els pacients quirúrgics (segon article de la TD) i en els fàrmacs de major espectre, com ara els carbapenems. D'altra banda, l'equip PROA-SJD ha realitzat, des de l'inici de la seva implementació, enquestes transversals que inicialment eren trimestrals (2017-2018) i que posteriorment s'han realitzat de forma mensual. Existeixen pocs estudis que hagin monitoritzat l'evolució de la qualitat de les prescripcions al llarg del temps, sobretot en la població pediàtrica ([Donà 1 2020](#)). Les dades de qualitat dels tres articles inclosos en aquesta TD reporten taxes elevades en la qualitat de les prescripcions d'antimicrobians ja des de l'inici i, tot i que no s'assoleix la significació estadística, s'observa una tendència a la millora al llarg del temps des de la implementació del PROA-SJD. D'entre els aspectes amb un marge de millora més gran detectats pel PROA-SJD, destaca l'excessiva durada dels tractaments en alguns serveis o diagnòstics concrets, la manca d'adequació a les guies locals i els problemes amb la dosificació del fàrmac prescrit, tal com s'havia publicat prèviament per altres autors ([Goycochea-Valdivia 2017](#), [Donà 2019](#)). També en la línia del que s'havia publicat anteriorment ([Goycochea-Valdivia 2017](#), [Willis 2018](#), [Sartelli 2016](#), [Yusef 2020](#), [Poline](#)

2021), les prescripcions que més sovint van ser avaluades com a no òptimes van ser aquelles dels serveis quirúrgics, aquelles amb intenció profilàctica i les pautes antibiòtiques d'ampli espectre dels pacients immunodeprimits i crítics. Per això, el programa PROA-SJD marca entre els seus principals objectius per als propers anys millorar la qualitat en les prescripcions d'aquests grups de pacients.

Els indicadors clínics són un dels indicadors de resultat que potencialment podrien expressar millor l'impacte real de les intervencions PROA en el pacients. Tot i així, tal com s'esmenta en la Introducció, existeix un baix nivell de consens sobre quins han de ser els indicadors clínics a mesurar (*Brotherton 2018*). Això es deu al fet que aquests poden estar influenciats per múltiples factors, i també per la gran dificultat a l'hora d'estandarditzar-los. Potser un dels indicadors que apareix més freqüentment en els treballs sobre PROA és la mesura de la taxa d'infecció per *Clostridium difficile* (*Moehring 2017*), donat que aquesta infecció acostuma a desenvolupar-se en pacients sotmesos a una elevada pressió antibiòtica. Aquest indicador té algunes limitacions afegides en la població pediàtrica: d'una banda, la interpretació dels tests microbiològics per al diagnòstic de la infecció per *Clostridium difficile* en els lactants i nens més petits és complexa i, de l'altra, les taxes elevades de colonització asimptomàtica en aquest rang d'edat (*Sammons 2013*). Altres indicadors que s'han proposat són aquells que reflecteixen les taxes de curació clínica i/o microbiològica de determinades infeccions, o bé les taxes d'infecció nosocomial per bacteris multiresistents (*Morris 2014, Foolad 2017, Brotherton 2018*). El programa PROA-SJD no ha incorporat ara per ara aquests indicadors clínics en les seves avaluacions i informes rutinaris, tot i que està previst fer-ho en els propers anys. A més, membres de l'equip estan treballant conjuntament amb

altres equips PROA catalans per definir uns indicadors clínics comuns, adients per a la població pediàtrica i que permetin una monitorització al llarg del temps i la comparació entre centres.

1.4.3. Indicadors microbiològics i altres indicadors complementaris

La reducció en les taxes de RAM és l'objectiu final, a banda de la millora en els resultats clínics dels pacients, dels programes PROA ([Barlam 2016](#), [Rodríguez-Baño 2021](#)). En general, la seva avaluació passa per la selecció de determinats microorganismes sentinella i per la monitorització de les taxes de resistència al llarg del temps. Alguns dels microorganismes més reportats són l'*Staphylococcus aureus* resistent a la meticil·lina (tant nosocomial com adquirit a la comunitat), l'*Enterococcus faecalis* resistent a la vancomicina, o els enterobacteris gramnegatius productors de betalactamases d'espectre estès o resistents als carbapenems i/o als aminoglicòsids ([Morris 2014](#), [CDC 2 2019](#)), entre d'altres. Tot i així, l'elecció dels microorganismes a monitoritzar depèn molt de l'entorn, de les taxes de resistència a la comunitat, del tipus de pacients que s'atenen i de la situació epidemiològica del centre i, per això, són també indicadors difícils d'estandarditzar.

Els organismes internacionals segueixen reportant un ascens en les taxes globals de RAM, tot i que en algunes zones del món sembla que la tendència podria estar frenant o, fins i tot, mostraria un lleuger descens ([WHO 2020](#), [CDC 2020](#), [ECDC 2021](#)). Això es deu, entre d'altres, a la immensa multifactorialitat de l'evolució de les RAM, que inclou la indústria agrària i veterinària, a més de l'assistència sanitària a humans com a tal.

Tot i que diversos autors han demostrat que els PROA aconsegueixen reduir les taxes de microorganismes resistents concrets en àrees determinades (especialment en àrees de crítics) (*Akpan 2016, Donà 1 2020*), moltes altres publicacions no reporten reduccions significatives de les taxes generals de RAM del centre, sobretot en unitats i centres pediàtrics (*Donà 1 2020*). Més enllà dels múltiples factors que intervenen en la generació de les RAM, la majoria dels quals no depenen dels PROA, és probable també que els canvis en aquestes taxes en l'àmbit local es donin a llarg termini i no de forma immediata, i que calgui un seguiment de diversos anys per observar-les (*Reddy 2015*).

Quant als resultats concrets del PROA-SJD, en la **Taula III** del material suplementari del primer article de la TD es recullen les taxes de RAM de 12 patògens dos anys abans (2015-2016) i dos anys després (2017-2018) de la implementació del programa. De forma global, les taxes es van mantenir estables, i només va destacar un lleuger augment en la taxa de soques urinàries d'*Escherichia coli* resistents a les fluoroquinolones i del total de soques del mateix bacteri resistents a l'amoxicil·lina-clavulànic. Contràriament, s'observà un descens en la taxa de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistents. La manca d'una reducció significativa global en les RAM de l'Hospital SJD es pot veure influenciada per una baixa taxa de RAM basal del centre, així com per un curt temps de seguiment d'aquests indicadors.

Un dels aspectes a destacar quant als indicadors utilitzats pel PROA-SJD és l'ús d'indicadors de resultat complementaris. Concretament, l'ús de l'indicador "durada d'hospitalització" o LOS, expressat en dies, i de l'indicador "despesa econòmica" en antimicrobians. Aquests permeten matisar i suplir parcialment les limitacions pròpies dels indicadors d'ús i d'altres indicadors de procés, i són útils per calcular l'impacte de

les intervencions PROA per a l'hospital, especialment de cara als comandaments i la gerència del centre (*Gerber 2021*). Són escasses les publicacions pediàtriques que inclouen dades en termes de durada del tractament, mentre que algunes més recullen dades de despesa econòmica, sobre la qual demostren una reducció gairebé sempre (*Donà 1 2020*).

En el primer i segon articles de la present TD es recull l'evolució de la LOS en la globalitat de l'hospital i en els pacients ingressats per infecció apendicular, respectivament. Tal com s'exposa als resultats dels dos articles, només es va obtenir una reducció estadísticament significativa en els pacients ingressats per apendicitis flegmonosa. És possible que, amb un major temps de seguiment, i fent una subanàlisi de la LOS per a diagnòstics concrets, s'aconsegueixin canvis significatius. D'altra banda, com es comenta posteriorment amb profunditat, el fet que la LOS en el període postintervenció no s'hagi incrementat es pot llegir com una mesura indirecta de seguretat del PROA-SJD.

Quant a l'impacte econòmic del PROA-SJD, en el primer dels articles es donen dades de despesa en fàrmacs antimicrobians dos anys abans i dos anys després de la implementació del programa. La despesa directa en antibacterians i antifúngics va disminuir en 64.406 euros el 2017 i en 137.574 euros el 2018 respecte a la despesa mitjana de 2015-16 (463.322 euros), amb un estalvi absolut de 201.980 euros durant els dos anys. Tot i que aquest estalvi pot estar influenciat per altres factors a banda de les intervencions PROA al centre, l'estalvi anual supera els costos actuals quant a recursos humans del programa. A més, cal destacar que aquest càlcul no inclou els beneficis econòmics indirectes derivats d'una disminució en els efectes adversos de l'ús

d'antimicrobians, de les taxes d'infecció nosocomial per bacteris multiresistents, o de reduccions potencials en les estades hospitalàries. Aquesta no és una dada menor, atès que la justificació de la viabilitat econòmica dels programes PROA pot ser cabdal per aconseguir-ne la implementació a molts centres (*Nathwani 2019, Huebner 2019*).

1.4.4. Indicadors de seguretat

Molts autors han demostrat que les intervencions per a l'optimització de l'ús d'antimicrobians són segures, sobretot quant a l'estabilitat de les taxes de fracàs terapèutic, reingrés i mortalitat dels pacients adults i pediàtrics amb infecció o risc d'infecció (*Davey 2017, Goldman 2019, Popovski 2015, Gustavsson 2020*). Molts d'aquests indicadors de resultat són relativament fàcils d'obtenir, ja que els centres els recullen de forma rutinària com a indicadors de qualitat i de seguretat del pacient, fins i tot prèviament a la instauració dels programes PROA. En aquesta línia, i tal com es reporta en els resultats del primer i segon article de la TD, les taxes de reingrés i mortalitat globals i les específiques per als pacients ingressats per infecció apendicular es van mantenir estables en el període post-intervenció del PROA-SJD. Aquests resultats són coherents amb publicacions prèvies que defensen que els PROA, tot i tenir l'objectiu de reduir l'ús i la durada dels tractaments antibiòtics, no s'acompanyen de pitjors resultats ni d'un increment en la morbimortalitat dels pacients (*Davey 2017, Garber 2021*).

1.5. Anàlisi dels resultats dels PROA

Utilitzar una metodologia estadística adequada per a l'anàlisi dels resultats de les intervencions PROA és essencial a l'hora d'interpretar correctament els resultats que se'n deriven. En la darrera revisió Cochrane dedicada al tema (*Davey 2017*), es van

incloure tant assajos clínics aleatoritzats com estudis no aleatoritzats. D'entre els dissenys d'estudis no aleatoritzats, es van incloure i considerar adequats els assajos clínics no aleatoritzats, els estudis controlats del tipus pre-post (quasiexperimentals) i els estudis de sèries temporals interrompudes (*Davey 2017*). L'edició prèvia de la revisió Cochrane (*Davey 2005*) parla específicament de com haurien de ser els estudis de sèries temporals interrompudes per a intervencions PROA, una de les metodologies més recomanades per a aquest tipus d'estudis. S'hi recomana utilitzar un mínim total de 24 punts temporals (i almenys 3 punts abans i 3 punts després de la intervenció). El primer i segon articles d'aquesta TD utilitzen el disseny quasiexperimental amb anàlisi de sèries temporals interrompudes com a metodologia estadística, complint amb els estàndards recomanats per a aquest tipus d'estudis i amb l'objectiu d'oferir uns resultats el més vàlids possible, metodològicament parlant.

2. Poblacions diana particulars dels PROA pediàtrics

Tot i que la població pediàtrica en conjunt és un grup poblacional molt sensible a l'ús incorrecte o subòptim d'antimicrobians i, per tant, diana dels programes i intervencions PROA, s'han detectat grups concrets dins d'aquesta població especialment en risc de rebre prescripcions subòptimes, sobretot per ser excessivament llargues o d'espectre antimicrobià excessiu. Entre d'altres, destaquen els pacients pediàtrics quirúrgics i els ingressats en les unitats de cures intensives pediàtriques i neonatals (*Willis 2018, Sartelli 2016, Donà 2019, Gycochea-Valdivia 2017, Brogan 2018, Donà 2 2020, Grohskopf 2005, Aizawa 2018*).

En els resultats i discussió del primer article de la present TD, es destaca que les prescripcions realitzades amb objectiu de profilaxi quirúrgica i aquelles realitzades pels equips quirúrgics en general són les que presenten un major potencial de millora. També es reporten taxes relativament baixes de prescripcions òptimes en els pacients d'hematologia i en els pacients crítics, que reben pautes antibiòtiques d'ampli espectre. Així mateix, el segon i tercer articles d'aquesta TD centren la seva atenció en dos grups de població pediàtrica especialment sensibles a l'ús excessiu d'antimicrobians: els pacients ingressats per infecció apendicular (el diagnòstic més freqüent entre els pacients ingressats a la planta de cirurgia pediàtrica del nostre centre) i els pacients ingressats a la UCIP.

La infecció abdominal apendicular complicada i no complicada resulta el motiu d'ingrés més freqüent a les plantes de cirurgia pediàtrica de la majoria d'hospitals (*Hoffmann 2016*). El PROA-SJD ha posat en marxa múltiples intervencions per millorar la prescripció d'antimicrobians en aquests pacients, tals com l'actualització de la guia local

de tractament, la implementació de prescripcions prefixades ajustades al diagnòstic i al pes del pacient dins el programa informàtic de prescripció de l'hospital, o la revisió diària de les prescripcions amb *feedback* cara a cara, telefònic o escrit en la història clínica electrònica amb els cirurgians. Tot plegat ha aconseguit millores importants, que es reflecteixen sobretot en la reducció dràstica de l'ús de piperacil·lina-tazobactam (sense un repunt en l'ús de carbapenems o d'altres antibiòtics d'ampli espectre) i de la durada de tractament i d'ingrés dels pacients amb apendicitis flegmonoses. Tal com recullen altres autors (*Popovski 2015, Dubrovskaya, Andersen 2005*), queden encara fites pendents: caldria universalitzar la pràctica d'administració d'una única dosi antibiòtica prequirúrgica als pacients amb apendicitis no complicada, avançar el canvi a l'antibioteràpia per via oral en alguns pacients o reduir la durada total dels tractaments antibiòtics per als pacients amb infecció intraabdominal en general. L'avantatge de dirigir esforços a patologies tan concretes com és el cas de l'apendicitis és un millor control dels factors confusors (per exemple, l'increment de la proporció d'apendicitis complicades en el període postintervenció que es discuteix en segon article de la present TD) i, per tant, una millor interpretació dels resultats i avaluació de les intervencions realitzades (*Foolad 2017*).

Una important limitació amb la qual es va trobar el PROA-SJD durant els primers dos anys de funcionament va ser la impossibilitat d'explotar de forma curosa les dades d'ús d'antimicrobians d'una unitat tan important com la UCIP, degut al programa informàtic que s'hi utilitzava i que era diferent al de la resta d'unitats. Aquest programari va ser substituït per un *software* nou l'any 2019. Un cop incorporat el nou programa, i gràcies al treball en equip amb membres dels Serveis de Farmàcia, Informàtica i UCIP,

l'equip PROA-SJD va decidir analitzar en detall les dades d'ús i qualitat de les prescripcions d'antimicrobians durant l'any 2019, centrant els esforços a determinar quin impacte té aquesta unitat en el conjunt de l'hospital.

D'aquest treball (tercer article) se'n conclou que, tot i que la UCIP del nostre centre presenta un ús d'antibiòtics menor al reportat en altres estudis, especialment si ho comparem amb aquells centrats en les UCI d'adults (*Timsit 2019, Brogan 2018*), aquest encara suposa un percentatge elevat del total d'antimicrobians que s'utilitzen a l'hospital (aproximadament un 13% l'any 2019, amb una densitat d'ús 1,4 vegades superior a la resta d'àrees). Les dades pediàtriques disponibles sobre aquests aspectes concrets de l'ús d'antimicrobians en les UCIP són encara molt limitades (*Donà 1 2020*). D'altra banda, no només es tracta d'una diferència quantitativa en l'ús d'antimicrobians, sinó també qualitativa, ja que l'espectre dels antibiòtics i antifúngics emprats sol ser més ampli. Així doncs, les àrees de crítics són una diana essencial dels programes PROA (*Grohskopf 2005, Goycochea-Valdivia 2017*). El seguiment fet pel PROA-SJD durant el 2019 va permetre, a més, identificar variacions inesperades en l'ús d'antibiòtics. En el mes d'agost, es va produir un increment en l'ús de carbapenems i vancomicina, estretament relacionat amb l'ingrés a la UCIP de diversos pacients immunodeprimits complexos; de forma concomitant, aquest fet es va associar amb un descens en la qualitat de les prescripcions de la unitat (habitualment elevada, amb un 80-90% de prescripcions òptimes). Aquest és un clar exemple de com la monitorització contínua de l'ús i la qualitat de les prescripcions d'antimicrobians a les diferents unitats d'un centre pot ajudar a identificar punts de millora en l'optimització de l'ús d'aquests fàrmacs per part dels equips PROA de forma pràcticament immediata.

3. Limitacions de la recerca

Els estudis inclosos en la present TD presenten diverses limitacions. Una de les més evidents és que es tracta d'estudis unicèntrics i, per tant, els seus resultats podrien no ser extrapolables a altres hospitals que atenguin pacients pediàtrics. El PROA-SJD està específicament dissenyat per a l'Hospital SJD, seguint així una de les directrius principals que es recullen en les diferents guies internacionals sobre implementació de PROA hospitalaris, la qual defensa que l'èxit d'aquests programes passa, inevitablement, per adequar-los a les necessitats i realitats locals (*Resman 2020*). Això és compatible amb la necessitat d'utilitzar indicadors pediàtrics comuns i estandarditzats de mesura de les intervencions PROA que permetin comparacions entre centres, tal com s'ha fet en el PROA-SJD. Existeixen pocs estudis multicèntrics que facin aquest esforç comparatiu. En l'enquesta realitzada a 23 països europeus i publicada per Kopsidas *et al.* l'any 2020, els autors conclouen que hi ha encara una implementació fragmentada dels programes PROA, sense indicadors acordats, i amb una absència flagrant de xarxes nacionals i de finançament dedicat als PROA a Europa (*Kopsidas 2020*). Una altra limitació de la validesa externa dels resultats presentats és que, en ser el programa PROA-SJD un programa desenvolupat en un entorn i en el sistema sanitari d'un país d'elevada renda, els seus resultats podrien no ser aplicables en països de mitjana o baixa renda degut a importants diferències quant a disponibilitat de recursos, prioritats sanitàries i epidemiologia local (*Guissens 2020*).

Els estudis recopilats en aquesta TD mesuren uns resultats susceptibles d'estar influenciats per múltiples factors relacionats o no amb les intervencions PROA. La decisió d'un prescriptor a l'hora de triar una pauta antibiòtica determinada depèn dels seus

coneixements previs, de la presència d'una guia clínica local, nacional o internacional, de la disponibilitat de fàrmacs o de tests diagnòstics en un moment determinat, de l'evolució clínica del pacient, etc. En la majoria d'aquests factors, els equips PROA hi poden intervenir, però la relació entre la intervenció PROA i el seu resultat directe és sovint difícil de demostrar. A més, hi ha indicadors especialment sensibles a patir variacions alienes a les intervencions PROA, com és el cas de la despesa en antimicrobians, que pot estar influenciada per canvis en el preu dels medicaments o per desabastiments, entre d'altres. Tot i així, aquest i d'altres programes PROA pediàtrics han aconseguit demostrar canvis clarament relacionats amb la implementació del programa, gràcies a dissenys quasiexperimentals i anàlisi de sèries temporals interrompudes (*Donà 2 2020*).

La següent limitació a destacar del present treball és que algunes de les àrees de l'Hospital no queden recollides en els articles: les que atenen pacients ambulatoris (Urgències, Consultes Externes o l'Hospital de Dia), l'Àrea de Ginecologia i Obstetrícia, el Bloc Quirúrgic i, fins l'any 2019, la UCIP. Els resultats d'ús d'antimicrobians tampoc no recullen les prescripcions fetes en el moment de l'alta de l'episodi d'hospitalització. Tal com s'ha aconseguit amb la UCIP, és voluntat de l'equip PROA anar incorporant aquestes àrees progressivament al treball diari del PROA-SJD, un cop s'aconsegueixin superar les limitacions informàtiques existents.

El PROA-SJD va establir des del principi una sèrie de fàrmacs crítics, inclosa una estratègia específicament dirigida a l'optimització en l'ús d'antifúngics. Tal com queda reflectit en els resultats del primer article de la present TD, però, no es va aconseguir un descens en la quantitatiu global de l'ús d'aquest grup de fàrmacs. Alguns dels motius

pels quals això va ser així es descriuen a continuació: just abans de l'inici del programa, el centre va patir un brot causat per *Aspergillus*, que va portar a canviar el protocol de la pauta profilàctica del centre amb una expansió dels pacients considerats tributaris de profilaxi antifúngica per risc d'infecció fúngica invasiva. Superat el brot, es va procedir a actualitzar el protocol de profilaxi antifúngica adaptat a la nova situació epidemiològica del centre, amb una implementació progressiva a les diverses àrees de l'hospital, a través d'una monitorització estreta dels pacients en tractament antifúngic així com de l'adequació de les seves prescripcions. Aquest procés va coincidir amb un increment progressiu dels pacients tributaris de profilaxi antifúngica al centre. Per exemple, pacients receptors de trasplantament de progenitors hematopoètics, teràpia de cèl·lules T amb receptors quimèrics d'antígens (CAR-T) i altres pacients amb càncer complexos. Amb tot, l'impacte del PROA-SJD en el canvi en l'ús d'antifúngics durant els dos primers anys del programa és difícilment valorable.

Alguns autors defensen que les estratègies especialment dirigides a reduir l'ús d'antifúngics tenen un fort impacte en l'ús i la despesa d'antimicrobians dels hospitals, i que ajuden a fer encara més cost-eficients aquests programes ([Science 2020](#), [Eguiguren 2020](#), [Mendoza-Palomar 2021](#)). Sens dubte, es tracta d'una de les prioritats dels propers anys del programa.

L'abast dels resultats obtinguts en els tres articles que recull la TD és, en alguns aspectes, moderat, i sovint queda limitat a tendències cap a la millora dels indicadors seleccionats, sense aconseguir la significació estadística. Creiem que part d'aquesta manca de significació es deu a un marge de millora estret per a una taxa d'adequació basal elevada de les prescripcions en termes generals, a l'exigència dels tests estadístics

utilitzats i, sobretot, a un temps de seguiment relativament curt per poder veure canvis més destacables. El PROA-SJD s'ha incorporat al dia a dia de l'hospital com un servei fonamental que garanteix la màxima qualitat assistencial (i està inclòs en els requeriments del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya), que va ampliant les seves àrees d'intervenció progressivament. És per això que podem preveure que aquests resultats siguin més evidents i generalitzats en els propers anys. A més, davant de l'exigència de revaluació constant de les intervencions PROA, és molt probable que en el futur proper calgui modificar els indicadors del programa, adaptant-los a les necessitats del centre i treballant per poder fer comparacions amb altres hospitals. El que és segur, i que queda recollit per alguns autors en la literatura, és que cal que els programes PROA tinguin una continuïtat al llarg del temps per a què els seus efectes siguin mantinguts (*Donà 1 2020*).

Entre els múltiples indicadors de procés i resultat dels nostres estudis, no s'inclouen resultats de satisfacció dels prescriptors o dels pacients amb les intervencions PROA implementades. Si bé és cert que la sensació subjectiva dels membres de l'equip PROA-SJD és molt positiva quant a l'acceptació per part de la gran majoria de serveis i professionals en els quals el programa ha intervingut, aquestes dades no s'han recollit de forma sistemàtica (*Agwu 2008, Melendo-Pérez 2019*).

Finalment, donat que els resultats que es presenten recullen dades fins al mes de desembre del 2019, no queden reflectits els possibles efectes de la pandèmia generada per la COVID-19 en l'ús d'antibiòtics al nostre centre. Tal com s'expressa en la carta publicada l'any 2020 a *Infection Control and Hospital Epidemiology* per l'equip PROA-SJD (**Annex 2**), la incertesa quant al maneig clínic dels pacients durant aquest període,

juntament amb una disminució dels recursos humans dedicats al PROA, molt probablement han tingut efectes negatius en les pràctiques de prescripció d'antibiòtics que caldrà revertir

4. Futur dels PROA pediàtrics

Tal com s'ha esmentat en diversos apartats de la Introducció i la Discussió, el futur dels PROA pediàtrics passa, inevitablement, per la creació de xarxes PROA nacionals i internacionals que permetin comparar estratègies i resultats, així com per a centrar els esforços en estandarditzar els seus indicadors (*Coffin 2020*). Aquesta és l'única manera de generar guies i evidència científica de qualitat que permeti seguir expandint aquests programes i, sobretot, aconseguir un millor ús dels antimicrobians en la població pediàtrica, reduir les RAM i, en últim terme, millorar els resultats clínics dels pacients. En aquest esforç d'expandir les intervencions dels PROA, cal incorporar i coordinar totes les àrees, nivells assistencials, prescriptors i persones involucrades en el tractament d'infeccions en la infància, especialment el serveis d'urgències i els centres d'atenció primària, però tenint en compte també les famílies i els mateixos pacients (*Gerber 2021*). A més, cal que els PROA evolucionin al llarg del temps de forma constant i en paral·lel a les noves necessitats que puguin sorgir, i que estiguin preparats per donar una resposta ràpida en situacions inesperades com els brots epidèmics locals o nacionals, els desabastiments d'antimicrobians, o les pandèmies com la generada pel SARS-CoV-2 l'any 2020 (*Lucien 2021*).

CONCLUSIONS

Les conclusions de la tesi que s'exposen a continuació donen resposta als objectius general i específics plantejats anteriorment:

1. La implementació del programa PROA-SJD ha comportat una disminució significativa de l'ús d'antimicrobians en els pacients hospitalitzats a l'Hospital Sant Joan de Déu, així com una tendència a la milloria en la qualitat de les prescripcions antibiòtiques.

2. Dos anys després de la seva implementació, el programa PROA-SJD ha aconseguit reduir l'ús global d'antimicrobians i l'ús d'antibacterians en el global dels pacients ingressats a l'Hospital Sant Joan de Déu, però no l'ús d'antifúngics ni d'antivírics.

3. Dos anys després de la implementació del programa PROA-SJD, s'observa una tendència no significativa cap a la millora de les prescripcions antimicrobianes realitzades en el global dels pacients ingressats a l'Hospital Sant Joan de Déu segons una avaluació estandarditzada prèviament establerta.

4. Dos anys després de la implementació del programa PROA-SJD, no s'han observat canvis rellevants en les taxes globals de RAM, ni en la durada dels ingressos, taxes de reingrés o taxes de mortalitat dels pacients ingressats a l'Hospital Sant Joan de Déu. S'ha objectivat una reducció en la despesa en antimicrobians.

5. En els pacients ingressats per infecció apendicular a l'Hospital Sant Joan de Déu en els tres anys posteriors a la implementació del programa PROA-SJD, s'ha reduït significativament l'ús d'antibacterians, la durada de tractament i el temps d'hospitalització només en el pacients ingressats per apendicitis flegmonosa, però no en la resta d'infeccions apendiculars.

6. Tres anys després de la implementació del programa PROA-SJD, s'observa una tendència no significativa cap a la millora de qualitat de les prescripcions antimicrobianes en pacients ingressats per infecció apendicular a l'Hospital Sant Joan de Déu segons una avaluació estandarditzada prèviament establerta.
7. El 74,2% dels pacients ingressats a la UCIP de l'Hospital Sant Joan de Déu durant l'any 2019 van rebre algun antimicrobià. En global, l'ús d'antimicrobians va suposar un 13% de l'ús total de l'hospital.
8. El 88,9% de les prescripcions antimicrobianes realitzades als pacients ingressats a la UCIP de l'Hospital Sant Joan de Déu durant l'any 2019 es van considerar òptimes, amb marge de millora en les profilaxis quirúrgiques i en les pautes empíriques d'ampli espectre dirigides al pacient immunodeprimit.

BIBLIOGRAFIA

Adedeji WA. The treasure called antibiotics. *Ann Ib Postgrad Med*. 2016 Dec;14(2):56-57.

AEMPS. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Madrid; 2015. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>. Accés: 10-06-2020.

AEMPS. Plan nacional frente a la resistencia a los antibióticos 2019-2021. Madrid; 2019. Disponible a: http://resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran_2019-2021_0.pdf?file=1&type=node&id=497&force=0. Accés: 15-06-2020.

Agwu AL, Lee CK, Jain SK, Murray KL, Topolski J, Miller RE, Townsend T, Lehmann CU. A World Wide Web-based antimicrobial stewardship program improves efficiency, communication, and user satisfaction and reduces cost in a tertiary care pediatric medical center. *Clin Infect Dis*. 2008 Sep 15;47(6):747-53.

Aizawa Y, Suwa J, Higuchi H, Fukuoka K, Furuichi M, Kaneko T, et al. Antimicrobial Stewardship Program in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 Aug 17;7(3):e156-e159.

Akpan MR, Ahmad R, Shebl NA, Ashiru-Oredope D. A Review of Quality Measures for Assessing the Impact of Antimicrobial Stewardship Programs in Hospitals. *Antibiotics (Basel)*. 2016 Jan 13;5(1):5.

Aldeyab MA, Devine MJ, Flanagan P, Mannion M, Craig A, Scott MG, et al. Multihospital outbreak of *Clostridium difficile* ribotype 027 infection: epidemiology and analysis of control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Mar;32(3):210–9.

Amadeo B, Zarb P, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Rogues AM, et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: Paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(10):2247–52.

Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010;1:134.

Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendicectomy. *Cochrane database Syst Rev.* 2005 Jul;(3):CD001439.

Araujo da Silva AR, Albernaz de Almeida Dias DC, Marques AF, Biscaia di Biase C, Murni IK, Dramowski A, et al. Role of antimicrobial stewardship programmes in children: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2018 Jun;99(2):117–23.

Ashiru-Oredope D, Budd EL, Doble A, Cramp E, Hendrick A, Hopkins S. Development and implementation of a national antimicrobial stewardship surveillance system, with open access data sharing. *J Hosp Infect.* 2021 Jan;107:16–22.

Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016 May 15;62(10):1197-1202.

Benić MS, Milanič R, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N, Versporten A, et al. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: Results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:vi50–8.

Bielicki J, Lundin R, Patel S, Paulus S. Antimicrobial Stewardship for Neonates and Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(3):311–3. Disponible a: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-201503000-00029>. Accés: 15-06-2020.

Bou G, Cantón R, Martínez-Martínez L, Navarro D, Vila J. Fundamentals and implementation of Microbiological Diagnostic Stewardship Programs. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020 Mar 28:S0213-005X(20)30053-7.

Bourgeois M, Ausselet N, Gerard V, de Canniere L, Scius N, Michaux I, et al. Severe influenza/respiratory syncytial virus infections and hospital antimicrobial stewardship opportunities: impact of a 4-year surveillance including molecular diagnosis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020 Oct;41(10):1184–9.

Brett A, Bielicki J, Newland JG, Rodrigues F, Schaad UB, Sharland M. Neonatal and pediatric antimicrobial stewardship programs in Europe-defining the research agenda. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Dec;32(12):e456-65.

Brogan T V, Thurm C, Hersh AL, Gerber JS, Smith MJ, Shah SS, et al. Variability in Antibiotic Use Across PICUs. *Pediatr Crit Care Med a J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2018 Jun;19(6):519–27.

Brotherton AL. Metrics of Antimicrobial Stewardship Programs. *Med Clin North Am.* 2018 Sep;102(5):965–76.

Cantey JB, Patel SJ. Antimicrobial stewardship in the NICU. *Infect Dis Clin North Am.* 2014 Jun;28(2):247–61.

Caruso TJ, Wang E, Schwenk HT, Scheinker D, Yeverino C, Tweedy M, et al. A quality improvement initiative to optimize dosing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Paediatr Anaesth.* 2017 Jul;27(7):702–10.

Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, 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.* 2019 Jan;19(1):56–66.

CDC (1). Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Disponible a: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>. Accés: 10-06-2020.

CDC (2). Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019.

CDC. Antibiotic/Antimicrobial Resistance (AR/AMR); 2020. Disponible a: <https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html>. Accés: 09-12-2020.

Chiotos K, Hayes M, Gerber JS, Tamma PD. Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Feb;9(1):56–66.

Ciofi Degli Atti ML, Serino L, Piga S, Tozzi AE, Raponi M. Incidence of surgical site infections in children: active surveillance in an Italian academic children's hospital. *Ann Ig*. 2017;29(1):46–53.

Coffin SE, Abanyie F, Bryant K, Cantey J, Fiore A, Fritz S, et al. Pediatric research priorities in healthcare-associated infections and antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Nov;1–4.

Cox JA, Vlieghe E, Mendelson M, Wertheim H, Ndegwa L, Villegas MV, Gould I, Levy Hara G. Antibiotic stewardship in low- and middle-income countries: the same but different? *Clin Microbiol Infect*. 2017 Nov;23(11):812-818.

Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Aug;108(2):201-211.

Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database Syst Rev*. 2005 Oct;(4):CD003543.

Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database Syst Rev*. 2017 Feb;2(2):CD003543.

de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet (London, England)*. 2000 Mar;355(9208):973–8.

Dellit TH, Owens RC, McGowan JEJ, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Jan;44(2):159–77.

Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics*. 2011 Dec;128(6):1062–70.

Dimopoulou A, Kourlaba G, Psarris A, Coffin S, Spoulou V, Zaoutis T. Perioperative antimicrobial prophylaxis in pediatric patients in Greece: Compliance with guidelines and impact of an educational intervention. *J Pediatr Surg*. 2016 Aug;51(8):1307–11.

Donà D (1), Barbieri E, Daverio M, Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T, et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Jan;9:3.

Donà D (2), Di Chiara C, Sharland M. Multi-drug-resistant infections in the COVID-19 era: a framework for considering the potential impact. *J Hosp Infect*. 2020 Sep;106(1):198–9.

Donà D (3), Luise D, Barbieri E, Masiero N, Maita S, Antonello L, Zaoutis T, Giaquinto C, Gamba P. Effectiveness and Sustainability of an Antimicrobial Stewardship Program for Perioperative Prophylaxis in Pediatric Surgery. *Pathogens*. 2020 Jun;9(6):490.

Donà D, Luise D, La Pergola E, Montemezzo G, Frigo A, Lundin R, et al. Effects of an antimicrobial stewardship intervention on perioperative antibiotic prophylaxis in pediatrics. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Jan;8(1).

Donà D, Mozzo E, Mardegan V, Trafojer U, Lago P, Salvadori S, et al. Antibiotics Prescriptions in the Neonatal Intensive Care Unit: How to Overcome Everyday Challenges. *Am J Perinatol*. 2017 Oct;34(12):1169–77.

Dubrovskaya Y, Papadopoulos J, Scipione MR, Altshuler J, Phillips M, Mehta SA. Antibiotic stewardship for intra-abdominal infections: early impact on antimicrobial use and patient outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Apr;33(4):427–9.

ECDC. Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm; 2020.

ECDC. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm; 2020.

ECDC. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 5.3. Stockholm; 2016.

ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Disponible a: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>. Accés: 19-01-2021.

Eguiguren L, Newland JG, Kronman MP, Hersh AL, Gerber JS, Lee GM, et al. The current state of antifungal stewardship among pediatric antimicrobial stewardship programs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Nov;41(11):1279–84.

Eichenberger EM, Thaden JT. Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2019 Apr 6;8(2):37.

Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H; ARPEC project group. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Apr;71(4):1106-17.

Esposito S, Terranova L, Macchini F, Bianchini S, Biffi G, Viganò M, et al. *Staphylococcus aureus* colonization and risk of surgical site infection in children undergoing clean elective surgery: A cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(27):e11097.

Fink G, D'Acremont V, Leslie HH, Cohen J. Antibiotic exposure among children younger than 5 years in low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative facility-based and household-based surveys. *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb;20(2):179–87.

Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TMJ, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA*. 2016 May;315(17):1864–73.

Foolad F, Nagel JL, Eschenauer G, Patel TS, Nguyen CT. Disease-based antimicrobial stewardship: a review of active and passive approaches to patient management. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Dec;72(12):3232–44.

Frenette C, Sperlea D, German GJ, Afra K, Boswell J, Chang S, et al. The 2017 global point prevalence survey of antimicrobial consumption and resistance in Canadian hospitals. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020 Jul;9(1):104.

Gerber JS, Jackson MA, Tamma PD, Zaoutis TE. Antibiotic Stewardship in Pediatrics. *Pediatrics.* 2021;147(1):e2020040295.

Gerber JS, Newland JG, Hospital M, City K, Coffin SE, Hall M, et al. Variability in Antibiotic Use at Children's Hospitals Throughout the United States. *Pediatrics.* 2015;126(6):1067–73.

Goossens H, Nathwani D. Global-PPS: Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance 2017 (Protocol-version September 2016). Disponible a: <http://www.global-pps.com/documents/>. Accés: 29-12-2020.

Goycochea-Valdivia WA, Moreno-Ramos F, Paño-Pardo JR, Aracil-Santos FJ, Baquero-Artigao F, Del Rosal-Rabes T, Mellado-Peña MJ, Escosa-García L. Identifying priorities to improve paediatric in-hospital antimicrobial use by cross-sectional evaluation of prevalence and appropriateness of prescription. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017 Nov;35(9):556-562.

Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolás J, Rodríguez-Maresca M, Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013 Sep;31 Suppl 4:16-24.

Grohskopf LA, Huskins WC, Sinkowitz-Cochran RL, Levine GL, Goldmann DA, Jarvis WR. Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Sep;24(9):766–73.

Gu K, Khariwala SS. What is the optimal duration of antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck surgery? *Laryngoscope.* 2020 Apr;130(4):838–9.

Gustavsson L, Lindquist S, Elfvin A, Hentz E, Studahl M. Reduced antibiotic use in extremely preterm infants with an antimicrobial stewardship intervention. *BMJ Paediatr open*. 2020;4(1):e000872.

Gyssens IC, Wertheim HF. Editorial: Antimicrobial Stewardship in Low- and Middle-Income Countries. *Front Public Health*. 2020 Dec 2;8:617000.

Gyssens IC. Role of Education in Antimicrobial Stewardship. *Med Clin North Am*. 2018 Sep;102(5):855–71.

Havers FP, Hicks LA, Chung JR, Gaglani M, Murthy K, Zimmerman RK, et al. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections During Influenza Seasons. *JAMA Netw open*. 2018 Jun;1(2):e180243.

Hersh AL, Lurgio SA De, Thurm C, Lee BR, Weissman SJ. Antimicrobial Stewardship Programs in Freestanding Children’s Hospitals. *Pediatrics*. 2015 Jan;135(1):33-9.

Hijazi K, Joshi C, Gould IM. Challenges and opportunities for antimicrobial stewardship in resource-rich and resource-limited countries. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 Aug;17(8):621–34.

Hoffmann C, Zak M, Avery L, Brown J. Treatment Modalities and Antimicrobial Stewardship Initiatives in the Management of Intra-Abdominal Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2016 Feb;5(1).

Hsia Y, Sharland M, Jackson C, Wong ICK, Magrini N, Bielicki JA. Consumption of oral antibiotic formulations for young children according to the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) antibiotic groups: an analysis of sales data from 70 middle-income and high-income countries. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan;19(1):67–75.

Huebner C, Flessa S, Huebner N-O. The economic impact of antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a systematic literature review. *J Hosp Infect*. 2019 Aug;102(4):369–76.

Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake Stewardship. 2016;35(10):1104–10.

Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jul;26(7):808-810.

Ilerano C, Thursky K, Marshall C, Koning S, James R, Johnson S, et al. Appropriateness of Surgical Antimicrobial Prophylaxis Practices in Australia. *JAMA Netw open.* 2019 Nov;2(11):e1915003.

Iizumi T, Battaglia T, Ruiz V, Perez Perez GI. Gut Microbiome and Antibiotics. *Arch Med Res.* 2017 Nov;48(8):727-34.

Ilett KF, Johnson S, Greenhill G, Mullen L, Brockis J, Golledge CL, et al. Modification of general practitioner prescribing of antibiotics by use of a therapeutics adviser (academic detailer). *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Feb;49(2):168-73.

Ito Y. Clinical Diagnosis of Influenza. *Methods Mol Biol.* 2018;1836:23-31.

Ivan SJ, Sindhvani P. Comparison of guideline recommendations for antimicrobial prophylaxis in urologic procedures: variability, lack of consensus, and contradictions. *Int Urol Nephrol.* 2018 Nov;50(11):1923-37.

Jackson N, Czaplewski L, Piddock LJ V. Discovery and development of new antibacterial drugs: learning from experience? *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jun;73(6):1452-9.

Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jun;66(6):1223-30.

Kallen MC, Natsch S, Opmeer BC, Hulscher MEJL, Schouten JA, Prins JM, van der Linden P. How to measure quantitative antibiotic use in order to support antimicrobial stewardship in acute care hospitals: a retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 Feb;38(2):347-355.

Kashtan M, Dawson M, Anandalwar S, Hills-Dunlap J, Graham DA, Rangel S. Implementation of a Plan-Do-Study-Act framework to reduce unindicated surgical antimicrobial prophylaxis. *J Pediatr Surg.* 2020 Jan;55(1):86-9.

Keske Ş, Ergönül Ö, Tutucu F, Karaaslan D, Palaoğlu E, Can F. The rapid diagnosis of viral respiratory tract infections and its impact on antimicrobial stewardship programs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Apr;37(4):779-783.

Klatte JM. Pediatric Antimicrobial Stewardship Programs: Current Perspectives. *Pediatr Heal Med Ther*. 2020;11:245–55.

Klepser ME, Adams AJ, Klepser DG. Antimicrobial stewardship in outpatient settings: leveraging innovative physician-pharmacist collaborations to reduce antibiotic resistance. *Heal Secur*. 2015;13(3):166–73.

Kopsidas I, Vergnano S, Spyridis N, Zaoutis T, Patel S. A survey on national pediatric antibiotic stewardship programs, networks and guidelines in 23 European countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):E359–62.

Kronman MP, Banerjee R, Duchon J, Gerber JS, Green MD, Hersh AL, Hyun D, Maples H, Nash CB, Parker S, Patel SJ, Saiman L, Tamma PD, Newland JG. Expanding Existing Antimicrobial Stewardship Programs in Pediatrics: What Comes Next. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 Aug 17;7(3):241-248.

Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4):e956-65.

Kuper KM, Hamilton KW. Collaborative Antimicrobial Stewardship: Working with Information Technology. *Infect Dis Clin North Am*. 2020 Mar;34(1):31–49.

Livermore DM. Introduction: the challenge of multiresistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 May;29 Suppl 3:S1-7.

Livorsi DJ, Linn CM, Alexander B, Heintz BH, Tubbs TA, Perencevich EN. The Value of Electronically Extracted Data for Auditing Outpatient Antimicrobial Prescribing. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018 Jan;39(1):64–70.

Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, Jean-Denis G, Fénélon N, Pierre M, Cerpa M, Joseph GA, Maki G, Zervos MJ, Dely P, Boncy J, Sati H, Rio AD, Ramon-Pardo P. Antibiotics and

antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis.* 2021 Jan 9;104:250-254.

Marcelin JR, Chung P, Van Schooneveld TC. Antimicrobial stewardship in the outpatient setting: A review and proposed framework. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020 Apr;1–8.

March-López P, Madrideojos R, Tomas R, Boix-Palop L, Arcenillas P, Gómez L, et al. Applicability of Outpatient Quality Indicators for Appropriate Antibiotic Use in a Primary Health Care Area: a Point Prevalence Survey. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Oct;64(11).

Martínez-Martínez L, Calvo J. Development of resistances to antibiotic drugs: causes, consequences and importance to the public health system. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 Nov;28 Suppl 4:4–9.

McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, Clark JE, Cooper CM, Curtis N, Goeman E, Hazelton B, Haeusler GM, Khatami A, Newcombe JP, Osowicki J, Palasanthiran P, Starr M, Lai T, Nourse C, Francis JR, Isaacs D, Bryant PA; ANZPID-ASAP group. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis.* 2016 Aug;16(8):e139-52.

Melendo-Pérez S, Fenoy-Alejandro M, Morey-Olivé M, Soler-Palacín P; y grupo PROA-NEN; Miembros del grupo PROA-NEN. Evaluation of perceived quality in non-restrictive interventions within the antimicrobial stewardship program in pediatrics (PROA-NEN). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019 Mar;37(3):215-217.

Mendoza-Palomar N, Garcia-Palop B, Melendo S, Martín MT, Renedo-Miró B, Soler-Palacín P, et al. Antifungal stewardship in a tertiary care paediatric hospital: the PROAFUNGI study. *BMC Infect Dis.* 2021 Jan;21(1):100.

Messacar K, Parker SK, Todd JK, Dominguez SR. Implementation of Rapid Molecular Infectious Disease Diagnostics: The Role of Diagnostic and Antimicrobial Stewardship. *J Clin Microbiol.* 2017 Mar;55(3):715–23.

Metjian TA, Prasad PA, Kogon A, Coffin SE, Zaoutis TE. Evaluation of an antimicrobial stewardship program at a pediatric teaching hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Feb;27(2):106-11.

Miller, MB; Gilligan P. Mechanisms and detection of antimicrobial resistance. A: Long S, editor. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1421–33.

Moehring RW, Anderson DJ, Cochran RL, Hicks LA, Srinivasan A, Ashley ESD. Expert consensus on metrics to assess the impact of patient-level antimicrobial stewardship interventions in acute-care settings. *Clin Infect Dis*. 2017;64(3):377–83.

Moehring RW, Dodds Ashley ES, Ren X, Lokhnygina Y, Baker AW, Jones TM, et al. Denominator matters in estimating antimicrobial use: A comparison of days present and patient days. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39(5):612–5.

Morganti KG, Bauhoff S, Blanchard JC, Abir M, Iyer N, Smith A, et al. The Evolving Role of Emergency Departments in the United States. *Rand Heal Q*. 2013;3(2):3.

Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2014;6(2):101-112.

Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:35.

Newland JG, Gerber JS, Kronman MP, Meredith G, Lee BR, Thurm C, et al. Sharing antimicrobial reports for pediatric stewardship (SHARPS): A quality improvement collaborative. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(2):124–8.

Newland JG, Hersh AL. Purpose and design of antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Sep;29(9):862-3.

O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *The review on antimicrobial resistance*. 2016.

Oliva G, Navarro L, Massanés M, Jiménez M, Claveria C, Esquerra M et al. Programes d'optimització d'ús d'antimicrobians (PROA): situació actual en els hospitals catalans. *Ann Med (Barc 1976)*. 2015;98(3):114–7.

Patel SJ, Larson EL, Kubin CJ, Saiman L. A review of antimicrobial control strategies in hospitalized and ambulatory pediatric populations. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Jun;26(6):531–7.

Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Oct;60(4):855–63.

Pierce J, Apisarntharak A, Schellack N, Cornistein W, Maani AA, Adnan S, Stevens MP. Global Antimicrobial Stewardship with a Focus on Low- and Middle-Income Countries. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul;96:621-629.

Poline J, Postaire M, Parize P, Pilmis B, Bille E, Zahar JR, et al. Stewardship program on carbapenem prescriptions in a tertiary hospital for adults and children in France: a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2021 Jan;1–10.

Pollack LA, Srinivasan A. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 15;59 Suppl 3(Suppl 3):S97-100.

Popovski Z, Mercuri M, Main C, Sne N, Walsh K, Sung M, et al. Multifaceted intervention to optimize antibiotic use for intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Apr;70(4):1226–9.

PRAN. Consumos Antibióticos Sector Comunitario por Comunidades Autónomas. Vigilancia. Mapas de consumo. 2019. Disponible a: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/consumos-antibioticos-sector-comunitario-por-comunidades-autonomas>. Accés: 10-06-2020.

Principi N, Esposito S. Antimicrobial stewardship in paediatrics. *BMC Infect Dis.* 2016 Aug 18;16(1):424.

Pulcini C, Mainardi J-L. Antimicrobial stewardship: an international emergency. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Oct;20(10):947-8.

Pulia M, Redwood R, May L. Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am.* 2018 Nov;36(4):853–72.

Rangel SJ, Fung M, Graham DA, Ma L, Nelson CP, Sandora TJ. Recent trends in the use of antibiotic prophylaxis in pediatric surgery. *J Pediatr Surg.* 2011 Feb;46(2):366–71.

Reddy SC, Jacob JT, Varkey JB, Gaynes RP. Antibiotic use in US hospitals: quantification, quality measures and stewardship. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015 Jul;13(7):843–54.

Resman F. Antimicrobial stewardship programs; a two-part narrative review of step-wise design and issues of controversy. Part II: Ten questions reflecting knowledge gaps and issues of controversy in the field of antimicrobial stewardship. *Ther Adv Infect Dis.* 2020;7:2049936120945083.

Ribed A, Monje B, García-González X, Sanchez-Somolinos M, Sanz-Ruiz P, Rodríguez-González CG, et al. Improving surgical antibiotic prophylaxis adherence and reducing hospital readmissions: a bundle of interventions including health information technologies. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2020 Jul;27(4):237–42.

Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp.* 2012;36(1).

Ruiz Contreras J. El niño con infecciones frecuentes. En *AEPap ed Curso Actual Pediatría* 2010. 2010;15–22. Disponible a:

http://www.aepap.org/congresos/pdf_reunion_2010/infecciones_frecuentes.pdf.

Accés: 15-06-2020.

Saha SK, Hawes L, Mazza D. Effectiveness of interventions involving pharmacists on antibiotic prescribing by general practitioners: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2019 May;74(5):1173–81.

Sammons JS, Toltzis P, Zaoutis TE. Clostridium difficile Infection in children. *JAMA Pediatr.* 2013 Jun;167(6):567–73.

Sartelli M, Duane TM, Catena F, Tessier JM, Coccolini F, Kao LS, et al. Antimicrobial Stewardship: A Call to Action for Surgeons. *Surg Infect (Larchmt).* 2016 Dec;17(6):625–31.

Satterfield J, Miesner AR, Percival KM. The role of education in antimicrobial stewardship. *J Hosp Infect.* 2020 Jun;105(2):130–41.

Schwartz KL, Wilton AS, Langford BJ, Brown KA, Daneman N, Garber G, et al. Comparing prescribing and dispensing databases to study antibiotic use: a validation study of the Electronic Medical Record Administrative data Linked Database (EMRALD). *J Antimicrob Chemother.* 2019 Jul;74(7):2091–7.

Science M, Timberlake K, Morris A, Read S, Le Saux N. Quality Metrics for Antimicrobial Stewardship Programs. *Pediatrics.* 2019 Apr;143(4).

Science M, Timberlake K. Antifungal stewardship: A budding branch of antimicrobial stewardship. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 Apr;67(4):e28145.

Sehgal P, Elligsen M, Lo J, Lam PW, Leis JA, Fowler R, et al. Long-Term Sustainability and Acceptance of Antimicrobial Stewardship in Intensive Care: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med.* 2021 Jan;49(1):19–26.

SEMPSPH. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. EPINE-PPS: Point Prevalence Survey of the Spanish Study of the Prevalence of Nosocomial Infections (Codebook. Version 9.0, March 2016). Madrid; 2016. Disponible a: [http://www.sempsph.com/media/com_jnews/upload/EPINE-PPS%202016%20Protocolo%20\(v9.0\).pdf](http://www.sempsph.com/media/com_jnews/upload/EPINE-PPS%202016%20Protocolo%20(v9.0).pdf). Accés: 29-12-2020.

Servei Català de la Salut. Objectiu 6: Programa d'optimització de l'ús d'antimicrobians (PROA) als hospitals de Catalunya. 2017; Barcelona. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/vincat/prevencio-infeccio/metodologia-resultats/objectiu-6>. Accés: 30-06-2020.

Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, Eckman MR, Farrer WE, Greene WH, Lorian V, Levy S, McGowan JE Jr, Paul SM, Ruskin J, Tenover FC, Watanakunakorn C. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis*. 1997 Sep;25(3):584-99.

Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL. Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015 Dec;4(4):e127-35.

Smith RD, Coast J. Antimicrobial resistance: A global response. *Bull World Health Organ*. 2002;80(2):126–33.

So JP, Aleem IS, Tsang DS, Matlow AG, Wright JG. Increasing Compliance With an Antibiotic Prophylaxis Guideline to Prevent Pediatric Surgical Site Infection: Before and After Study. *Ann Surg*. 2015 Aug;262(2):403–8.

Stevens MP, Patel PK, Nori P. Involving antimicrobial stewardship programs in COVID-19 response efforts: All hands on deck. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Jun;41(6):744-745.

Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, Zhao Y, Anand G, Cooper J, et al. What is the more effective antibiotic stewardship intervention: Preprescription authorization or postprescription review with feedback? *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):537–43.

Timbrook TT, Caffrey AR, Ovalle A, Beganovic M, Curioso W, Gaitanis M, et al. Assessments of Opportunities to Improve Antibiotic Prescribing in an Emergency Department: A Period Prevalence Survey. *Infect Dis Ther*. 2017 Dec;6(4):497–505.

Timsit J-F, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019 Feb;45(2):172–89.

Van Den Bosch CMA, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher MEJL. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. *Clin Infect Dis.* 2015;60(2):281–91.

Van Schooneveld T. Antimicrobial stewardship: attempting to preserve a strategic resource. *J community Hosp Intern Med Perspect.* 2011;1(2).

Vicent J, Martínez B, Aguas C, Gallego A, De DI, De R, et al. Prescripción de antibióticos y realización de pruebas complementarias en función de la frecuentación y de la fidelización en Atención Primaria. *An Pediatría.* 2018;89(4):197–204. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.11.011>. Accés: 15-06-2020.

WHO. Organization World Health. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva; 2001. Disponible a: https://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf. Accés: 12-06-2020.

WHO. World Health Organization. Antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis. Geneva; 2017. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258965/WHO-EMP-IAU-2017.11-eng.pdf?sequence=1>. Accés: 10-06-2020.

WHO. World Health Organization. Antibiotic resistance. Geneva; 2020. Disponible a: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. Accés: 09-12-2020.

WHO. World Health Organization. ATC/DDD History. Geneva; 2019. Disponible a: https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_methodology_history/en/. Accés: 10-06-2020.

WHO (1). World Health Organization. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. Geneva; 2015. Disponible a: <https://www.who.int/drugresistance/documents/situationanalysis/en/>. Accés: 12-06-2020.

WHO (2). World Health Organization. The World Health Organization Global Action Plan for antimicrobial resistance. WHO institutional repository. Geneva; 2015. Disponible a: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1. Accés: 10-06-2020.

Willis ZI, Duggan EM, Gillon J, Blakely ML, Di Pentima MC. Improvements in Antimicrobial Prescribing and Outcomes in Pediatric Complicated Appendicitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 May;37(5):429–35.

Yusef D, Hayajneh WA, Bani Issa A, Haddad R, Al-Azzam S, Lattyak EA, et al. Impact of an antimicrobial stewardship programme on reducing broad-spectrum antibiotic use and its effect on carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAb) in hospitals in Jordan. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Jan 19;76(2):516-523.

Yusuf E, Versporten A, Goossens H. Is there any difference in quality of prescribing between antibacterials and antifungals? Results from the first global point prevalence study (Global PPS) of antimicrobial consumption and resistance from 53 countries. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Oct;72(10):2906–9.

ANNEXES

I Primer annex: carta a l'editor

Títol:

In reply to: "Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: A proposal for antibiotic consumption measurement in children"

Autors:

Eneritz Velasco-Arnaiz, Silvia Simó Nebot, María Goretti López Ramos, Antoni Noguera-Julian

Publicat a:

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2019

8. Corral Torres E, Quiroga Mellado J, Giménez Mediavilla JJ. Triaje: sencillo y protocolizado, protocolizado y sencillo. *Emergencias.* 2018;30:217–8.
9. Candel FJ, Borges Sá M, Belda S, Bou G, del Pozo JL, Estrada O, et al. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31:298–315.

Sadaf Zafar Iqbal-Mirza^a, Raquel Estévez-González^a,
Vicente Serrano-Romero de Ávila^a, Agustín Julián-Jiménez^{b,c,*}

^a Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, Spain

^b Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, Spain

^c Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real, Spain

* Corresponding author.

E-mail addresses: ajulianjimenez@gmail.com,
agustinj@sescam.jccm.es (A. Julián-Jiménez).

2529-993X/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: A proposal for antibiotic consumption measurement in children



Dosis diaria definida ajustada por peso: una propuesta para la medición de consumo antimicrobiano en pediatría

Dear Editor,

We read with great interest the article “Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: a proposal for antibiotic consumption measurement in children” by Montecatine-Alonso et al. The authors provide novel data to formulate and establish a measurement that better reflects the actual use of antibiotics in hospitalized children.¹ Quantifying antimicrobial use (AU) is essential in antimicrobial stewardship (AS) since it allows both the measurement of the impact of the program and benchmarking. Currently, an optimal standardized metric of antimicrobial consumption is lacking, especially for the pediatric population. Days of Therapy (DOT) has become the preferred measurement in children and adults, while Defined Daily Dose (DDD) is listed as an alternative option in recent guidelines and publications.^{2–5} The simultaneous use of at least two metrics to express AU has also been recommended in order to make up for the drawbacks of each one.⁶

Aiming to define suitable DDD for children, the authors retrospectively collected the age and sex of 45,575 pediatric patients admitted to 10 Spanish hospitals during a 12-month period and also the most frequently used weight-based doses of 29 antibiotics and 4 antifungals. The mean WHO weight for age was then used to estimate DDD for the children. Although the authors acknowledge the main limitations of their study, we would like to further comment on the methodological approach and data interpretation in the current validation phase of the proposed tool.

Firstly, the rate of AU in the included patients was unknown. The AU rate may vary between age ranges, but also between different centers and physicians, according to the reason for admission, the duration of hospital stay, and the individual medical history. Also, even if a 12-month study period may be of reasonable length for the purpose of the study, it should be borne in mind that it only partly avoids the potential impact of seasonality (e.g. the number and severity of infants admitted due to bronchiolitis could change significantly from one year to another).

In addition to the potential deviation of the estimated median age, the calculation of a unique value may oversimplify the high variability of children’s weight, precluding the comparison between centers admitting children with different age or weight ranges. In accordance with Porta et al.,⁷ the authors suggest the use of weight bands to calculate weight-adjusted DDD to allow easier benchmarking. Moreover, to improve the validity of the weight estimation method, data on the actual weight of the study cohort

and how these agree with WHO or Spanish reference weight charts would be of great value.

Accurate details on antimicrobial inclusion and exclusion criteria are lacking and it is unclear why some of them were left out, such as voriconazole and the most frequently used antivirals. When surveying the most frequently prescribed doses, the need for consensus could obviate not only variations in patients’ complexity among different centers, but also not so uncommon dosages (e.g. the oral use of amoxicillin at 80 mg/kg/day). Finally, the discrepancy in the most frequently prescribed doses in nearly one quarter of cases may be higher in daily clinical practice than what is reflected in a questionnaire under study conditions.

Currently, DOT remains the metric of choice in all age ranges despite its limitations. We believe that efforts should be made into obtaining the most precise AU data (antimicrobial administration and/or prescription data versus purchasing or dispensing data), and improving the homogenization of denominators (days-present versus patient-days) and reliable estimations (patient-days calculation based on calendar days versus passages of midnight).^{6,8} Likewise, finding complementary tools to overcome the limitations of DOT such as the potential to favor the use of less antimicrobials even when these are of broader spectrum is mandatory.⁹

The large number of patients and participating centers and a 1-year study period are remarkable strengths of the present study. We believe that this work and future ones could significantly contribute to improving the quantification of AU in children, providing a novel metric complementary to DOT. The proposed DDD adjusted by weight needs internal and external validation. Also, the use of weight bands and focus on a specific age range with more homogeneous weights, such as the neonatal age, should be considered.¹⁰

References

- Montecatine-Alonso E, Gil-Navarro MV, Fernández-Llamazares CM, Fernández-Polo A, Soler-Palacín P, Llorente-Gutiérrez J, et al. Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: a proposal for antibiotic consumption measurement in children. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37:301–6.
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:51–77.
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. US Dep Heal Hum Serv CDC; 2014. p. 1–25.
- Kronman MP, Banerjee R, Duchon J, Gerber JS, Green MD, Hersh AL, et al. Expanding existing antimicrobial stewardship programs in pediatrics: what comes next. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7:241–8.
- Fridkin SK, Srinivasan A. Implementing a strategy for monitoring inpatient antimicrobial use among hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* 2014;58:401–6.
- Benić MS, Milanić R, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N, Versporten A, et al. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:vi50–8.
- Porta A, Hsia Y, Doerholt K, Spyridis N, Bielicki J, Menson E, et al. Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a

new algorithm to help international benchmarking. *Antimicrob Chemother.* 2012;12:78–86.

8. CDC. Antimicrobial Use and Resistance (AUR) module; 2018. p. 1–37. Retrieved from <https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/11pscAURcurrent.pdf>
9. Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolás J, Rodríguez-Maresca M, Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31 Suppl. 4:16–24. [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(13\)70128-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(13)70128-9) [Internet].
10. Liem TBY, Heerdink ER, Egberts ACG, Rademaker CMA. Quantifying antibiotic use in paediatrics: a proposal for neonatal DDDs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:1301–3.

Eneritz Velasco Arnaiz^a, Silvia Simó Nebot^{a,*}, María Goretti López Ramos^b, Antoni Noguera-Julian^{a,c}

^a Paediatric Infectious Diseases Department, Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, Esplugues de Llobregat, Spain

^b Pharmacy Department, Hospital Sant Joan de Déu Barcelona, Esplugues de Llobregat, Spain

^c Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: ssimo@sjdhospitalbarcelona.org (S. Simó Nebot).

2529-993X/

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

In reply to: “Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: A proposal for antibiotic consumption measurement in children”



En respuesta a: “Dosis diaria definida ajustada por peso: una propuesta para la medición de consumo antimicrobiano en pediatría”

Dear Editor,

We thank the authors of the letter¹ (AOL) for their interest in our manuscript.² They have correctly pointed out the importance of quantifying antimicrobial use (AU) for antimicrobial stewardship programs (ASP), recalling the lack of an optimal standardized metric for paediatric patients while reviewing current recommendations on approved metrics: Days of Therapy (DOT) and Daily Defined Dose (DDD). Further comments on the methods and the results interpretation in our article has been made.² We agree with their comments, which correctly summarized some of the challenges we have faced and mentioned in the manuscript and would like to further elaborate on some of the points stated.

We agree that the AU rate may possess different sources of variability that may not have been fully covered through the time period selected. The chosen 12-month period (which importantly includes the winter season) focused on setting up the methodology for the proposed metric, however validation will require an extended period.

We also agree that age and weight variability between different cohorts hampers the comparison between centres and benchmarking. As suggested in our manuscript, and supported by the AOL with additional references, weight-adjusted DDD would require the use of weight bands,³ which our group is in the process to establish for the validation phase. Dose based metrics with agreed doses for standardization indeed could obviate dose variability, however a harmonized set-up value is necessary to allow benchmarking and comparison.⁴ Aggregate metrics for ASP tackles patient's complexity and dose variability in real life practice by the distribution of cases through periods of time, although this may not be exact in all situations and interpretation of data deviation is required.⁴

Admittedly, antimicrobial inclusion and exclusion criteria are lacking in our methodology. Antibiotics were included based on available data between centres. Voriconazole (not widely used in all included hospitals) and antiviral drugs (data was not systematically recorded by all participants) were not included. Great efforts were made (Delphi methodology) in order to homogenize antibiotic doses. Nevertheless, and not surprisingly, discrepancies were

observed and are possibly more pronounced in non-study conditions as it is frequently observed in clinical settings.

The AOL state that DOT remains the metric of choice for all ages based on recommendations and guidelines from the United States of America (USA).^{5,6} It must be noted, that DOT is the measure recommended by the Center for Diseases Control and Prevention (CDC) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA),^{5,6} therefore hospitals in the USA have adapted to report their results using this metric. The IDSA guideline recommendation for using DOT in preference to DDD has a weak recommendation and low-quality evidence level, nonetheless recognizing the advantage of DOT in children due to weight-based dosing.⁵ However, DOT also possess limitations for its use in children and require patient level antibiotic use data which may not be available in all settings.^{4–7}

The referenced study by Stanić Benić et al., gives a global approach to the issue, reviewing different settings by different professionals to identify inpatient quantity metrics (IQM) for AU.⁸ Their consensus procedure resulted in a set of 12 IQMs where DDD and DOT based metrics were included among others.⁸ One of the IQM proposed was to preferably express AU in at least two metrics simultaneously,⁸ as AOL suggest to overcome the disadvantages of individual metrics and get further information to correctly interpret AU data.

As mentioned in the manuscript, we agree that DDD has important disadvantages for monitoring AU in children and that DOT remains as the currently recommended option when available. Considering all this, we feel that our proposed metric, when refined and validated, may serve as a complementary option for DOT. Efforts should be directed not only to improve process metrics in our opinion, but also to develop impact metrics for paediatric ASP that would correlate with clinical outcomes and evaluate not only quantity but quality of AU.^{6,9,10} The quest for the best AU metric in children continues, and further data and investigation is needed.

Funding

No specific funding was received for this article.

Conflicts of interest

None to declare.

References

1. Velasco Arnaiz E, Simó Nebot S, Goretti López Ramos M, Noguera-Julian A. Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: a proposal for antibiotic consumption measurement in children. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37:361–2.
2. Montecatine-Alonso E, Gil-Navarro MV, Fernández-Llamazares CM, Fernández-Polo A, Soler-Palacín P, Llorente-Gutiérrez J, et al. Antimicrobial defined daily

2 Segon annex: carta a l'editor

Títol:

Pediatric antimicrobial stewardship in the COVID-19 outbreak

Autors:

Eneritz Velasco-Arnaiz, María Goretti López Ramos, Silvia Simó Nebot, Iolanda Jordan, María Ríos Barnés, Mireia Urrea Ayala, Manuel Monsonís, Clàudia Fortuny, Antoni Noguera-Julian

Publicat a:

Infection Control & Hospital Epidemiology, 2020

Article Type: Letter to the Editor

Title: Pediatric antimicrobial stewardship in the COVID-19 outbreak

Author names and affiliations:

Eneritz VELASCO ARNAIZ, MD,^{a,b} Maria Goretti LÓPEZ RAMOS, PharmD, BCPPS,^{a,c} Silvia SIMÓ NEBOT, MD,^{a,b,g} Iolanda JORDAN, MD, PhD,^{a,d,g,h,i} María RÍOS BARNÉS, MD,^{a,b} Mireia URREA AYALA, MD, PhD,^{a,e} Manuel MONSONÍS, BSc,^{a,f} Clàudia FORTUNY, MD, PhD,^{b,g,h,i} Antoni NOGUERA-JULIAN, MD, PhD,^{b,g,h,i}; on behalf of the Kids Corona project.

^aSant Joan de Déu Antimicrobial Stewardship Program (SJD-ASP). Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona, Spain.

^bInfectious Diseases Unit, Department of Pediatrics, Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona, Spain.

^cPharmacy Department, Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona, Spain.

^dPediatric Intensive Care Unit, Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona, Spain.

^eInfection Control Department, Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona, Spain.

^fClinical Microbiology Department, Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona, Spain

^gCentre for Biomedical Network Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain.

^hDepartment of Pediatrics, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

ⁱRed de Investigación Translacional en Infectología Pediátrica, RITIP, Madrid, Spain.

Corresponding author:

Eneritz VELASCO ARNAIZ

Infectious Disease Unit, Pediatrics Department

Hospital Sant Joan de Déu

Passeig Sant Joan de Déu 2, 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona), Spain

Phone number: +34 93 280 40 00 (ext. 80365)

Fax number: +34 93 203 39 59

E-mail address: evelasco@sjdhospitalbarcelona.org

Abbreviated title: Antimicrobial stewardship and COVID-19

Word count: 896

Dear Editor:

Growing evidence supports the positive impact of antimicrobial stewardship programs (ASP) on antimicrobial use (AU), in pediatrics as well.¹ Although short of the level of acceptance these have reached in the US, the implementation of pediatric ASPs in European hospitals has increased over the last few years.¹

It has been suggested that ASP should be of help in the preparation for and response to the SARS-CoV-2/COVID-19 outbreak,² but no formal recommendations have been published. Whether pediatric ASP remains an essential activity or not during the COVID-19 pandemic has yet to be clarified.

We describe how the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic has impacted AU in a referral pediatric hospital and propose a supporting role for ASP teams in the local management of the outbreak.

The first COVID-19 case in Catalonia, Spain, was reported on February 25, 2020. By mid-March most pediatric and obstetrics departments in the region were shut to increase the capacity for adult COVID-19 patients. Hospital Sant Joan de Déu Barcelona (SJD) remained the largest pediatric and maternal referral center in the region. COVID-19 and non-COVID-19 pediatric and young adult patients were transferred to our wards and pediatric ICU (PICU), and the number of daily deliveries tripled, whereas all non-emergency clinical, teaching, and research activities were postponed. In March/April 2020 total hospital stays decreased by 0.8%/23.7% in PICU and 15.2%/22.2% in non-PICU areas, as compared to the same months in 2019.

Following institutional recommendations, the SJD-ASP³ team reduced on-site work, but continued to provide specific recommendations on individual antimicrobial prescriptions upon consultation by prescribers, and monitored systemic antibiotic (Ab) and antifungal (Af) use (in days-of-therapy (DOT)/100 days-present (DP)). From March 16 to April 30 2020, 210 randomly selected prescriptions were assessed for quality.³

As SARS-CoV-2 is a viral infection it would not be expected to impact directly on Ab or Af use, beyond the use of antibiotics with possible antiviral effect (i.e., azithromycin)⁴ and the use of broad-spectrum antibiotics for superinfection in severe COVID-19 patients.⁵ However, we also observed AU changes indirectly related to the outbreak. AU in March and April 2020 was significantly higher than in the same months in 2019 (*Table 1*). As expected, the use of azithromycin, included as first-line therapy in severe COVID-19 patients in combination with hydroxychloroquine, increased, particularly in PICU. The use of ceftriaxone and teicoplanin, which were also prescribed at admission in severe COVID-19 cases, doubled in PICU in April 2020 compared to April 2019. Other than ceftriaxone, antibiotics for community-acquired infections were prescribed less than in the same period in 2019 and cefazolin use decreased due to the dramatic drop in the number of surgeries. In contrast, the use of most broad-spectrum anti-gram-negative drugs with anti-*Pseudomonas* activity rose in PICU, and piperacillin-tazobactam and ciprofloxacin use also increased in non-PICU patients. These changes were probably related to the transfer of patients with immunosuppressive and/or other complex conditions from other centres that had shut their pediatric departments. Similarly, the rise in micafungin use and, to a lesser extent, voriconazole use, was likely related to the transfer of oncological and HSCT patients

already on Af prophylaxis or Af treatment in accordance with other institutions' local protocols. The temporary modification of our Af prophylaxis protocol for oncology patients (inhaled liposomal amphotericin plus oral fluconazole) meant minimizing the use of nebulized drugs, led to an increase in intravenous liposomal amphotericin use.

Despite major changes in AU, we have not observed a critical deterioration of antimicrobial prescription quality to date. The 79.5% of the evaluated prescriptions (167 out of 210) were considered 'optimal' in accordance with current protocols, as compared to 79.0% (316 out of 400) in the same period in 2019. However, continuous monitoring allowed the identification of high workload areas deserving enhanced support, like involving the care of oncology patients.

In the context of a pandemic, changing clinical circumstances may negatively affect the quality of antimicrobial prescriptions; prescribers have to work outside of their comfort zone, dealing with a new disease⁶ and/or 'unusual' patient profiles (i.e., young adults or pregnant women in a PICU in our case). New COVID-19 protocols are constantly updated in accordance with newly available information, and previous protocols have been temporarily modified in favor of medical non-surgical management of some conditions (e.g., non-complicated appendicitis).⁷

Our data show that the SARS-CoV-2 pandemic has the potential to have a significant impact on AU in the pediatric inpatient population; pediatric ASP monitoring and interventions remain useful to preserve the quality of prescriptions, at least in the short term. However, the COVID-19 pandemic is still ongoing, as are other non-COVID-19 health issues such as AMR,⁵ so healthcare resource distribution and organization in the

post-COVID-19 period are uncertain. Planning the response to epidemic waves should include the widespread integration of ASP, with: a) involvement of the ASP team in guidelines development as exemplified in *Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2*⁸; b) integrated response of common ASP local and external partnerships and infrastructures, including structured interviews, formularies, and other information technology tools⁹; and c) coordination of indicator selection and monitoring routines to support a continuous evaluation strategy.

If pediatric ASPs have suffered some weakening in the current crisis, they should be reinforced promptly to sustain high quality care, maintaining the principles of antibiotic stewardship.⁵ The potential benefit of a more active role for pediatric ASPs in the outbreak response, above and beyond their regular activities, should be taken into consideration.

Acknowledgements

Financial support:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Data have been generated as part of the routine work of Hospital Sant Joan de Déu.

This work was supported by “Contratos Río Hortega. Convocatoria 2018” (Acción Estratégica de Salud. Ayudas y Subvenciones. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Spain) [CM18/00054] to SSN; and by “Subvencions per a la Intensificació de Facultatius Especialistes” (Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, Programa PERIS 2016-2020) [SLT008/18/00193] to AN-J.

Potential conflicts of interest:

SSN and CF have received funds for speaking at symposia organized on behalf of Gilead Sciences. The rest of authors have no conflicts of interest to disclose.

References

1. Donà D, Barbieri E, Daverio M, et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Jan 3;9:3.
2. Stevens MP, Patel PK, Nori P. Involving antimicrobial stewardship programs in COVID-19 response efforts: All hands on deck. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Jun;41:744-745.
3. Velasco-Arnaiz E, Simó-Nebot S, Ríos-Barnés M, et al. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program in antimicrobial use and quality of prescriptions in a referral children's hospital. *J Pediatr* (in press).
4. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical pharmacology perspectives on the antiviral activity of azithromycin and use in COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Apr 17;10.1002/cpt.1857.
5. Huttner B, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect*. 2020 Apr 30;S1198-743X(20)30232-9.
6. Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020 Mar 2;3:e203976.

7. Huang L, Yin Y, Yang L, Wang C, Li Y, Zhou Z. Comparison of antibiotic therapy and appendectomy for acute uncomplicated appendicitis in children: a meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017 May 1;171:426-434.

8. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020 Apr 22. pii: p1aa045.

9. Stevens RW, Estes L, Rivera C. Practical implementation of COVID-19 patient flags into an antimicrobial stewardship program's prospective review. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020 Apr 15:1-2.

Table 1. Total antimicrobial use (AU) and selected antibiotic (Ab) and antifungal (Af) use in February, March, and April, 2019 and 2020, in days-of-therapy (DOT) per 100 days-present (DP) in PICU and non-PICU areas (excluding operating rooms). Year 2020 data are given as increases or decreases compared to the same month in year 2019.

	Year	February (DOT/100DP)			March (DOT/100DP)			April (DOT/100DP)		
		non-PICU	PICU	total	non-PICU	PICU	total	non-PICU	PICU	total
AU (Ab+Af)	2019	62.9	109.2	172.1	63.3	91.9	155.2	63.3	82.8	146.0
	2020	-0.4	-10.0	-10.4	+6.6	+6.6	+13.2	-1.4	+56.9	+55.5
Total Ab	2019	57.4	103.5	160.9	57.4	89.6	147.0	57.2	79.5	136.7
	2020	-0.8	-9.9	-10.7	+4.5	-2.9	+1.6	-2.0	+37.5	+35.5
Total Af	2019	5.5	5.7	11.2	5.9	2.3	8.2	6.1	3.2	9.3
	2020	+0.5	-0.2	+0.3	+2.1	+9.5	+11.6	+0.6	+19.4	+19.9
Selected Ab	2019	1.1	6.1	7.2	0.4	1.5	1.9	0.7	0.5	1.2
	2020	-0.3	-4.6	-4.9	+0.8	-0.7	+0.1	+0.2	+0.8	+1.0
Amikacin	2019	3.8	2.6	6.4	3.4	4.6	8.0	4.3	0.5	4.8
	2020	+0.7	-1.0	-0.3	+0.6	-1.1	-0.5	-2.1	+5.3	+3.2
Amoxicillin	2019	11.2	12.9	24.0	12.7	9.6	22.3	12.7	8.5	21.2
Amoxicillin/clavulanate	2019	11.2	12.9	24.0	12.7	9.6	22.3	12.7	8.5	21.2

	2020	-0.9	+0.4	-0.6	-2.0	-2.1	-4.1	-5.4	-2.3	-7.7
Ampicillin	2019	5.2	1.3	6.5	4.2	5.1	9.3	3.6	1.4	5.0
	2020	-1.9	+0.8	-1.1	-0.7	-2.6	-3.3	-1.4	+0.2	-1.2
Azithromycin	2019	1.5	3.3	4.8	2.1	4.8	6.9	2.2	6.0	8.1
	2020	+0.2	+1.2	+1.4	+0.9	+4.2	+5.1	+0.4	+4.1	+4.5
Cefazolin	2019	1.4	17.9	19.2	1.9	15.8	17.8	2.1	15.7	17.8
	2020	+1.4	-4.4	-3.0	+0.3	-2.5	-2.2	-1.1	-2.5	-3.6
Cefotaxime	2019	2.3	12.4	14.7	2.8	6.8	9.6	1.3	9.7	11.0
	2020	-0.8	-4.1	-4.9	-1.0	-2.4	-3.4	+0.6	-3.5	-2.9
Ceftazidime	2019	0.7	5.0	5.7	0.6	0.8	1.4	0.2	0.9	1.1
	2020	+0.1	-4.7	-4.7	+0.2	0	+0.2	+0.3	-0.9	-0.6
Ceftriaxone	2019	5.2	1.7	7.0	5.4	2.6	8.1	5.8	1.4	7.1
	2020	-1.3	+1.7	+0.4	0	+0.2	+0.2	+0.1	+1.8	+1.8
Ciprofloxacin	2019	1.2	3.1	4.2	1.3	4.5	5.7	1.5	6.8	8.3
	2020	+0.2	+1.7	+1.9	+0.6	-2.0	-1.4	+1.3	+0.3	+1.7
Linezolid	2019	0.1	3.1	3.1	0.2	2.3	2.5	0.3	1.0	1.3

	2020	+0.3	+0.7	+1.0	-0.1	-2.1	-2.3	-0.2	-0.1	-0.4
	2019	5.0	3.7	8.7	4.0	2.8	6.8	5.1	4.6	9.7
Meropenem	2020	-2.2	-1.2	-3.4	-0.9	+0.9	-0.1	-1.9	+4.8	+2.9
	2019	2.3	6.8	9.0	1.2	10.7	12.0	1.9	4.9	6.9
Piperacillin/tazobactam	2020	+1.4	+0.7	+2.0	+3.2	+2.9	+6.2	+2.6	+12.3	+14.9
	2019	0.1	0.4	0.5	0.2	1.0	1.2	0.2	1.2	1.4
Teicoplanin	2020	+0.7	+0.6	+1.3	+0.7	+2.0	2.7	+0.2	+7.1	+7.3
	2019	3.8	15.0	18.8	3.1	10.9	14.0	3.3	7.2	10.5
Vancomycin	2020	+0.3	-2.0	-1.7	+2.4	-1.4	+1.0	+0.7	+0.9	+1.5
	2019	1.6	0.7	2.2	0	2.3	2.3	2.6	3.2	5.8
Fluconazole	2020	+1.9	-0.4	+1.5	+2.7	-1.6	+1.1	-2.4	-3.2	-5.7
	2019	1.6	0.4	2.0	1.7	0	1.7	1.5	0	1.5
Liposomal amphotericin	2020	-0.7	+1.0	+0.4	+1.5	+1.0	+2.5	+1.8	+1.6	+3.4
	2019	0.6	3.9	4.6	0	0	0	0	0	0
Micafungin	2020	+0.1	-0.7	-0.6	+0.1	+7.0	+7.1	+0.3	+13.2	+13.5
	2019	1.0	0	1.0	0.3	0	0.3	1.2	0	1.2

Selected At

	2020	-0.5	+0.4	0	+1.2	+0.3	+1.5	+1.0	+0.7	+1.6
Voriconazole	2019	0.7	0.7	1.4	1.4	0	1.4	0.4	0	0.4
	2020	-0.3	-0.7	-1.0	-1.0	+2.8	+1.8	+0.2	+7.2	+7.3

Ab: Antibiotic; Af: antifungal; AU: antimicrobial use; DOT: days-of-therapy; DP: days-present; PICU: pediatric intensive care unit.

Sílvia Simó Nebot



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Barcelona, abril de 2021