



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Anàlisi crítica de les tendències en el consum hospitalari d'antimicrobians a Catalunya

Ester Fondevilla Sala

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Tesi doctoral

**ANÀLISI CRÍTICA DE LES TENDÈNCIES EN EL
CONSUM HOSPITALARI D'ANTIMICROBIANS A
CATALUNYA**

Autora: Ester Fondevilla Sala

**Directors: Dr. Francesc Gudiol Munté
Dr. Santiago Grau Cerrato**

**Programa de Doctorat en Medicina i Recerca Translacional
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona**

Setembre 2022



**UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA**

ANÀLISI CRÍTICA DE LES TENDÈNCIES EN EL CONSUM HOSPITALARI D'ANTIMICROBIANS A CATALUNYA

Memòria presentada per optar al grau de doctora per la
Universitat de Barcelona

Programa de Doctorat en Medicina i Recerca Translacional

Autora: **Ester Fondevilla Sala**

Directors: **Dr. Francesc Gudiol Munté**, Catedràtic emèrit de Medicina de la Universitat de Barcelona, Director del Programa VINCat (2006-2018).
Dr. Santiago Grau Cerrato, Coordinador de Farmacologia de la Facultat de Medicina de la Universitat Pompeu Fabra, Director de l'Àrea del Medicament de l'Hospital del Mar i Vocal del Programa VINCat (2007-2022).

Tutor: **Dr. Francesc Gudiol Munté**

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Setembre 2022



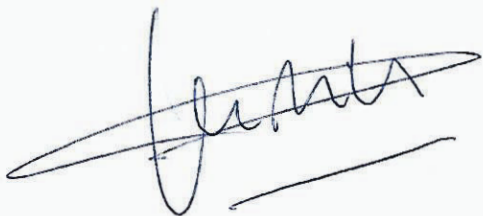
UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Els sota signants, el **Dr. Francesc Gudiol Munté**, Catedràtic emèrit de Medicina de la Universitat de Barcelona i Director del Programa VINCat (2006-2018); i el **Dr. Santiago Grau Cerrato**, Coordinador de Farmacologia de la Facultat de Medicina de la Universitat Pompeu Fabra, Director de l'Àrea del Medicament de l'Hospital del Mar i Vocal del Programa VINCat (2007-2022).

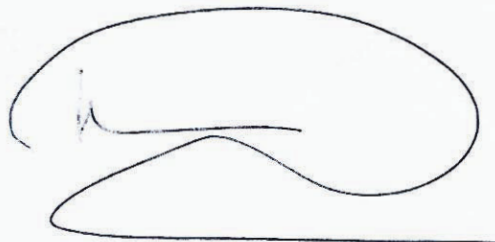
FAN CONSTAR

Que la tesi doctoral titulada: **“ANÀLISI CRÍTICA DE LES TENDÈNCIES EN EL CONSUM HOSPITALARI D'ANTIMICROBIANS A CATALUNYA”**, que presenta la llicenciada en Farmàcia Ester Fondevilla Sala ha estat realitzada sota la seva direcció en el Campus de Bellvitge de la Facultat de Medicina, és en condicions de ser defensada davant del tribunal que correspongui.

En l'Hospitalet de Llobregat, 14 de setembre de 2022.



Dr. Francesc Gudiol Munté
Director i Tutor de la Tesi



Dr. Santiago Grau Cerrato
Co-Director de la Tesi

A Xènia i a Xavi

*“Quan surts per fer el viatge cap a Ítaca,
has de pregar que el camí sigui llarg,
ple d'aventures, ple de coneixences.
Has de pregar que el camí sigui llarg,
que siguin moltes les matinades que
entraràs en un port que els teus ulls ignoraven,
i vagis a ciutats per aprendre dels que saben.*

*Tingues sempre al cor la idea d'Ítaca.
Has d'arribar-hi, és el teu destí,
però no forçis gens la travessia.
És preferible que duri molts anys,
que siguis vell quan fondegis l'illa,
ric de tot el que hauràs guanyat fent el camí,
sense esperar que et doni més riqueses.*

*Ítaca t'ha donat el bell viatge,
sense ella no hauries sortit.
I si la trobes pobra,
no és que Ítaca t'hagi enganyat.
Savi, com bé t'has fet,
sabràs el que volen dir les Ítaques.”*

Fragment de: "Ítaca" (K.P.Kavafis)

Adaptació de Lluís Llach sobre la traducció
catalana d'en Carles Riba

AGRAÏMENTS

Vull agrair en primer lloc al meu Director de tesi, el Dr. Francesc Gudiol, Director del Programa VINCat, per oferir-me la possibilitat de formar part del programa de vigilància de les infeccions nosocomials (IN) a Catalunya. Encara recordo el dia en que va començar tot. El matí del 17 de maig de 2006 (la jornada en que el Barça guanyaria aquell vespre a París la final de la Lliga de Campions), el Dr. Gudiol em va convidar a incorporar-me a treballar en el Centre Coordinador del Programa VINCat. En aquest sentit, desitjo fer esment de l'aposta que va fer des d'un primer moment, per incorporar dins d'un programa de vigilància de les IN, un professional farmacèutic per realitzar un monitoratge estandarditzat del consum d'antimicrobians als hospitals de Catalunya, en base a l'experiència prèvia amb la REIPI. Agraeixo, i crec que també molts hospitals de Catalunya, aquesta visió de futur de dur a terme aquest monitoratge, com a part fonamental per un programa de vigilància d'IN a nivell de Catalunya. D'altra banda, ha estat un privilegi poder comptar amb el seu assessorament, ajuda i coneixement per part d'un gran especialista a nivell internacional en malalties infeccioses en el desenvolupament d'aquesta Tesi doctoral.

Vull donar també les gràcies molt especialment al meu Codirector de Tesi, el Dr. Santiago Grau, vocal del Comitè Tècnic del VINCat durant gairebé 20 anys i Director de l'Àrea del Medicament de l'Hospital del Mar. Sense el seu increïble entusiasme, la seva estima envers la seva professió i la gran especialització en malalties infeccioses i antimicrobians, probablement no ho hauria aconseguit. Sap "encomanar" la il·lusió a tots els que el rodegen i l'estimació al que fem. Gràcies per la teva dedicació i ajuda. Gràcies per donar resposta a les innumerables trucades telefòniques durant els inicis d'aquest camí, sempre amable, tot i la voràgine de l'agenda diària. I també, com no, per haver-me dirigit al Sr. Sergi Mojal, com a assessor en l'anàlisi estadístic de les dades. Gràcies Sergi per la teva paciència, professionalitat i amabilitat.

D'altra banda, vull fer especialment menció a tots els vocals del Comitè Tècnic del VINCat, per l'interès mostrat des dels inicis, envers les dades de consum d'antimicrobians que us presentava en les reunions, especialment als membres del Grup de Treball "VINCat antimicrobians", la Dra. Mercedes Palomar, la Dra. Lurdes Matas, el Dr. Jordi Vallés i posteriorment, al Dr. Juan Pablo Horcajada, al Dr. Daniel Echeverría, la Dra Esther Calbo, la Dra. Marta Massanés i la Dra. Glòria Oliva. Gràcies pels vostres consells, suggeriments i propostes. Va ser un plaer poder compartir amb tots vosaltres aquestes reunions de treball.

Agrair també al Sr. Jaume Clapés i al Sr. Jaume Casas del CatSalut, per la vostra professionalitat i positivisme a pesar de les dificultats.

Moltes gràcies a tots els professionals dels Serveis de Farmàcia hospitalaris participants en el Programa VINCat, que han treballat acuradament en la recollida i introducció de les dades de consum de cada hospital. Gràcies també a cada Representant al Plenari VINCat, per la vostra cooperació.

Gràcies a la Mariví i a la Carme, pel vostre suport i amistat durant tots aquests anys que fa que ens coneixem i, especialment pel juliol de 2015; no ho oblidaré mai. Gràcies al Departament de Ciències Clíniques, als seus Directors de Departament (Dr. Gudiol, Dr. Pujol, Dr. Rafecas i Dr. Dorca) i al cos administratiu de la Facultat de Medicina (Campus de Bellvitge) de la Universitat de Barcelona, per acollir-me a casa vostra durant tants anys.

Vull agrair també a tots els que m'heu acompanyat durant els primers anys de vida professional, com el Dr. Ramón Jodar i les companyes del Servei de Farmàcia de l'Hospital de Bellvitge (M^a Dolores, Lurdes, Anna, Maibe, Mercedes, Enric, Mariola, Pep, Maria, Nacha). Com us vaig comentar una vegada, vosaltres també heu contribuït al meu desenvolupament professional. Gràcies a l'Oriol i a la Sònia, per haver-me escoltat i acompanyat durant aquests anys.

Un sincer agraïment a totes les persones que en un moment o altre hem creuat el nostre camí; m'heu animat a seguir les meves il·lusions i m'heu donat pautes per aconseguir-ho: Francesc, Domènec, Lorena, Aurora, Meritxell, Àngels, Anisi, Núria i molts altres.

Moltes gràcies a totes les amigues i amics, molt especialment a la Bea, Veva, Laia, Eva, M^a José, Mariví, Francesc, Anisi, Àngels, Maria José, per la vostra estima, suport incondicional, ànims i savis consells. Agrair també a la Lluna la seva companyia relaxant.

Finalment, un profund i sentit agraïment a la meva família més propera: a Xavi, Xènia, Núria, Joan Anton, Ivan, Antonio, M^a Àngels i a tots aquells que ja no hi sou però que d'alguna manera estic segura que m'heu acompanyat en aquest camí. Desitjo fer un especial esment al Xavi, que sense la seva comprensió i suport, aquesta tesi no l'hauria pogut finalitzar.

Vull dedicar també aquest treball a tots els pacients, que en definitiva és la raó d'aquest treball, per tots els que ho han estat, els que ho són i els que ho serem. A tots ells, endavant i molta força!

L'Hospitalet de Llobregat, 14 de setembre de 2022.

ÍNDEX GENERAL

1.	ÍNDEX DE TAULES	15
2.	ÍNDEX DE FIGURES.....	17
3.	ÍNDEX DE GRÀFICS.....	19
4.	GLOSSARI D'ACRÒNIMS, SIGLES O ABREUJATURES.....	23
5.	ENUMERACIÓ DE LES PUBLICACIONS DERIVADES DE LA TESI	29
6.	RESUM DE LA TESI.....	33
7.	INTRODUCCIÓ	39
	7.1. Importància de la prescripció adequada dels antimicrobians.....	39
	7.2. Vigilància de la prescripció i consum d'antimicrobians.....	41
	7.3. Mètodes de seguiment i càlcul del consum d'antimicrobians	42
	7.4. Experiència internacional	45
	7.5. El Programa VINCat.....	47
8.	HIPÒTESI.....	51
9.	OBJECTIUS	55
	9.1. General	55
	9.2. Específics.....	55
10.	MATERIAL I MÈTODES	59
	10.1. Informació, reclutament i formació als centres hospitalaris d'aguts	59
	10.2. Classificació dels hospitals.....	63
	10.3. Recol·lecció de les dades	64
	10.4. Metodologia emprada	70
	10.5. Càlculs	71
	10.6. Anàlisi de la qualitat de les dades	73
	10.7. Retorn als hospitals: informes i reunions.....	74
	10.8. Criteris generals de participació i d'inclusió de les dades.	75
	10.9. Disseminació de les dades.....	76
	10.10. Mètodes estadístics.....	77
	10.11. Aspectes ètics	78
11.	RESULTATS	81

11.1. Resultats corresponents a l'objectiu general: posar en marxa i consolidar un sistema estable de monitoratge estandarditzat del consum d'antimicrobians als hospitals d'aguts de Catalunya. .	81
11.2. Resultats corresponents a l'objectiu específic: conèixer i analitzar el consum anual de cada hospital, a nivell global i per àrees d'hospitalització, de les diferents famílies i grups d'antimicrobians.	91
11.3. Resultats corresponents a l'objectiu específic: conèixer i analitzar les dades de consum agregades i les tendències temporals d'aquests consums, ajustades per diferents denominadors	92
11.4. Resultats corresponents a l'objectiu específic: establir comparacions intramurals, entre centres i entre països.	119
12. DISCUSSIÓ.....	127
13. CONCLUSIONS.....	149
14. BIBLIOGRAFIA.....	153
15. ANNEXOS	169
13.1. Producció científica derivada de la tesi doctoral	169
13.2. Altres annexos	179

1. ÍNDIX DE TAULES

Taula 1. Glossari.....	23
Taula 2. Serveis hospitalaris inclosos.	66
Taula 3. Serveis (o unitats) hospitalaris exclosos.	66
Taula 4. Serveis (o unitats) classificats com a Serveis mèdics.....	67
Taula 5. Serveis (o unitats) classificats com a Serveis quirúrgics.	67
Taula 6. Serveis (o unitats) classificats com a UCI.	67
Taula 7. Calendari de sessions de formació específiques.	84
Taula 8. Característiques de les consultes rebudes al CC-VINCat.	86
Taula 9. Àmbits de publicació dels resultats anuals.....	88
Taula 10. Mitjanes de DDD, estades, altes i estades mitjanes en 2008 i 2016 dels hospitals inclosos a l'estudi.....	92
Taula 11. Distribució del consum d'antibacterians per a ús sistèmic segons el grup i servei hospitalari (mitjana de 2008 a 2016) i calculat en DDD/100 estades.	95
Taula 12. Distribució del consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (mitjana de 2008 a 2016), estratificat segons el grup hospitalari i calculat en DDD/100 estades.	96
Taula 13. Distribució del consum en UCI d'antibacterians per a ús sistèmic (mitjana de 2008 a 2016), estratificat segons el grup hospitalari i calculat en DDD/100 estades.	97
Taula 14. Distribució del consum d'antibacterians per a ús sistèmic segons la via d'administració (mitjana de 2008 a 2016), estratificat pel grup hospitalari i calculat en DDD/100 estades.	100
Taula 15. Distribució del consum d'antimicòtics per a ús sistèmic segons el grup i servei hospitalari (mitjana de 2008 a 2016) i calculat en DDD/100 estades.	101
Taula 16. Distribució del consum Global d'antimicòtics (mitjana de 2008 a 2016), estratificat segons el grup hospitalari i calculat en DDD/100 estades.	102
Taula 17. Distribució del consum en UCI d'antimicòtics (mitjana de 2008 a 2016), estratificat segons el grup hospitalari i calculat en DDD/100 estades.	102
Taula 18. Consum Global dels 10 antibacterians o antimicòtics més utilitzats (mitjana de 2008 a 2016), calculat en DDD/100 estades.....	103
Taula 19. Consum en UCI dels 10 antibacterians o antimicòtics més utilitzats (mitjana de 2008 a 2016), calculat en DDD/100 estades.....	103

Taula 20. Consum d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) total i per grups d'hospitals, de 2008 a 2016, expressat en DDD/100 estades i DDD/100 altes.	104
Taula 21. Consum d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) global i per serveis, de 2008 a 2016, expressat en DDD/100 estades i DDD/100 altes.	107
Taula 22. Consum Global d'antibiòtics actius enfront el SARM, de 2008 a 2016, en DDD/100 estades i DDD/100 altes.	113
Taula 23. Consum Global de carbapenems (J01DH), de 2008 a 2016, en DDD/100 estades i DDD/100 altes.	115
Taula 24. Consum d'antimicòtics per a ús sistèmic (J02), de 2008 a 2016, en DDD/100 estades.	118

2. ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1. Informació, reclutament i formació als centres hospitalaris d'aguts.....	60
Figura 2. Tipus de dades recollides en l'estudi.	64
Figura 3. Esquema de la inclusió i exclusió de les dades i la seva estratificació per serveis hospitalaris.....	68
Figura 4. Esquema dels principals receptors de la disseminació de les dades.....	76

3. ÍNDEX DE GRÀFICS

Gràfic 1. Hospitals participants versus hospitals inclosos en l'estudi, durant el període 2007-2016.	82
Gràfic 2. Nombre d'hospitals inclosos en l'estudi: totals i estratificats per grups (segons el nombre de llits i complexitat), durant el període 2008-2016.	83
Gràfic 3. Percentatge d'hospitals inclosos segons el Grup hospitalari en l'any 2008 i 2016	83
Gràfic 4. Distribució del consum d'antibacterians (J01) i d'antimicòtics (J02) per a ús sistèmic segons el servei hospitalari (mitjana de 2008 a 2016), expressat en DDD/100 estades.	94
Gràfic 5. Distribució del consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic, estratificat segons el grup hospitalari (mitjana de 2008 a 2016) i calculat en DDD/100 estades.	95
Gràfic 6. Distribució del consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic en el total d'hospitals (mitjana de 2008 a 2016), expressat en DDD/100 estades.	98
Gràfic 7. Distribució del consum en UCI d'antibacterians per a ús sistèmic en el total d'hospitals (mitjana de 2008 a 2016), expressat en DDD/100 estades.	99
Gràfic 8. Distribució del consum Global d'antimicòtics per a ús sistèmic, estratificat segons el grup hospitalari (mitjana de 2008 a 2016) i calculat en DDD/100 estades.	101
Gràfic 9. <i>Tendències de 2008 a 2016 del consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) en hospitals d'aguts estratificats segons el grup hospitalari i expressat en DDD/100 estades.</i>	105
Gràfic 10. <i>Tendències de 2008 a 2016 del consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) en hospitals d'aguts estratificats segons el grup hospitalari i expressat en DDD/100 altes.</i>	106
Gràfic 11. Consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic, de 2008 a 2016, estratificat per subgrups farmacològics, en DDD/100 estades (part 1).	108
Gràfic 12. Consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic, de 2008 a 2016, estratificat per subgrups farmacològics, en DDD/100 altes (part 1).	109
Gràfic 13. Consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic, de 2008 a 2016, estratificat per subgrups farmacològics, en DDD/100 estades (part 2).	110
Gràfic 14. Consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic, de 2008 a 2016, estratificat per subgrups farmacològics, en DDD/100 altes (part 2).	111
Gràfic 15. Diferències en el consum Global d'antibacterians de 2008 a 2016 (expressat en percentatges) estratificat pels cinc subgrups terapèutics més consumits.	112

Gràfic 16. Consum Global d'antibacterians actius enfront el SARM, de 2008 a 2016, en DDD/100 estades.	114
Gràfic 17. Consum Global d'antibacterians actius enfront el SARM, de 2008 a 2016, en DDD/100 altes.	114
Gràfic 18. Distribució del consum Global d'antibacterians (2008-2016), segons al via d'administració i expressat en DDD/100 estades.	116
Gràfic 19. Distribució del consum en UCI d'antibacterians (2008-2016), segons al via d'administració i expressat en DDD/100 estades.	116
Gràfic 20. Distribució del consum en Serveis mèdics d'antibacterians (2008-2016), segons al via d'administració i expressat en DDD/100 estades.	117
Gràfic 21. Distribució del consum en Serveis quirúrgics d'antibacterians (2008-2016), segons al via d'administració i expressat en DDD/100 estades.	117
Gràfic 22. Tendències de 2008 a 2016 del consum Global d'antimicòtics per a ús sistèmic en hospitals d'aguts estratificats segons el grup hospitalari i expressat en DDD/100 estades.	118
Gràfic 23. Evolució del consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) de 2008-2016 en diversos països, expressat en DDD/100 estades.	122
Gràfic 24. Consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) en diversos països (2016), calculat en DDD/100 estades.	122
Gràfic 25. Consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) en diversos països (2016), calculat en DDD/100 altes.	123
Gràfic 26. Evolució del consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) de 2008-2016 en diversos països, expressat en DDD/100 altes.	123
Gràfic 27. Canvis en el consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) de 2008-2016 a Catalunya, comparant DDD/100 estades i DDD/100 altes.	124

GLOSSARI

4. GLOSSARI D'ACRÒNIMS, SIGLES O ABREUJATURES

Taula 1. Glossari

	DESCRIPCIÓ
3 ATC	2 ^{on} nivell del sistema de classificació ATC, corresponent al subgrup terapèutic
4 ATC	3 ^{er} nivell del sistema de classificació ATC, corresponent al subgrup farmacològic
5 ATC	4 ^{rt} nivell del sistema de classificació ATC (subgrup químic)
7 ATC	5 ^e nivell del sistema de classificació ATC (principi actiu)
AFINF	Grupo de Trabajo de Atención Farmacéutica en Enfermedades Infecciosas de la SEFH
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BGNF	Bacils GramNegatius No Fermentadors
CatSalut	Servei Català de la Salut
CC	Centre coordinador
CCLIN	<i>Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales</i>
CC-VINCat	Centre Coordinador del Programa VINCat
CT	Comitè Tècnic
DANMAP	<i>Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme</i>
DDD	Dosi Diària Definida
DDD/100a	Dosis Diàries Definides/100 altes hospitalàries
DDD/100e	Dosis Diàries Definides /100 estades hospitalàries
DDP	Dosi Diària Prescrita
DOT	<i>Days Of Therapy</i> (dies de tractament)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENVIN-HELICS	Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva – <i>Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance</i>
EPINE	Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España

ESAC-Net	<i>European Surveillance of Antimicrobial Consumption - Network</i>
GERMAP	<i>Report on the consumption of antimicrobials and the spread of antimicrobial resistance in human and veterinary medicine in Germany</i>
Grup I	Grup d'hospitals amb més de 500 llits d'aguts
Grup II	Grup d'hospitals d'entre 200 i 500 llits d'aguts
Grup III	Grup d'hospitals amb menys de 200 llits d'aguts
HSE-HPSC	<i>Health Service Executive - Health Protection Surveillance Centre</i>
ICS	Institut Català de la Salut
IN	Infeccions Nosocomials
ISKRA	<i>Interdisciplinarna Sekcija za Kontrolu Rezistencije na Antibiotike</i>
J01	Antibacterians per a ús sistèmic, segons la classificació ATC
J02	Antimicòtics per a ús sistèmic, segons la classificació ATC
NAUSP	<i>National Antimicrobial Utilisation Surveillance Program</i>
NETHMAP	<i>Report of a Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands</i>
OMS	Organització Mundial de la Salut
PIRASOA	Programa Integral de Prevención y Control de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria y uso Apropiado de los Antimicrobianos
PRAN	Plan Nacional Resistencia Antibióticos
PRIOAM	Programa Institucional para la Optimización del Tratamiento Antimicrobiano
PROA	Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos
RAISIN	<i>Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales</i>
REIPI	Red Española de Investigación en Patología Infecciosa
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistent a la meticil·lina
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SISCAT	Sistema Sanitari Integral d'utilització pública de Catalunya
SNC	Sistema Nervios Central
STRAMA	<i>Swedish Strategic Programme against antibiotic resistance</i>

SWAB	<i>Dutch Working Party on Antibiotic Policy</i>
SWEDRES-SVARM	<i>Swedish Antibiotic Sales and Resistance in Human Medicine – Swedish Veterinary Antibiotic Resistance Monitoring</i>
UCI	Unitat de Cures Intensives
VINCat	Vigilància de les Infeccions Nosocomials als hospitals de Catalunya
VINICS	Vigilància de les Infeccions Nosocomials als hospitals de l'Institut Català de Salut
WHO	<i>World Health Organization</i>
XHUP	Xarxa d'Hospitals d'Utilització Pública

ENUMERACIÓ DE LES PUBLICACIONS DERIVADES DE LA TESI

5. ENUMERACIÓ DE LES PUBLICACIONS DERIVADES DE LA TESI

Tesi en format clàssic amb 1 article annexat.

- **Antibiotic consumption trends among acute care hospitals in Catalonia (2008-2016): impact of different adjustments on the results.**

Fondevilla E, Grau S, Echeverría-Esnal D, Gudiol F; VINCat Program Group. Antibiotic consumption trends among acute care hospitals in Catalonia (2008-2016): impact of different adjustments on the results. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Feb;19(2):245-251. doi: 10.1080/14787210.2020.1814142. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32825806.

Factor d'impacte: 5.091 (2020)

Quartil: 2^{on}

Àrea de coneixement: malalties infeccioses, farmacologia i farmàcia, microbiologia

En els annexos 15.2.57 - 15.2.60 es mostren 4 articles més relacionats amb la tesi.

RESUM DE LA TESI

6. RESUM DE LA TESI

Títol

Anàlisi crítica de les tendències en el consum hospitalari d'antimicrobians a Catalunya.

Introducció

Diversos estudis han relacionat el consum d'antibacterians amb l'aparició de resistències microbianes. El seguiment continuat del consum d'antimicrobians, a nivell hospitalari i utilitzant unitats de mesura estandarditzades, ha esdevingut una part essencial dels programes institucionals d'ús racional i prudent dels antibiòtics, dirigits a la contenció de la resistència microbiana. A Catalunya no s'havia endegat cap iniciativa per posar en marxa un sistema unificat de mesura pel conjunt d'hospitals d'aguts catalans.

Hipòtesis

L'establiment d'un sistema estandarditzat de vigilància del consum hospitalari d'antimicrobians a Catalunya és factible a mig termini.

Aquest sistema permetria disposar i analitzar dades específiques de cada centre, dades agregades totals i per tipus d'hospital i alhora, conèixer les tendències de consum en el temps dels diferents antimicrobians.

Objectius

- Posar en marxa i consolidar un sistema estable de monitoratge estandarditzat del consum d'antimicrobians als hospitals d'aguts de Catalunya.
- Conèixer i analitzar el consum anual de cada hospital, a nivell global i per àrees d'hospitalització, de les diferents famílies i grups d'antimicrobians.
- Conèixer i analitzar les dades de consum agregades i les tendències temporals d'aquests consums, ajustades per diferents denominadors.
- Establir comparacions entre centres i entre països.

Mètodes

Estudi descriptiu i longitudinal del consum d'antibacterians i antimicòtics en hospitals catalans, emprant la metodologia ATC/DDD i utilitzant les DDD/100 estades (DDD/100 e) com a unitat de mesura principal i les DDD/100 altes (DDD/100 a) com a unitat de mesura complementària.

Els hospitals s'estratifiquen, segons el nombre de llits, en tres grups: I (> 500 llits), II (200-500 llits) i III (< 200 llits).

Gestió de les dades a càrrec del Centre Coordinador del programa VINCat.

Principals resultats

- Un total de 45 hospitals participaren l'any 2008, arribant als 66 centres el 2016, un 91 % dels hospitals no pediàtrics de la XHUP.
- Es realitzaren anualment tres tipus d'informes: un d'extens, amb les dades agregades de tota Catalunya i separades per grups d'hospitals, un altre de resumit i un tercer, amb les dades individuals de cada hospital calculades en ambdues unitats de mesura.
- El consum mitjà d'antibacterians del període 2008-2016 fou de 82.45 DDD/100 e a nivell global, 144.89 en UCI, 82.45 en serveis mèdics i 77.85 en serveis quirúrgics. Els grups de fàrmacs més utilitzats (a nivell global i expressat en DDD/100 e) foren les penicil·lines (32.24), seguit de les cefalosporines (13.59), quinolones (12.67), nous antiestafilocòccics (7.00) i carbapenems (5.09).

El consum global d'antibacterians, de 2008 a 2016, s'incrementà un 10.24 % ($P < 0.001$) calculat en DDD/100 e però es mantingué estable (-0.87 %, $P = 0.051$) en DDD/100 a.

- El consum mitjà d'antimicòtics durant el període 2008-2016 fou de 2.76 DDD/100 e a nivell global i de 14.44 DDD/100 e en UCI. Els azols representaren més d'un 80 % del consum total.

El consum global d'antimicòtics, de 2008 a 2016, augmentà un 18.50 % ($P = 0.276$) calculat en DDD/100 e.

- Per grups d'hospitals, el consum global d'antibacterians i d'antimicòtics, calculat en DDD/100 e, fou de 91.19 i 4.29 en el Grup I, 77.79 i 2.28 en el Grup II i 74.56 i 1.36 en el Grup III, respectivament.
- A nivell de la UE, l'any 2016, el consum d'antibacterians varià des de 48.89 DDD/100 e a Bèlgica fins a 97.33 DDD/100 e a Dinamarca.

Conclusions

- Aquest estudi ha demostrat la factibilitat de posar en marxa i consolidar un sistema estable de monitoratge estandarditzat del consum d'antimicrobians als hospitals d'aguts de Catalunya, permetent comparacions dins del propi hospital, entre hospitals i entre països.

- La col·laboració activa dels centres hospitalaris i la tasca continuada d'un centre coordinador responsable de la gestió de les dades han estat fonamentals per l'èxit del programa.
- Els informes periòdics han esdevingut una eina de gestió molt valuosa pels centres, facilitant l'aplicació i monitoratge de les seves polítiques internes d'antibiòtics i el "benchmarking".
- El consum d'antibacterians i d'antimicòtics en els hospitals grans, tant a nivell global com en els serveis medicoquirúrgics, va ser superior als de mida inferior. Tanmateix, es va observar una àmplia dispersió entre centres, inclús entre hospitals del mateix grup.
- El consum d'antibacterians en les UCI fou gairebé el doble dels serveis medicoquirúrgics. En el cas dels antimicòtics, aquest consum fou més de sis vegades superior.
- El consum global d'antibacterians, de 2008 al 2016, s'incrementà un 10.24 % a nivell hospitalari (DDD/100 estades) però no a nivell dels pacients (DDD/100 altes). Es veu necessària la utilització de diferents denominadors per poder interpretar adequadament les tendències temporals.
- Globalment, les penicil·lines foren el subgrup d'antibiòtics més utilitzats en tots els tipus d'hospitals, tot i que el seu consum mostra una tendència temporal negativa.
- És destacable l'augment continuat del consum de carbapenèmics i de nous antibiòtics amb activitat en front del SARM, observat en els tres grups d'hospitals, utilitzant les DDD/100 estades i les DDD/100 altes.
- Tot i la tendència de substitució dels antimicòtics antics pels més nous, el fluconazole mantingué el seu consum i fou sempre el més utilitzat.
- Les xifres globals de consum a Catalunya son comparables a les d'altres països de la UE amb registres similars.

INTRODUCCIÓ

7. INTRODUCCIÓ

7.1. Importància de la prescripció adequada dels antimicrobians.

El descobriment dels primers antibiòtics durant el segle XX va canviar radicalment el pronòstic d'un gran nombre d'infeccions bacterianes. Els esforços per no malbaratar uns fàrmacs tan valuosos es van dirigir majoritàriament cap a definir les seves indicacions, seguir els resultats de la seva activitat clínica i vigilar la seva possible toxicitat, efectes secundaris i cost econòmic.

Tot i que és ben conegut el fet de que existeix una relació directa entre una major utilització d'antimicrobians i una alta resistència microbiana, el desenvolupament de noves famílies d'antimicrobians i les modificacions d'aquestes molècules entre les dècades dels anys cinquanta fins als vuitanta, va fer que la producció de nous antibiòtics fos més ràpida que l'aparició de resistències i va conduir a pensar que era possible garantir el tractament de les principals malalties infeccioses. Malauradament, anys més tard es veié que l'elevat increment de soques resistents ja no anava en concordança amb la generació de nous fàrmacs, amb mecanismes d'acció diferents, que poguessin eludir les resistències microbianes, produint conseqüències d'abast global i amb implicacions a nivell microbiològic, terapèutic, econòmic, epidemiològic i de salut pública (1). Aquesta preocupant evidència va generar la necessitat de redefinir les prioritats de les polítiques hospitalàries d'antibiòtics, enfocant l'objectiu principal cap a una prescripció més prudent i adequada d'aquests fàrmacs, amb la intenció de reduir el creixement insostenible de microorganismes resistents, enfront alguns dels quals gairebé no es disposa d'alternatives terapèutiques.

Actualment, les conseqüències de la ràpida progressió de la resistència als antibiòtics constitueix una amenaça a la seguretat no només dels pacients infectats amb soques resistents, sinó també de la gran varietat de pacients amb immunodepressió o sotmesos a cirurgies complexes, amb necessitat de prevenció o tractament de possibles infeccions associades. Tot plegat fa augmentar la preocupació de l'abordatge terapèutic de les infeccions per microorganismes multiresistents (2). Des de l'OMS, fins i tot s'afirma que la resistència als antimicrobians és una amenaça pel desenvolupament mundial, declarant que és una de les deu principals amenaces de salut pública (3). Malgrat s'ha qüestionat l'estimació de la resistència a la mortalitat, degut a diferents assumpcions metodològiques

per a la realització dels càlculs (4), s'ha proposat que, en la propera dècada dels cinquanta, cada dia podrien produir-se 10 milions de morts relacionades amb la resistència als antimicrobians (5).

Per la relació provada entre consum d'antibacterians i l'aparició de resistències microbianes, és indispensable preservar l'eficàcia dels antimicrobians i es justifica la necessitat de promoure l'aplicació d'un ús més racional i prudent dels antibiòtics, amb l'objectiu de contribuir a reduir la morbiditat i mortalitat, i de retardar el desenvolupament de resistències (6–9). Aquesta problemàtica no implica només les societats científiques o grups d'estudi locals, sinó els propis estats, conjunt d'estats tals com la Unió Europea, l'ONU i també a nivell internacional (10).

En termes ja més concrets, cal tenir present que, tot i que la utilització d'antimicrobians en humans es dona principalment a nivell comunitari, és en l'entorn hospitalari i dins d'aquest, especialment en les UCI, a on té lloc un ús més intensiu, amb una major possibilitat de generació i disseminació de soques resistents entre els pacients ingressats. En conseqüència, en els hospitals es fa indispensable l'aplicació d'estratègies que ajudin a una prescripció i un ús més prudent dels antimicrobians (11). Per tal d'aconseguir-ho, hi participen equips multidisciplinaris, en els que els professionals farmacèutics hi juguen un important rol (12–14). Per exemple, s'ha demostrat que es redueix la mortalitat en les malalties infeccioses si es realitza una cerca activa dels pacients que es podrien beneficiar d'un consulta de malalties infeccioses i també desenvolupen un paper clau en la coordinació del monitoratge hospitalari del consum d'antimicrobians (14).

7.2. Vigilància de la prescripció i consum d'antimicrobians.

Per alentar o minimitzar l'avanç de les resistències microbianes, s'han dissenyat diverses estratègies per actuar simultàniament des de diferents fronts, que van des de les més complexes, com el disseny de nous antimicrobians o alternatives terapèutiques als antibacterians per combatre les infeccions, a estratègies més bàsiques, però no menys importants, com són l'ús prudent dels antimicrobians, la vigilància de les infeccions i el monitoratge estandarditzat del consum d'antimicrobians (2,10). La possibilitat de mesurar el consum d'antimicrobians permet avaluar, per exemple, si la seva utilització ha estat justificada en relació a les resistències, fer un seguiment de si les polítiques d'antibiòtics han tingut un impacte en la contenció dels consums o de canvis en els patrons d'utilització de certs antibiòtics.

Diversos estudis descriuen que el coneixement del consum d'antibacterians, en un entorn determinat, pot contribuir a fer-ne un millor ús, ja que permet conèixer les pautes d'utilització i la seva evolució en el temps i ajudar a detectar punts de millora. En aquesta mateixa línia, des de la Comissió Europea, l'any 2011, establiren que un dels punts clau per ajudar a controlar l'augment hospitalari de resistències, era realitzar una vigilància del consum d'antibacterians a nivell hospitalari amb la finalitat de poder seleccionar indicadors que ajudessin a un ús més racional (15).

7.3. Mètodes de seguiment i càlcul del consum d'antimicrobians

Tot i existir diverses unitats de mesura, tals com cost, volum, DOT o DDP , per realitzar un càlcul i un seguiment del consum d'antimicrobians d'una forma estandarditzada amb el propòsit de millorar-ne el seu ús, s'acostuma a utilitzar la **metodologia ATC/DDD de l'OMS**. Aquest sistema permet l'estandardització de grups de fàrmacs i mesurar la seva utilització per tal de poder fer comparacions del consum d'antimicrobians entre regions o països i fer un seguiment de les tendències de consum al llarg del temps i en diferents entorns. Els consums s'expressen en DDD (en el numerador) i referit a habitants, pacients, ingressos, estades hospitalàries, etc. (en el denominador). D'aquesta manera s'obté una informació sobre una intensitat o exposició terapèutica en una determinada població, permetent comparacions al llarg dels anys i per grups de població (16,17).

Els **numeradors** més utilitzats en els estudis de consum són:

- DDD (dosi diària definida):

És la dosi mitjana habitual de manteniment diària d'un fàrmac utilitzat per la seva principal indicació en adults. No s'utilitza en l'àmbit de pediatria de forma generalitzada, tot i que en alguns estudis han adaptat les DDD en població pediàtrica o neonatal, però són necessaris treballs i consensos més àmplis per a estandarditzar aquesta mesura (18–22). És per aquest motiu, que en els casos en que es disposa de registres informatitzats a nivell de pacient, s'acostumen a utilitzar les DOT (23,24).

És la més utilitzada i està establerta per consens. Permet fer comparacions transversals (serveis, hospitals, països, etc) i longitudinals (anys, mesos, etc).

És una unitat tècnica de mesura que no reflexa necessàriament la dosi recomanada o prescrita. Per tant, no és aconsellable en estudis de poblacions amb dosificacions especials, com per exemple en pacients amb insuficiència renal.

Com que pot variar al llarg dels anys, periòdicament es publiquen les actualitzacions fetes. Els darrers canvis aplicats en antibacterians varen ser el: 2004 (levofloxacina), 2005 (amoxicil·lina-àcid clavulànic), 2008 (ceftezole), 2017 (ampicil·lina i inhibidor enzimàtic) i 2019 (colistina, ciprofloxacina, meropenem, cefepima, amoxicil·lina i inhibidor betalactàmic, temocil·lina, amoxicil·lina, ampicil·lina (25,26).

- DDP (dosi diària prescrita):
S'ajusta a la realitat de l'hospital, servei o tipus de pacient. S'utilitza per anàlisis locals, per ús intrahospitalari o per determinats serveis. En principi, no permet fer comparacions entre hospitals o països donat que el seu valor basal de referència pot ser molt variable.
- DOT (dies de tractament):
Un DOT correspon a l'administració d'un únic antimicrobià en un dia, independentment del nombre de dosis administrades o la intensitat de la dosi per a un determinat pacient. No està afectat per canvis en la DDD ni per les discrepàncies entre DDD i dosis diàries administrades. És útil per mesurar consums en poblacions especials com la pediàtrica. En els pacients adults d'unitats de crítics es recomana la utilització de les DOT per evitar la sobreestimació amb les DDD (22,27). S'està convertint en la mesura d'ús d'antimicrobians estàndard en els EEUU, tot i existir algunes limitacions. Són necessaris registres de farmàcia informatitzats a nivell de pacient (23).

Segons el **denominador** emprat, les més habituals són les estades hospitalàries, les altes hospitalàries, els habitants i els pacients.

Des de l'OMS, es proposen un conjunt **d'unitats de mesura** pels estudis de consum que utilitzin el sistema ATC/DDD (16,28):

- DDD per 1000 habitants i dia:
Dóna una estimació de la població d'estudi tractada diàriament amb un determinat fàrmac o grups de fàrmacs. Aquesta estimació és més útil per als fàrmacs d'ús crònic i quan hi ha bona concordança entre la dosi diària mitjana prescrita (PDD) i la DDD.
- DDD per habitant i any:
Aquest indicador és d'utilitat per presentar dades de fàrmacs que normalment s'utilitzen per períodes curts de temps (com per exemple els antibacterians). Es fa una estimació de la mitjana de dies de tractament de cada habitant anualment.
- DDD per 100 estades (o llits ocupats per dia):
Es poden aplicar quan es considera el consum de fàrmacs per part de pacients ingressats. Proporciona una estimació de la intensitat terapèutica, és a dir, el % de pacients que reben una DDD d'un determinat antibiòtic per dia.

La definició d'una estada pot diferir entre hospitals o països. S'hauria d'utilitzar una mateixa definició en els estudis comparatius. Una estada és un dia durant el qual una persona està confinada a un llit i en el qual el pacient pernocta en un hospital.

S'utilitza per estudis de consum de fàrmacs dins de l'entorn hospitalari, no comunitari. És útil per al "benchmarking" dins i entre els hospitals.

Cal tenir present que el consum mesurat en dades agregades, té algunes limitacions, com per exemple que no sempre es correspon amb el nivell d'exposició individual dels pacients als antibacterians (29).

- DDD per pacient:

Es calcula en bases de dades farmacoepidemiològiques. Expressa la intensitat del tractament o exposició total segons un període d'estudi definit. Si la dosi real utilitzada fos equivalent al de la DDD, l'indicador DDD/pacient també expressaria el nombre de dies de tractament (DOT) en un període específic (30).

Les **recomanacions** emeses per part de l'OMS per aplicar en els estudis de consum que utilitzin el sistema ATC/DDD són (16):

- Les dades que es presenten en DDD donen una estimació aproximada del consum i no una imatge exacta del consum real. Aquestes estimacions són certes si hi ha una bona concordança entre la DDP i la DDD. Quan hi ha una discrepància coneguda, és important tenir-ho en compte a l'hora d'interpretar el consum de fàrmacs. També s'ha d'anar amb cura en analitzar consums en que la dosi recomanada difereix d'una indicació a una altra o en malalties greus versus lleus (tal i com passa amb els antibacterians).
- Al llarg dels anys es poden produir canvis en els ATC i els DDD; per tant, cal saber i indicar la versió utilitzada en els estudi de consum, sobretot en el cas que es facin comparacions internacionals o bé estudis longitudinals al llarg dels anys. En aquest darrer cas, és important que les dades de tot el període es tornin a calcular utilitzant la versió més recent de l'índex ATC/DDD.

7.4. Experiència internacional

Tal com s'ha comentat prèviament, des de fa anys, existeix experiència a nivell internacional en la realització d'un monitoratge anual del consum hospitalari d'antibacterians i, en alguns casos també d'antimicòtics, en programes locals d'alguns països o dins de projectes europeus com l'ESAC-Net, utilitzant la metodologia estandarditzada ATC/DDD de l'OMS o l'ECDC. Alguns dels exemples més rellevants els trobem a: Països Baixos, amb els informes anomenats NETHMAP publicats en la seva pàgina web SWAB des de l'any 2003 (amb dades a partir de 1997) fins a 2021; Dinamarca (amb dades de 1995 al 2020) amb els informes DANMAP; Noruega (2001-2020) amb els informes NORM NORM-VET; Suècia amb els informes SWEDRES-SVARM, amb dades de consum en humans des de 2000 al 2020; Irlanda amb dades disponibles de 2007 a 2020 en l'informe HSE-HPSC; França (2008-2019), RAISIN-CCLIN i Austràlia, amb informes NAUSP publicats fins el 2019 amb dades de 2012-2016 (17,31–39). En alguns països iniciaren els informes en l'àmbit de veterinària diversos anys abans que en humans. En molts dels casos, els primers anys de recollida de dades en humans es calcularen els consums només en DDD/1000 habitants/dia i posteriorment, s'afegiren les dades en DDD/100 estades i en alguns, també en DDD/100 ingressos o altes. En altres casos, els informes GERMAP es realitzaren durant alguns anys concrets, com en Alemanya (2008, 2010, 2012 i 2015) o bé durant un període curt de temps, com és en el cas de Croàcia (2007, ISKRA) i que actualment ja no és consultable via web (40).

A l'estat espanyol, s'han dut a terme algunes experiències puntuals en la recollida multicèntrica de consums hospitalaris d'antimicrobians d'arreu de l'estat, mitjançant la REIPI i coordinades des de l'Hospital Universitari de Bellvitge, i en el cas de la SEFH, sota la coordinació del grup de treball AFINF; aquest sistema, de propera implantació, s'ha inclòs dins dels objectius de la NORMA del PROA en el programa del PRAN (Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos) (41,42). En la Comunitat Autònoma d'Andalusia es creà un programa d'optimització de l'ús prudent d'antimicrobians a nivell comunitari i hospitalari anomenat PIRASOA, un pla institucional per a la prevenció i control de les infeccions associades a la cura de la salut i de l'ús prudent dels antimicrobians (43,44). Aquest programa està basat en el programa PRIOAM (un

programa institucional de l'Hospital Universitario Virgen del Rocío per l'optimització del tractament antimicrobià) i en les recomanacions publicades en el PROA (Programes per l'optimització de l'ús prudent dels antimicrobians als hospitals espanyols) (29). En els darrers anys, també s'han desenvolupat a Espanya i a Catalunya els programes per a l'optimització de l'ús d'antibiòtics (PROA), que conjuntament amb la política d'antibiòtics de cada hospital, s'insta a realitzar un seguiment sistematitzat del consum d'antibacterians (28). La "Agencia Española del Medicamento" també ha assumit l'objectiu del càlcul del consum d'antimicrobians tant a nivell hospitalari com ambulatori a l'entorn del projecte JIACRA (45,46).

En el àrea del pacient crític, l'estudi ENVIN-HELICS recull informació sobre l'ús d'antimicrobians des de fa més d'una dècada (47). No obstant, els valors obtinguts tenen limitacions per a la seva comparació ja que inclouen la recollida de dades durant tres mesos a l'any.

En general, els programes de seguiment del consum hospitalari d'antimicrobians han estat difícils de posar en marxa però especialment de consolidar-los i mantenir-los al llarg del temps. Les causes poden ser diverses però podem destacar-ne dues: la manca d'una estructura consolidada que doni una estabilitat al programa i també el fet de que no formin part d'una estructura més àmplia, a nivell de seguiment d'infeccions nosocomials i que impliquin un abordatge multidisciplinari i amb visió conjunta per afrontar una problemàtica general.

7.5. El Programa VINCat

El Programa VINCat es creà l'any 2006 amb l'objectiu de ser un programa de vigilància de les infeccions nosocomials a Catalunya (amb una població aproximada de 7.5 milions d'habitants). La finalitat era desenvolupar i mantenir un sistema normalitzat de vigilància de les principals infeccions nosocomials, contribuint a la reducció de les taxes d'aquestes infeccions.

Aquest programa es finançà públicament mitjançant el Servei Català de la Salut (CatSalut), del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. S'emmirallà amb altres programes que s'havien desenvolupat de forma exitosa anteriorment en països com Austràlia i Alemanya i amb l'experiència prèvia del VINICS, en l'àmbit exclusiu dels hospitals de l'ICS de Catalunya i, a nivell d'Espanya, de l'EPINE i l'ENVIN HELICS. L'EPINE fou desenvolupat l'any 1990 com un estudi epidemiològic, transversal i de prevalença de les infeccions relacionades amb l'assistència sanitària i és promogut per la "Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene". L'ENVIN, el "Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva", va ser desenvolupat l'any 1994 pel grup de treball de "Enfermedades Infecciosas" amb l'objectiu de registrar les infeccions desenvolupades durant l'estada dels pacients en UCI i relacionades amb l'ús de dispositius invasors (47–52).

El Programa VINCat s'estructurà organitzativament amb un Director, un Comitè Tècnic assessor, un CC-VINCat i un representant VINCat en cada hospital de la Xarxa pública d'hospitals de Catalunya, amb el suport del Servei Català de la Salut i dels equips de control d'infeccions nosocomials de cada hospital (53).

Des de la Direcció i el Comitè Tècnic del Programa VINCat es fou conscient de la importància creixent de conèixer i fer un seguiment del consum d'antimicrobians per al control de les infeccions dins de l'entorn hospitalari. Per aquest motiu, es decidí incorporar l'any 2007 una nova secció dins del Programa VINCat, anomenada "Monitoratge estandarditzat del consum hospitalari d'antimicrobians", amb la finalitat de conèixer el consum anual i les tendències d'ús al llarg dels anys. Per realitzar aquestes funcions es dotà el CC-VINCat d'una llicenciada en Farmàcia, amb experiència prèvia en aquest tipus

de monitoratges, per tal de d'implementar-lo i dur-lo a terme aprofitant l'estructura organitzativa del VINCat.

HIPÒTESI

8. HIPÒTESI

L'establiment d'un sistema estandarditzat de vigilància del consum hospitalari d'antimicrobians a Catalunya és factible a mig termini.

Aquest sistema de vigilància permetria disposar i analitzar dades específiques de cada centre, dades agregades globals i per tipus d'hospital i alhora, conèixer les tendències de consum en el temps dels diferents antimicrobians.

OBJECTIUS

9. OBJECTIUS

9.1. General

Posar en marxa i consolidar un sistema estable de monitoratge estandarditzat del consum d'antimicrobians als hospitals d'aguts de Catalunya.

9.2. Específics

- 9.2.1. Conèixer i analitzar el consum anual de cada hospital, a nivell global i per àrees d'hospitalització, de les diferents famílies i grups d'antimicrobians.
- 9.2.2. Conèixer i analitzar les dades de consum agregades i les tendències temporals d'aquests consums, ajustades per diferents denominadors.
- 9.2.3. Establir comparacions intramurals, entre centres i entre països.

MATERIAL I MÈTODES

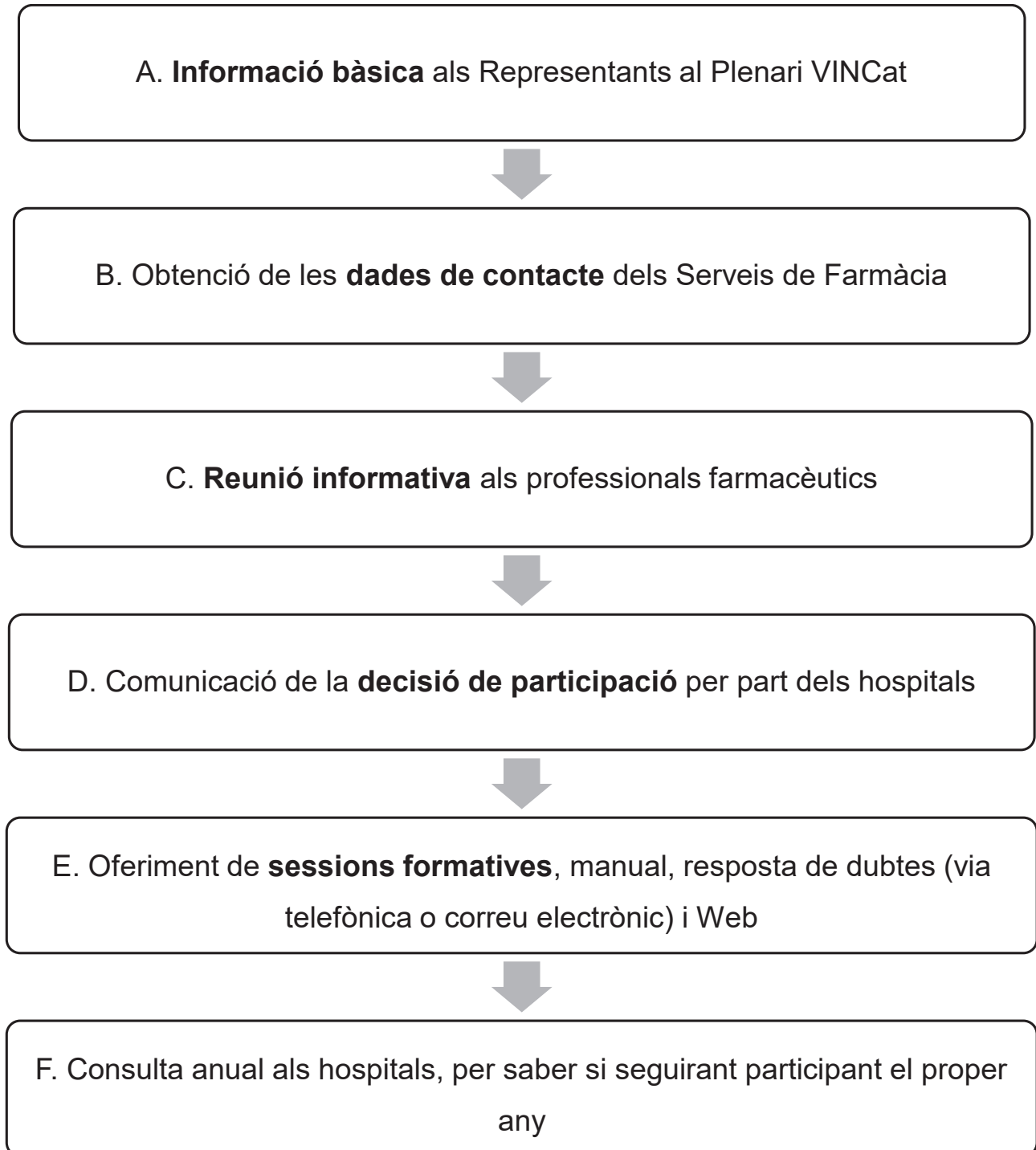
10. MATERIAL I MÈTODES

10.1. Informació, reclutament i formació als centres hospitalaris d'aguts

- A. L'any 2006 es va **informar als responsables VINC**at de cada hospital (els anomenats Representants al Plenari VINC)at de la intenció de realitzar un sisè objectiu opcional dins de l'entorn del Programa VINC)at. S'explicaren els punts principals d'aquest nou objectiu anomenat "Monitoratge estandarditzat del consum hospitalari d'antimicrobians".
- B. Un cop assabentats, els hospitals que es mostraren interessats a rebre més informació, facilitaren les **dades de contacte** del Cap de Servei de Farmàcia i, en cas de Serveis de Farmàcia més complexos, es lliurava també el nom del responsable de l'àrea dels antimicrobians. Posteriorment, mitjançant el CC-VINC)at es convocà a tots els contactes dels Serveis de Farmàcia hospitalaris a una reunió informativa.
- C. En la **reunió informativa**, dirigida als **Serveis de Farmàcia** dels hospitals d'aguts del SISCAT, es va explicar de forma detallada i concisa el nou objectiu del programa VINC)at. Es recordà que la participació seria totalment voluntària per part dels Serveis de Farmàcia hospitalaris que desitgessin participar. Es detallà l'estudi i els seus objectius, el període d'entrega de les dades per part dels hospitals, els criteris d'inclusió i exclusió, la metodologia que s'utilitzaria per fer el càlcul de les dades des del CC-VINC)at i es respongueren els dubtes plantejats.
- D. Una vegada els hospitals d'aguts de Catalunya varen poder valorar la capacitat de recursos, van comunicar al CC VINC)at la **voluntat o no de participar** en aquest estudi retrospectiu, descriptiu i longitudinal.
- E. Finalment, als Serveis de Farmàcia que varen acceptar participar se'ls va lliurar la documentació corresponent (**Manual de l'objectiu 6 del VINC**at), consultable també en la web del VINC)at i se'ls facilità un correu electrònic i un telèfon de contacte per poder resoldre qualsevol dubte que se'ls hi presentés, abans i durant la recollida de les dades, per tal de garantir que fos un procés homogeni i estandarditzat. Per últim, es van realitzar **sessions formatives** específiques (*veure apartat 10.1.1.*).
- F. Cada any, en el transcurs del Plenari VINC)at (realitzat normalment durant el mes de novembre o desembre) els hospitals de Catalunya foren preguntats sobre **la voluntat o no de seguir participant** en l'estudi o bé, si s'hi volien adherir per primer any. Les dades de participació anual, es troben descrites en l'apartat de "Resultats".

Un resum esquemàtic d'aquest procés es troba representat en la *Figura 1*.

Figura 1. Informació, reclutament i formació als centres hospitalaris d'aguts.



10.1.1. Sessions formatives als centres

La formació es va dur a terme en dues etapes:

- I. Prèviament a l'inici de l'estudi, tots els farmacèutics hospitalaris encarregats d'enviar les dades, van ser entrenats i formats per la farmacèutica responsable del CC-VINCat, mitjançant sessions formatives. El principal objectiu fou donar informació detallada de com s'havia de realitzar l'estudi de manera que les dades lliurades utilitzessin una metodologia homogènia i estandarditzada i així, les dades resultants, fossin fàcilment comparables.
- II. Un cop reclutats els centres participants, segons el nombre de sol·licituds d'inscripció rebudes, es realitzaren anualment d'entre una a quatre **sessions formatives presencials** (anomenats col·loquialment "Tallers"), durant el període de gener a abril. Els objectius eren facilitar la tasca dels professionals dels Serveis de Farmàcia i alhora, garantir el màxim possible la qualitat de les dades, amb una recollida homogènia de les dades d'acord als criteris establerts.

Generalment, el programa de les classes s'estructuraren en tres nivells, en funció del grau de formació i continguts que es volien assolir (bàsic, intermedi i avançat) i constaven d'una part teòrica i una altra de pràctica.

El programa de les sessions formatives va evolucionar al llarg dels anys segons els objectius plantejats pel Programa VINCat i per les necessitats dels assistents.

Les sessions es duïen a terme en aules que disposaven de nombrosos ordinadors i un projector, per tal que els assistents poguessin realitzar els exercicis pràctics, en una situació el més semblant possible a les condicions reals que es trobarien posteriorment en el seu Servei de Farmàcia hospitalari. La farmacèutica encarregada de la formació, disposava també d'un ordinador per tal de projectar les diapositives que facilitessin la comprensió de la part teòrica, navegar pels diferents apartats de la web del Programa VINCat i d'altres que poguessin ser d'interès, entrar a les bases de dades "on-line" VINCat i per últim, per mostrar la resolució d'exercicis pràctics.

De forma paral·lela a les sessions formatives, es distribuï un Manual de consulta específic (que també era consultable en la web del VINCat) per acompanyar als centres hospitalaris participants en la utilització d'una metodologia homogènia i estandarditzada, amb l'objectiu que les dades resultants fossin comparables en el temps, entre els hospitals i, si s'escau, a

nivell estatal o internacional. El manual disposava dels següents apartats: objectiu general, objectius específics, metodologia i procediments, indicadors, protocol de recollida de dades i definicions dels indicadors que podien generar algun tipus de dubte en la seva interpretació.

10.2. Classificació dels hospitals

Els hospitals es classificaren en quatre grups, principalment segons la mida i la complexitat hospitalària:

- Grup I: hospitals grans i universitaris, de més de 500 llits i amb un alt grau de complexitat.
- Grup II: hospitals de mida intermèdia, d'entre 200 i 500 llits i amb un grau intermedi de complexitat.
- Grup III: hospitals petits, de menys de 200 llits i amb un baix grau de complexitat; hospitals monogràfics no oncològics.
- Grup IV: hospitals monogràfics oncològics. Alguns hospitals inclosos en aquest grup participaren els darrers anys, però no s'inclogueren en l'estudi.

En l'*Annex 15.2.1.* estan detallats els hospitals que es decidí que composarien cadascun dels grups participants.

10.3. Recol·lecció de les dades

10.3.1. Planificació:

Anualment, durant el mes de gener, es planificaven les principals tasques a realitzar per ambdues parts (CC-VINCat i hospitals) i s'establia un cronograma (*Annex 15.2.2.*).

Des dels Serveis de Farmàcia dels hospitals, disposaven de 4 mesos (de gener a abril, ambdós inclosos) per recopilar, introduir i transferir electrònicament al CC-VINCat les següents dades (*Figura 2*), corresponents a l'any anterior:

- Consum d'antibacterians i d'antimicòtics per a ús sistèmic (amb codi J01 i J02, segons la classificació ATC):
 - Expressat en nombre de formes farmacèutiques (vials, comprimits, càpsules, etc.) de cadascun dels antimicrobians utilitzats.
 - De forma global i separat per serveis mèdics, quirúrgics, UCI i No UCI (medicoquirúrgics), segons la classificació establerta.
- Estadades i altes hospitalàries: globals i separades per serveis mèdics, quirúrgics, UCI i No UCI (medicoquirúrgics) (*Annex 15.2.3.*).
- Altres indicadors d'activitat (*Annex 15.2.4.*).
- Característiques dels hospitals.

En l'*Annex 15.2.5.* s'adjunta una mostra de la fitxa que els hospitals havien d'emplenar anualment amb els indicadors d'activitat i les característiques bàsiques dels hospitals.

Figura 2. Tipus de dades recollides en l'estudi.



En aquest estudi descriptiu, longitudinal, observacional i retrospectiu, s'obtingueren dades anuals dels consums hospitalaris d'antibacterians i antimicòtics per a ús sistèmic, des de l'any 2008 al 2016.

10.3.2. Criteris d'inclusió i exclusió de les dades:

Des del CC-VINCat es van establir uns criteris d'inclusió i exclusió de les dades, per garantir una recollida homogènia dels consums dels antibacterians i antimicòtics, estades i altes hospitalàries, per a tots els anys i tots els hospitals.

- El **criteri general** es basava en tenir en compte només els serveis que generaven a la vegada consums i estades en els hospitals d'aguts.
- Varen ser **inclosos** les dades de tot l'hospital d'aguts, incloses les dels quiròfans (per tal que quedés registrat el consum de la profilaxi antibiòtica).
- Quedaren **exclusos** els serveis que no generaven estades (com els d'urgències, hospital de dia, dispensació ambulatoria i consultes externes) i aquells serveis en els que el consum d'antibiòtics era pràcticament inexistent (per exemple, psiquiatria). També s'excloueren els hospitals pediàtrics i els serveis de pediatria dels hospitals, degut a que en utilitzar les dosis diàries definides (DDD) com a unitat de mesura estandarditzada, no es podien incloure els pacients pediàtrics en l'estudi, ja que les DDD es refereixen sempre a adults.

La llista completa de serveis inclosos i exclusos estan descrits en les *Taules 2 i 3*. També es realitzà una classificació per serveis mèdics, quirúrgics i UCI (*Taules 4-6*) i es distribuí un esquema gràfic als hospitals representant el tipus de dades incloses a l'estudi (*Figura 3*).

Taula 2. Serveis hospitalaris inclosos.

GLOBAL	
Angiologia i cirurgia vascular	Malalties infeccioses
Aparell digestiu	Medicina intensiva
Cardiologia	Medicina interna
Cirurgia cardíaca	Nefrologia - hemodiàlisi
Cirurgia general i digestiva	Neurocirurgia
Cirurgia maxil·lofacial i oral	Neurologia
Cirurgia ortopèdica i traumatologia	Obstetrícia
Cirurgia plàstica i reparadora	Oftalmologia
Cirurgia toràcica	Oncologia
Cures intermèdies	Otorrinolaringologia
Curta estada mèdica	Pneumologia
Curta estada quirúrgic	Quiròfans (profilaxi antibiòtica) i quiròfan d'urgències
Curta estada urgències	Reanimació urgències
Dermatologia	Reumatologia
Endocrinologia i nutrició	Trasplantaments
Fisiopatologia respiratòria	Traumatologia sèptics
Ginecologia	Unitat coronària
Hematologia	Urologia
Hepatologia	

Taula 3. Serveis (o unitats) hospitalaris exclosos.

SERVEIS/UNITATS EXCLOSOS	
Al·lèrgologia	Ludopatia
Anestesiologia	Medicina nuclear
Anorèxia	Medicina preventiva
Broncoscòpia	Medicina reproductiva
Cirurgia major ambulatoria	Neurofisiologia
Clínica del dolor	Neuroradiologia
Consultes externes	Odontologia
Cures pal·liatives	Pediatria
Desintoxicació drogodependències	Proves funcionals respiratòries
Dietètica	Psiquiatria
Dispensació ambulatoria	Radiologia
Drogodependències	Radioteràpia
Electromedicina	Rehabilitació
Estudis respiratoris i del son	UFISS respiratòries
Farmaciola del personal	Unitat de cirurgia sense ingrés
Hospital de dia	Unitat de diagnòstic per la imatge
Hospitalització domiciliària	Urgències
Immunologia	Urodinàmica
Litotripsia	

Taula 4. Serveis (o unitats) classificats com a Serveis mèdics.

SERVEIS MÈDICS	
Aparell digestiu	Hepatologia
Cardiologia	Malalties infeccioses
Cures intermèdies	Medicina interna
Curta estada mèdica	Nefrologia - hemodiàlisi
Curta estada urgències	Neurologia
Dermatologia	Oncologia
Endocrinologia i nutrició	Pneumologia
Fisiopatologia respiratòria	Reumatologia
Hematologia	

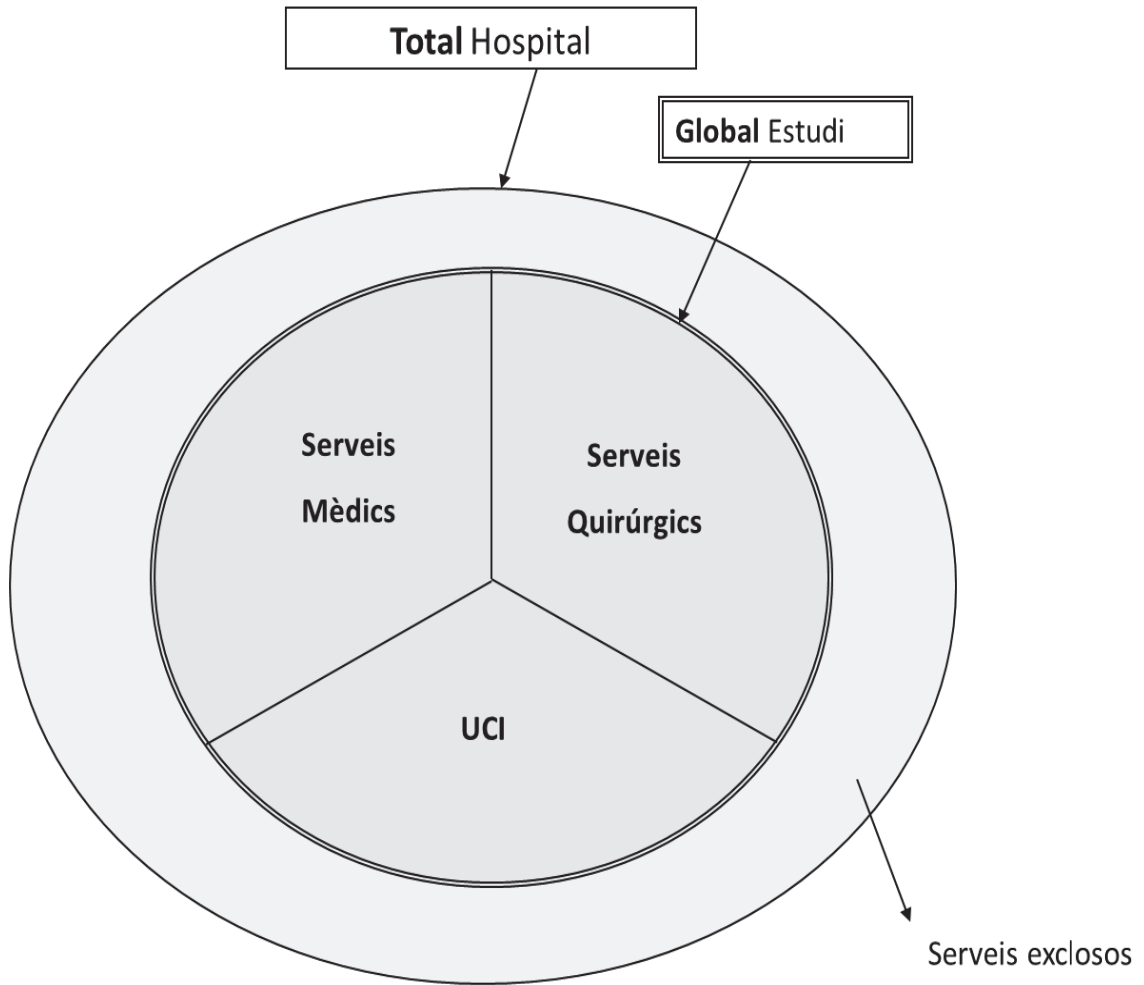
Taula 5. Serveis (o unitats) classificats com a Serveis quirúrgics.

SERVEIS QUIRÚRGICS	
Angiologia i cirurgia vascular	Neurocirurgia
Cirurgia cardíaca	Obstetrícia
Cirurgia general i digestiva	Oftalmologia
Cirurgia maxil·lofacial i oral	Otorrinolaringologia
Cirurgia ortopèdica i traumatologia	Quiròfans (profilaxi antibiòtica) i quiròfan d'urgències
Cirurgia plàstica i reparadora	Trasplantaments
Cirurgia toràcica	Traumatologia sèptics
Curta estada quirúrgic	Urologia
Ginecologia	

Taula 6. Serveis (o unitats) classificats com a UCI.

UCI	
Medicina intensiva	Unitat de coronàries
Reanimació urgències	

Figura 3. Esquema de la inclusió i exclusió de les dades i la seva estratificació per serveis hospitalaris.



10.3.3. Eines per a la recollida de les dades:

- **En una primera etapa, corresponent a l'interval dels anys 2008 al 2013:** cada centre participant va omplir uns fulls en format Excel® a on havia de fer constar els consums anuals d'antibacterians (separats per serveis mèdics, quirúrgics i UCI), les estades hospitalàries i altres indicadors d'activitat. Així mateix, se'ls va sol·licitar també un conjunt de dades generals de les característiques hospitalàries segons el full de registre específic.

Des del CC-VINCat es dissenyà un full de càlcul que permetia introduir les dades i automàticament generar uns informes en format taules i gràfics (*Annex 15.2.6.*). Tot i ser un bon sistema per a l'usuari, per la immediatesa dels resultats un cop introduïdes les dades, des del punt de vista del CC-VINCat era dificultós per emmagatzemar les dades dels diferents anys i de tots els hospitals d'una forma ordenada i fàcil de recuperar.

- **En una segona etapa, durant els anys 2014 al 2016:** aquesta recollida de dades es va informatitzar mitjançant unes bases de dades (anomenades RAV) que es dissenyaren conjuntament amb els sistemes informàtics del CatSalut. Aquest programa permetia als centres introduir les dades, descarregar-les i obtenir-les calculades en DDD/100 estades i en DDD/100 altes a nivell del medicament (9 ATC).

A partir d'aquestes dades primàries, des del CC-VINCat es dissenyà i s'elaborà un programa en Access® per poder calcular totes les dades de consum de tots els anys i per a tots els hospitals (a tots els nivells: des de medicament (9 ATC) fins al nivell més agregat possible (3 ATC) i posteriorment s'enviaren als hospitals en format Excel®.

10.4. Metodologia emprada

Pel monitoratge del consum d'antimicrobians s'utilitzà la **metodologia del sistema ATC/DDD**, recomanada per mesurar el consum d'antimicrobians i poder fer posteriors comparacions. Fou desenvolupada pel "*Drug Utilization Research Group*" i el "*Nordic Council of Medicines*", i s'actualitza periòdicament pel "*WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology*". El propòsit d'aquest sistema és servir com eina d'investigació en l'ús i consum de fàrmacs, essent una mesura de comparació entre hospitals, regions i països (16,17).

- La **classificació ATC** és un sistema de classificació internacional dels fàrmacs utilitzats en els estudis de consum. Els classifica en diferents grups segons l'òrgan o sistema sobre el que actuen i segons les seves propietats químiques, farmacològiques i terapèutiques.

Els codis ATC dels antibacterians i antimicòtics per a ús sistèmic comencen sempre per J01 i J02, respectivament (*Annex 15.2.7.*).

- La **dosi diària definida o DDD** és la dosi mitjana habitual de manteniment diària d'un fàrmac utilitzat per la seva principal indicació en adults. És una unitat tècnica de mesura que no reflexa necessàriament la dosi recomanada o prescrita.

En el cas de que un antibiòtic o antimicòtic no tingués fixada una DDD, aquesta va ser definida temporalment pel CC-VINCat i es va fer constar com a tal.

Excepcionalment i seguint la recomanació de l'OMS, es va adaptar la DDD de l'amfotericina B liposòmica i de l'amfotericina B complex lipídic a la dosi d'un pacient de 70 kg (0.28 g i 0.35 g, respectivament), degut a les grans diferències amb la DDD establerta oficialment, referida a l'amfotericina B desoxicolat (0,035 g).

10.5. Càlculs

Des del CC-VINCat es calcularen els consums d'antibacterians en **DDD/100 estades** i en **DDD/100 altes**, utilitzant la metodologia del sistema ATC/DDD, per a:

- cadascun dels hospitals de Catalunya,
- per als tres grups d'hospitals (I, II i III, estratificats segons la mida i les característiques hospitalàries) i
- pel total d'hospitals participants.

Cal tenir en consideració que els consum dels antimicòtics es calcularen només en DDD/100 estades.

D'altra banda, també els consums s'analitzaren de forma:

- global,
- per serveis mèdics, serveis quirúrgics, unitats de cures intensives (UCI)
- i serveis medicoquirúrgics (No UCI).

Les fórmules utilitzades pel càlcul de les **DDD/100 estades** i les **DDD/100 altes** són les següents:

$$\text{DDD/100 estades} = \frac{\text{consum}^*}{\text{DDD}} \times \frac{100}{\text{estades}}$$

$$\text{DDD/100 altes} = \frac{\text{consum}^*}{\text{DDD}} \times \frac{100}{\text{altes}}$$

**Expressat en les mateixes unitats que la DDD (grams)*

10.5.1. Consideracions aplicades als càlculs:

- La mitjana ponderada del consum d'antibacterians segons el grup hospitalari va ser calculat mitjançant la suma del consum de tots els hospitals de cada grup, expressat en DDD, i dividit per la suma de les estades o les altes.
- Els ingressos i les altes hospitalàries van ser considerats com un únic dia.
- Les tendències del consum global d'antibacterians i d'antimicòtics i dels principals grups d'antibacterians van ser calculades per a cada període sencer, considerant el nombre total d'hospitals i els tres grups hospitalaris de forma separada.
- Les DDD/100 estades i les DDD/100 altes es calcularen utilitzant les DDD de 2016 (*Annex 15.2.8.*).

10.6. Anàlisi de la qualitat de les dades

Anualment, després que els Serveis de Farmàcia de cada hospital enviaven les dades amb el format i la metodologia sol·licitades, el CC-VINCat procedia a realitzar una revisió exhaustiva (tant dels consums com dels indicadors d'activitat hospitalaris anuals, principalment estades i altes) per garantir-ne la qualitat de les dades de cada hospital, en el sentit que s'ajustessin a la metodologia i als criteris establerts en el Manual del Programa VINCat. Les dades ja calculades en DDD/100 estades i en DDD/100 altes, també facilitaven la detecció de possibles errors en les dades d'origen. Així mateix, es procedia a localitzar possibles errors de transcripció de les dades.

De forma esquemàtica, les fases i la metodologia aplicades per a l'anàlisi de la qualitat de les dades foren les següents:

- **1^a Fase:** validació de les tasques realitzades des dels Serveis de Farmàcia de cada hospital, tals com l'obtenció i l'enviament de les dades.
- **2^a Fase:** validació de les tasques realitzades des del CC-VINCat. Aquestes són: càlculs del consum per hospital i càlculs del consum agregats (per grups d'hospitals i pel total dels hospitals).

La metodologia aplicada s'explica de forma exhaustiva en l'*Annex 15.2.9.* en el Manual de validació de les dades, versió 2016.

10.7. Retorn als hospitals: informes i reunions

Una vegada rebudes i revisades totes les dades de tots els hospitals participants, es procedia de forma anual a realitzar tres **informes amb les dades resultants**, un de resumit per cada hospital (en format taules i gràfics), un altre, més detallat, amb les dades agregades de tots els hospitals i també pels 3 grups hospitalaris (en format taules i gràfics) i finalment, un informe complet tipus Word®.

El primer dels informes que s'enviava, en format de taules i gràfiques, es calculava i s'analitzaven els consums anuals de cada hospital, tant a nivell global com per serveis medicoquirúrgics, serveis mèdics, serveis quirúrgics i l'UCI.

Les dades s'estructuraren en vuit documents, segons el format en que es representaven i les unitats de mesura:

- Format de taules o gràfics
- Dades calculades en DDD/100 estades o en DDD/100 altes
- Dades comparatives d'estades, altes i DDD. Aquest document es presenta en l'*Annex 15.2.10*.
- Dades comparatives entre l'hospital i les dades agregades del grup d'hospitals del qual en forma part
- Dades comparatives entre els indicadors d'activitat hospitalaris

Un cop a l'any, normalment a finals o principis d'any, es realitzava una **reunió anual amb els farmacèutics**, a la Sala d'actes del Departament de Salut amb tots els farmacèutics representants de cada centre hospitalari amb l'objectiu d'informar de les principals novetats de cara l'any vinent, comentar els resultats dels informes realitzats i fomentar l'exposició de dubtes, propostes de millora i generació debats crítics i constructius.

10.8. Criteris generals de participació i d'inclusió de les dades.

- Hospitals no convidats a participar:

- Hospital Sant Joan de Déu d'Esplugues
- Hospital Maternoinfantil de la Vall d'Hebron

No es va sol·licitar la participació dels hospitals pediàtrics. Les DDD amb les que es calculen els consums es refereixen a adults i no a població pediàtrica.

- Hospitals participants no inclosos a l'estudi:

- Hospitals participants durant el 2007: es considerà un any de prova o entrenament.
- Hospitals de nova incorporació en els darrers anys de l'estudi. Això succeí en hospitals del Grup III i en hospitals oncològics (que participaren els dos últims anys).

- Hospitals participants amb dades no incloses a l'estudi:

- Dades d'algun any que, un cop feta la validació de les dades per part del CC-VINCat, es va detectar la utilització d'una metodologia no estandarditzada o bé, que no va ser possible garantir-ne l'aplicació dels criteris d'inclusió o exclusió.

10.9. Disseminació de les dades.

Tal i com es mostra en la *Figura 4*, des del CC-VINCat es feia difusió de les dades obtingudes, primerament als hospitals (incloent els Serveis de Farmàcia, que ho distribuïen als Equips del control de la infecció) i, per altra banda, es divulgava la informació, de forma més o menys agregada, segons si es tractava de la pàgina web del VINCat, el Pla de Salut, la Central de Resultats o en diferents publicacions (48,54–56).

Figura 4. Esquema dels principals receptors de la disseminació de les dades.



10.10. Mètodes estadístics

Les dades de consum d'antimicrobians es calcularen en DDD, DDD/100 estades i en DDD/100 altes. Per cadascun dels anys es calculà la mitjana ponderada, agregant les dades de consum d'antimicrobians dels hospitals en cada grup (any i tipus d'hospital).

La comparació de DDD, estades, altes i estades mitjanes entre 2008 i 2016, es dugué a terme amb la prova no paramètrica de signe del rang de Wilcoxon.

Les tendències de consum d'antibacterians al llarg dels anys i les diferències entre els grups hospitalaris s'avaluaren amb un model lineal mixt, utilitzant les dades de consum de cada hospital com a cofactor i l'any com a covariància en tots els anàlisis. Es testeja si el coeficient de regressió lineal mixt és significativament diferent de zero. Aquesta mateixa metodologia s'utilitzà per analitzar les dades corresponents a l'article publicat amb les tendències en el consum d'antibacterians actius enfront el SARM, càrrega de SARM i costos.

Valors de P menors a 0.05 es consideraren estadísticament significatius. Per a tots els anàlisis estadístics s'utilitzà el programa estadístic SPSS 18.0 (IBM Corp.).

10.11. Aspectes ètics

Els estudis realitzats per a dur a terme aquesta tesi doctoral no requeriren de l'aprovació per part del Comitè d'ètica, degut a que en cap moment es recolliren dades a nivell de pacients, sinó dades agregades de consum d'antimicrobians d'hospitals. D'altra banda, en ser un estudi en que no es detalla el consum o les dades personals dels pacients, no fou necessari obtenir el consentiment informat de tots aquells que foren hospitalitzats i sota tractament antimicrobià a Catalunya durant el període d'estudi.

Els 66 hospitals participants prestaren la seva col·laboració de forma voluntària amb el Programa VINCat, amb el compromís que es respectaria la confidencialitat de les dades pròpies de cada hospital i només es mostrarien públicament les dades agregades dels grups d'hospitals.

RESULTATS

11. RESULTATS

11.1. Resultats corresponents a l'objectiu general: posar en marxa i consolidar un sistema estable de monitoratge estandarditzat del consum d'antimicrobians als hospitals d'aguts de Catalunya.

11.1.1. Xifres de participació

Del total d'hospitals catalans no pediàtrics varen participar:

- Any d'inici de l'estudi (2008): 45 hospitals, dels quals, 42 públics i concertats (63 % dels hospitals de la XHUP no pediàtrics) i 3 de privats.
- Any de finalització de l'estudi (2016): 66 hospitals, dels quals, 60 públics i concertats (91 % dels hospitals de la XHUP no pediàtrics) i 6 de privats.

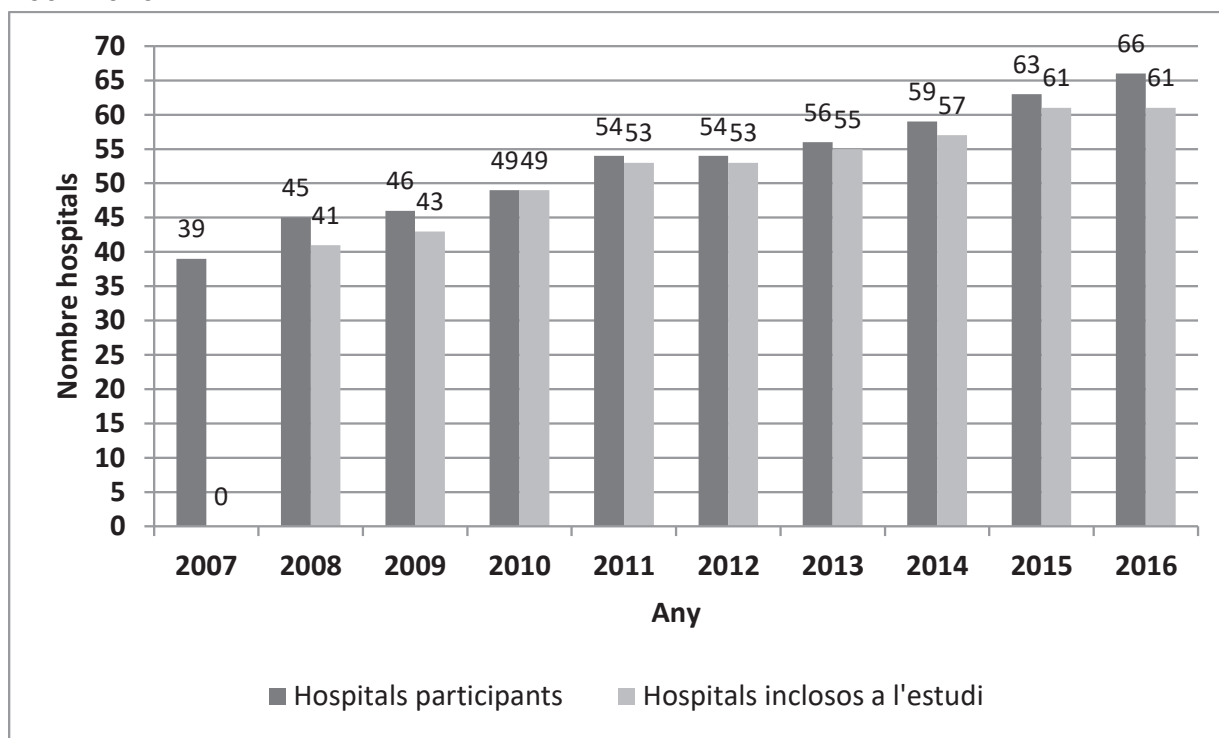
La llista detallada dels hospitals que van participar durant aquest període, es troba inclosa en l'*Annex 15.2.1.*, estratificat per grups d'hospitals. Durant el 2015 i 2016 s'inclou un quart grup (anomenat Grup IV), corresponent als hospitals monogràfics oncològics que van adherir-se.

Durant els 9 anys de seguiment de l'estudi (2008-2016), la **participació** total d'hospitals va augmentar un 46.66 %, dels quals, un 28.57 % correspongueren als hospitals del Grup I, un 30.77 % als del Grup II i un 48.00 % als del Grup III.

A partir dels hospitals **participants**, se seleccionaren els hospitals que finalment van ser **inclosos** en l'estudi.

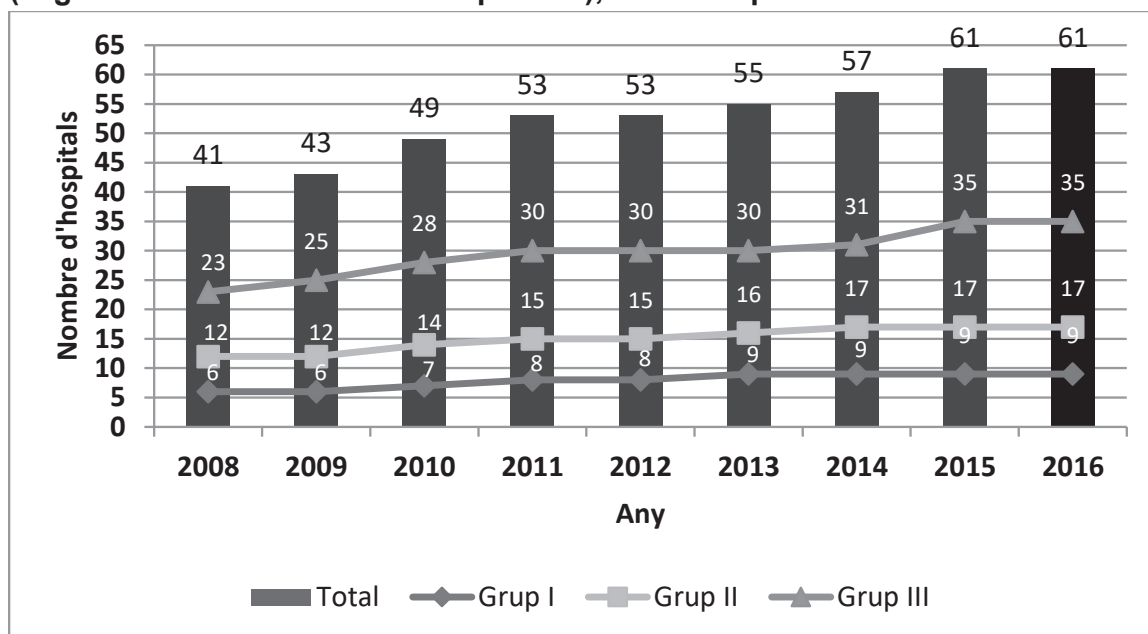
En el *Gràfic 1* i en l'*Annex 15.2.11.*, es mostren els hospitals participants versus els hospitals inclosos en l'estudi, en general i també especificat per grups hospitalaris.

Gràfic 1. Hospitals participants versus hospitals inclosos en l'estudi, durant el període 2007-2016.



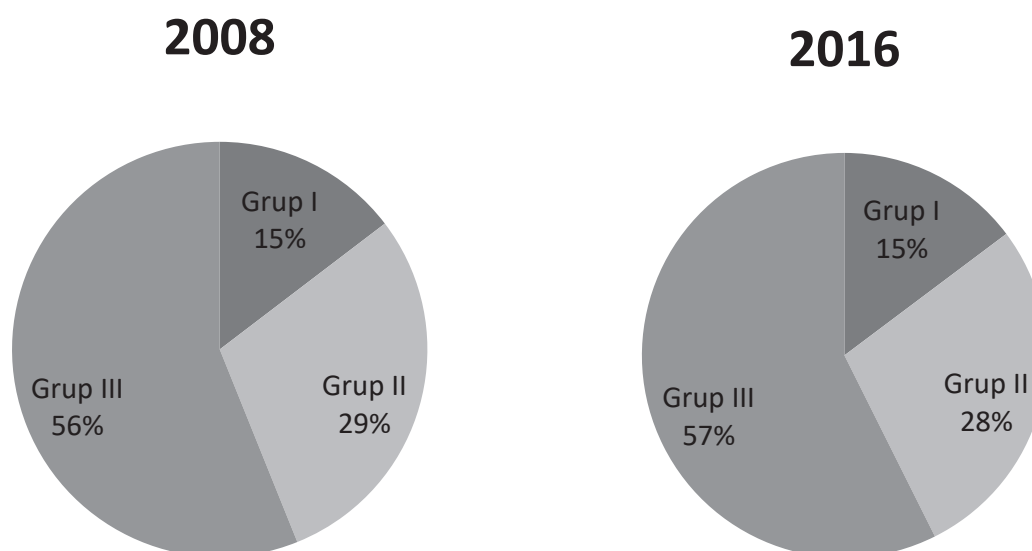
Pel que fa als hospitals finalment **inclosos** en l'estudi durant el període 2008-2016, el seu nombre va augmentar un 48.78 % en el total d'hospitals, un 50.00 % en els del Grup I, un 41.67 % en els del Grup II i un 52.17 % en els del Grup III (*Gràfic 2*).

Gràfic 2. Nombre d'hospitals inclosos en l'estudi: totals i estratificats per grups (segons el nombre de llits i complexitat), durant el període 2008-2016.



Segons les dades mostrades en el *Gràfic 3*, el percentatge de participació per grups hospitalaris no ha variat pràcticament entre el primer i el darrer any de l'estudi: 15 %, en el Grup I en ambdós anys (2008 i 2016); 29 % i 28 %, en el Grup II; 56 % i 57 %, en el Grup III.

Gràfic 3. Percentatge d'hospitals inclosos segons el Grup hospitalari en l'any 2008 i 2016



11.1.2. Plenaris, reunions i sessions de formació

Anualment es va realitzar un **plenari** amb els **representants del VINC**at de cada hospital, a on es presentaven els principals resultats i objectius.

També un cop a l'any, es realitzà una **reunió** específica amb els **responsables dels Serveis de Farmàcia** de cada hospital participant encarregats del monitoratge del consum hospitalari d'antimicrobians (*Annex 15.2.12.*).

Els principals objectius d'aquestes reunions foren exposar un resum de l'estat de situació, mostrar els principals resultats, proposar objectius de futur i també, ser un punt de contacte presencial per resoldre dubtes i estar oberts a punts de millora i propostes per part dels hospitals, per tal de ser valorades i si es considerava convenient, ser acceptades pel programa VINCat i implantades en el conjunt dels hospitals.

Durant els nou anys que engloba el present treball, es van realitzar un total de nou plenaris anuals amb els representants VINCat de cada hospital i un mes després d'aquestes, nou reunions anuals amb els responsables dels Serveis de Farmàcia hospitalaris.

Les **sessions de formació específiques** dirigides a personal farmacèutic, estan descrites (any, nombre de sessions i títol) en la *Taula 7*. Els continguts de les sessions es van estratificar en diversos mòduls, segons el grau de coneixement que es volia assolir (inicial, intermedi o avançat).

Taula 7. Calendari de sessions de formació específiques.

Any	Nombre de sessions per any	Títol sessions
2008	3	• Monitoratge estandarditzat del consum hospitalari d'antimicrobians
2009	2	• Monitoratge estandarditzat del consum hospitalari d'antimicrobians
2010	1	• Monitoratge estandarditzat del consum hospitalari d'antimicrobians
2011	3	• Monitoratge estandarditzat del consum hospitalari d'antimicrobians
2012	3	• Com interpretar les tendències de consum • Com calcular els DOT

2013	2	<ul style="list-style-type: none"> • Com interpretar les tendències de consum • Com calcular els DOT
2014	2	<ul style="list-style-type: none"> • Com interpretar les tendències de consum • Estudi DOT
2015	2	<ul style="list-style-type: none"> • Com interpretar les tendències de consum • Estudi DOT • Resolució de casos
2016*	0	-
2017	1	<ul style="list-style-type: none"> • Programa VINCAt • Monitoratge estandarditzat del consum hospitalari d'antimicrobians • Anàlisi crítica de les tendències de consum

*L'any 2016, per baixa maternal, no es va poder realitzar cap sessió de formació.

11.1.3. Consultes al Centre coordinador del VINCcat

El CC-VINCcat va gestionar i donar resposta a múltiples consultes i/o incidències. En la *Taula 8* es descriuen les principals característiques de les consultes rebudes.

Taula 8. Característiques de les consultes rebudes al CC-VINCcat.

<p>Tipus de comunicació</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estructurada i proactiva: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pàgina web del VINCcat ○ Visites als hospitals ○ Sessions de formació i tallers • Directa i reactiva: <ul style="list-style-type: none"> ○ E-mail ○ Telèfon ○ Presencial
<p>Temàtica de la consulta</p>	<ul style="list-style-type: none"> • General: <ul style="list-style-type: none"> ○ Programa VINCcat ○ Monitoratge estandarditzat antimicrobians • Gestió: <ul style="list-style-type: none"> ○ Calendari d'activitats: reunions, sessions formatives, etc. ○ Termini d'enviament de dades, de recepció d'informes, de validació de les dades, etc. • Informàtiques o tècniques: <ul style="list-style-type: none"> ○ Portal d'aplicacions: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Activació accés ▪ Pèrdua o oblit de nom usuari o clau accés ▪ Bloqueig accés ▪ Configuració clau accés ○ Bases de dades: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Introducció de dades ▪ Consulta de dades ▪ Rectificació de dades ▪ Extracció de dades • Criteris inclusió i exclusió de consums, estades i altes • Criteris de separació de serveis mèdics, quirúrgics i UCI • Criteris d'altres indicadors hospitalaris • DDD • Càlcul DDD/100 estades i DDD/100 altes • Anàlisi de les tendències de consum individualitzades per l'hospital

Canals de consulta	<ul style="list-style-type: none"> • E-mail: directament o a través de la pàgina web • Telefònica • Presencial: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sessions de formació ○ Plenari ○ Reunions ○ Visites del CC-VINCat als hospitals ○ Visites dels hospitals al CC-VINCat
Emissors	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitals: <ul style="list-style-type: none"> ○ Personal del Servei de Farmàcia ○ Personal mèdic, d'infermeria, administració, d'arxiu o d'informàtica • Serveis informàtics CatSalut • Comitè Tècnic VINCat
Receptors	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacèutica especialitzada • Segons el tema, es redirigí o contrastà la consulta a: <ul style="list-style-type: none"> ○ Director del VINCat ○ Comitè Tècnic VINCat ○ Serveis informàtics CatSalut

11.1.4. Informes

Per tal d'informar i compartir les dades, cada any es lliuraren tres tipus d'informes (amb més o menys nivell d'agregació de les dades) dirigits a diferents àmbits o destinataris: Serveis de Farmàcia, referents VINCat dels hospitals, Comitè Tècnic del VINCat i en obert (web VINCat) (*Taula 9*).

Taula 9. *Àmbits de publicació dels resultats anuals.*

TIPUS D'INFORMES	TIPUS DE DADES		
	Dades AGREGADES d'hospitals INCLOSOS a l'estudi		Dades INDIVIDUALS d'hospitals PARTICIPANTS a l'estudi
	<i>Tots els hospitals</i>	<i>Grup I, II i III</i>	
<i>Taules i gràfics</i>	Serveis de Farmàcia Referents dels hospitals		Serveis de Farmàcia
<i>Informe resum</i>	Serveis de Farmàcia Referents dels hospitals Comitè Tècnic Web VINCat		--
<i>Informe complet</i>	Serveis de Farmàcia Referents dels hospitals Comitè Tècnic		--

Els continguts inclosos en cadascun dels informes enviats anualment:

- **Taules i gràfics:** informació molt detallada i expressada en DDD/100 estades i en DDD/100 altes.

- **Informe resum:** document amb un resum de l'informe complert. Es mostren les principals dades del darrer any i de l'evolutiu dels anys de l'estudi. Té una extensió aproximada de 10 pàgines.
- **Informe complet:** document detallat amb una extensió aproximada d'unes 100 pàgines (48). S'envia a tots els hospitals participants i al Comitè tècnic del Programa VINCat.

11.1.5. Publicacions a revistes especialitzades i comunicacions a congressos

Paral·lelament a la realització d'informes, es dugueren a terme diverses publicacions en revistes científiques especialitzades (*Annexos 15.1. i 15.2.57-60*) i es presentaren algunes dades agregades en congressos d'àmbit europeu i català, amb l'objectiu de donar a conèixer l'estudi i els principals resultats de les dades obtingudes mitjançant el Programa VINCat, fent constar la participació de cadascú dels hospitals i afavorint la consolidació del monitoratge del consum hospitalari d'antimicrobians.

11.2. Resultats corresponents a l'objectiu específic: conèixer i analitzar el consum anual de cada hospital, a nivell global i per àrees d'hospitalització, de les diferents famílies i grups d'antimicrobians.

Les dades individuals de cada hospital s'enviaren anualment a cada centre en format de taules i gràfics.

En aquests informes es mostraren les dades de consum dels 9 anys de l'estudi. Per exemple, en el darrer any (2016) es descrigueren les dades de cadascun dels anys compresos entre 2008 i 2016, ambdós inclosos.

Per últim, es feia arribar un extens informe, comú per a tots els hospitals, amb les dades agregades.

11.3. Resultats corresponents a l'objectiu específic: conèixer i analitzar les dades de consum agregades i les tendències temporals d'aquests consums, ajustades per diferents denominadors

Les dades de consum agregades de tots els hospitals inclosos a l'estudi i també separades segons el grup hospitalari es calcularen i s'analitzaren anualment però també de forma longitudinal al llarg dels 9 anys per tal d'estudiar les tendències temporals. Paral·lelament, es determinaren els principals indicadors d'activitat i les característiques dels hospitals inclosos a l'estudi.

11.3.1. Indicadors d'activitat i descripció de les característiques dels hospitals inclosos a l'estudi.

Durant els 9 anys analitzats, la mitjana del nombre de DDD i la de les altes hospitalàries del total dels hospitals, es van mantenir estables. D'altra banda, la mitjana del nombre d'estades totals i de les estades mitjanes hospitalàries varen disminuir de forma estadísticament significativa (-9.63 % i -8.19 %, respectivament), principalment pels hospitals del Grup II i III (*Taula 10*).

Taula 10. Mitjanes de DDD, estades, altes i estades mitjanes en 2008 i 2016 dels hospitals inclosos a l'estudi.

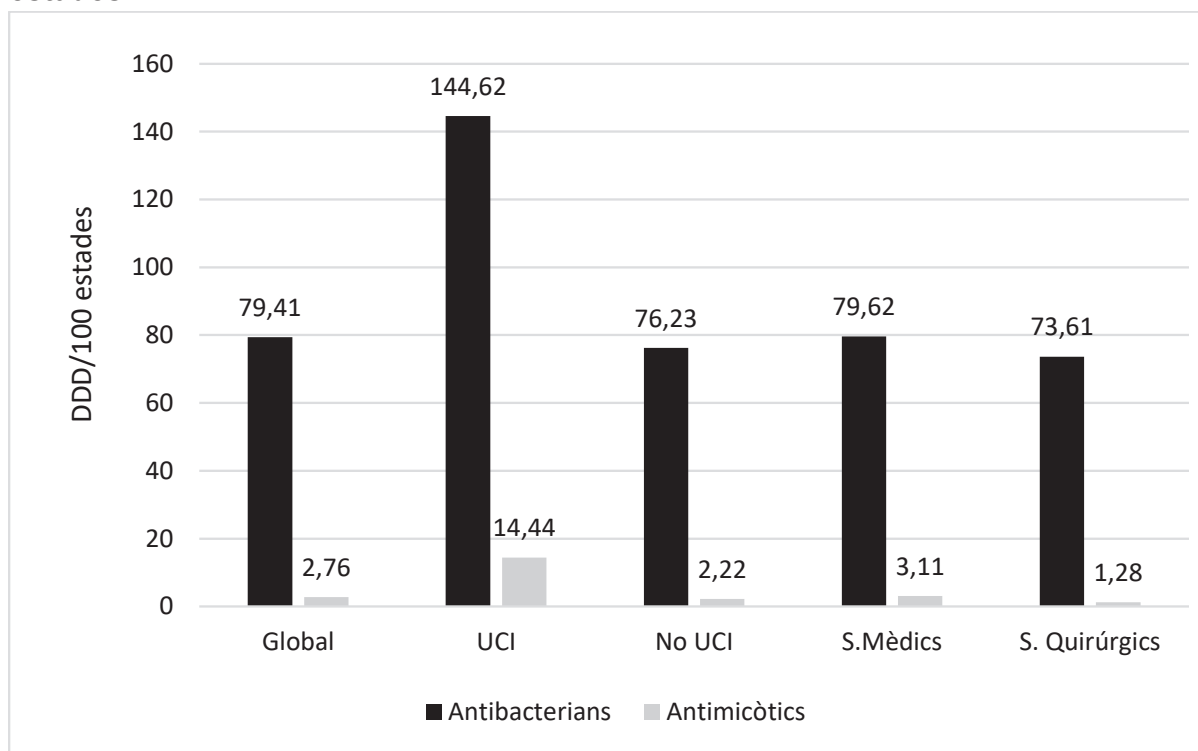
Mitjanes	Any		%	P valor
	2008	2016		
Total				
DDD	47,512	47,329	-0.39	0.354
Estades	63,525	57,405	-9.63	0.003
Altes	10,297	10,346	0.48	0.819
Estada mitjana	5.74	5.27	-8.19	0.001
Grup I (> 500 llits)				
DDD	141,580	143,883	1.63	0.173
Estades	171,232	157,775	-7.86	0.753
Altes	22,842	23,777	4.09	0.345
Estada mitjana	7.50	6.63	-11.6	0.116
Grup II (200-500 llits)				
DDD	56,944	56,655	-0.51	0.695
Estades	80,687	72,830	-9.74	0.023
Altes	14,130	13,546	-4.13	0.583
Estada mitjana	5.71	5.40	-5.43	0.028

Grup III (< 200 llits)				
DDD	18,051	17,971	-0.44	0.605
Estades	26,475	24,103	-8.96	0.012
Altes	5,024	5,339	6.27	0.372
Estada mitjana	5.30	4.86	-8.30	0.022

En els *Annexos 15.2.13. al 15.2.19.* es detallen o mostren dades complementaries, indicadors d'activitat i la distribució de diverses característiques hospitalàries segons el grup hospitalari.

11.3.2. Dades de consum agregades

Gràfic 4. Distribució del consum d'antibacterians (J01) i d'antimicòtics (J02) per a ús sistèmic segons el servei hospitalari (mitjana de 2008 a 2016), expressat en DDD/100 estades.

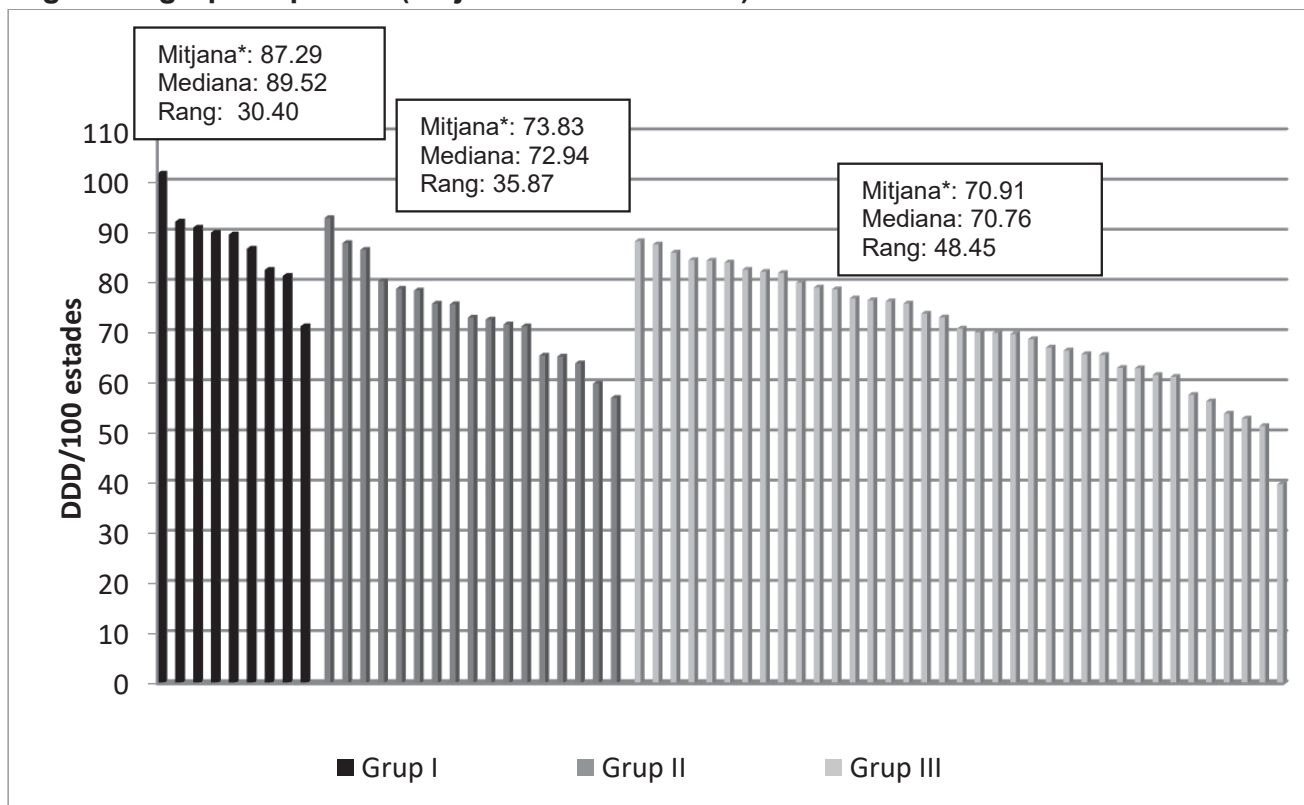


11.3.2.1 Antibacterians per a ús sistèmic (J01)

Taula 11. Distribució del consum d'antibacterians per a ús sistèmic segons el grup i servei hospitalari (mitjana de 2008 a 2016) i calculat en DDD/100 estades.

		GLOBAL	SERVEI			
			UCI	Medicoquirúrgics	Mèdics	Quirúrgics
TOTAL		82.45	144.89	79.16	82.45	77.85
GRUP	Grup I	91.19	158.93	85.87	84.21	87.64
	Grup II	77.79	117.69	75.71	81.95	70.45
	Grup III	74.56	165.78	73.44	80.12	69.03

Gràfic 5. Distribució del consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic, estratificat segons el grup hospitalari (mitjana de 2008 a 2016) i calculat en DDD/100 estades.



*Mitjana no ponderada

Distribució del consum per agrupacions d'antibacterians per a ús sistèmic (J01)

Taula 12. Distribució del consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (mitjana de 2008 a 2016), estratificat segons el grup hospitalari i calculat en DDD/100 estades.

	Grup I	Grup II	Grup III	TOTAL
Penicil·lines	35.85	30.34	28.98	32.24
Cefalosporines	13.54	13.25	14.21	13.59
Quinolones	11.94	12.21	14.61	12.67
Altres antibacterians*	9.76	5.58	4.36	7.00
• Vancomicina	2.12	1.01	0.86	1.43
• Teicoplanina	1.11	0.24	0.26	0.60
• Linezolid	0.84	0.76	0.36	0.70
• Daptomicina	1.26	0.62	0.17	0.78
Carbapenems	6.95	4.09	3.42	5.09
Macròlids, lincosamides i estreptogramines	4.08	4.49	3.42	4.08
Aminoglicòsids	2.36	2.56	2.81	2.50
Sulfonamides i trimetoprim	2.26	1.23	0.96	1.62
Tetraciclines	0.53	0.40	0.29	0.43
Monobactams	0.29	0.09	0.14	0.18
Altres cefalosporines i penems	0.05	0.02	0.00	0.02
Amfenicols	0.02	0.00	0.00	0.00

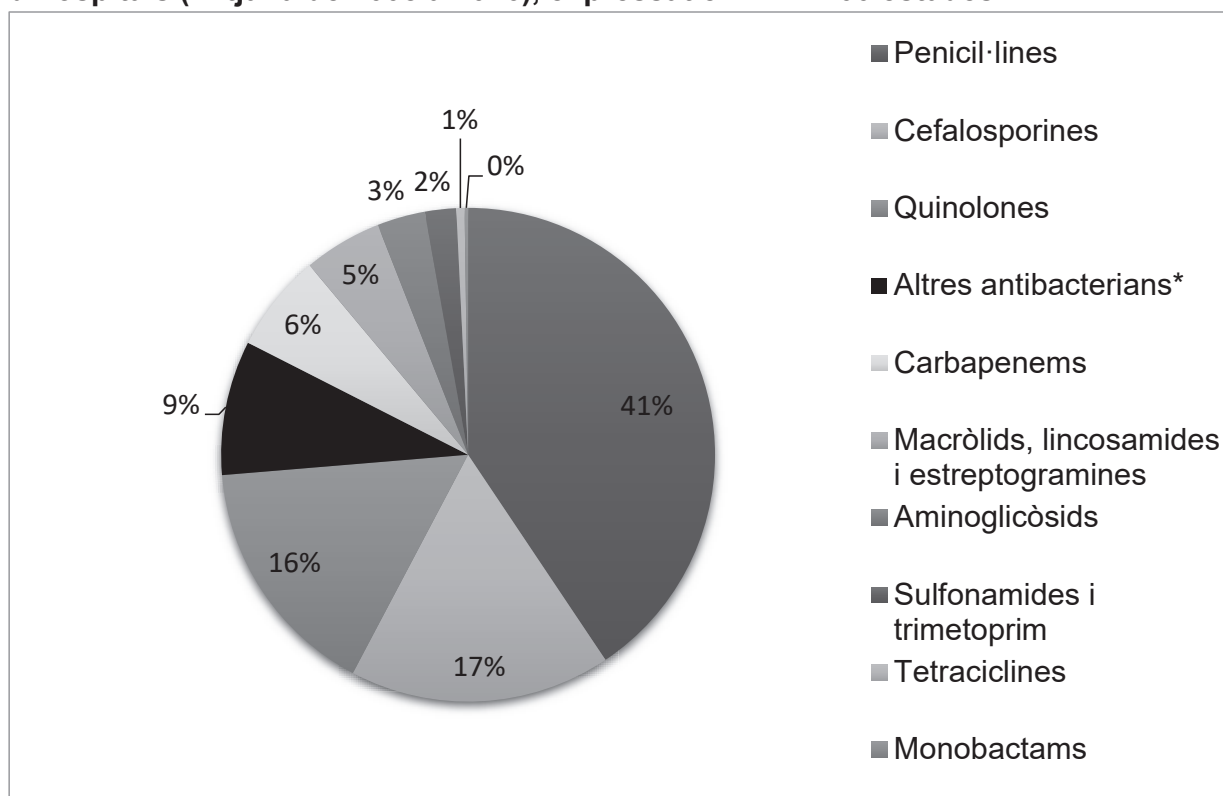
*El grup "Altres antibacterians" inclou: vancomicina, teicoplanina, colistina, metronidazole, nitrofurantoïna, fosfomicina, linezolid i daptomicina.

Taula 13. Distribució del consum en UCI d'antibacterians per a ús sistèmic (mitjana de 2008 a 2016), estratificat segons el grup hospitalari i calculat en DDD/100 estades.

	Grup I	Grup II	Grup III	TOTAL
Penicil·lines	49.95	37.07	28.72	43.90
Cefalosporines	23.51	21.72	27.24	23.08
Quinolones	14.54	12.49	22.31	14.28
Altres antibacterians*	25.32	18.08	18.27	22.30
• Vancomicina	4.77	2.94	3.08	4.00
• Teicoplanina	3.18	0.55	0.99	2.11
• Linezolid	3.59	4.84	3.48	4.04
• Daptomicina	3.53	2.62	1.64	3.09
Carbapenems	22.59	16.06	19.35	20.06
Macròlids, lincosamides i estreptogramines	8.81	7.61	6.09	8.20
Aminoglicòsids	5.52	5.37	7.88	6.30
Sulfonamides i trimetoprim	6.71	3.04	2.60	4.43
Tetraciclines	1.77	1.38	0.27	1.54
Monobactams	0.72	0.25	0.30	0.52
Altres cefalosporines i penems	0.14	0.06	0.00	0.09
Amfenicols	0.00	0.02	0.00	0.00

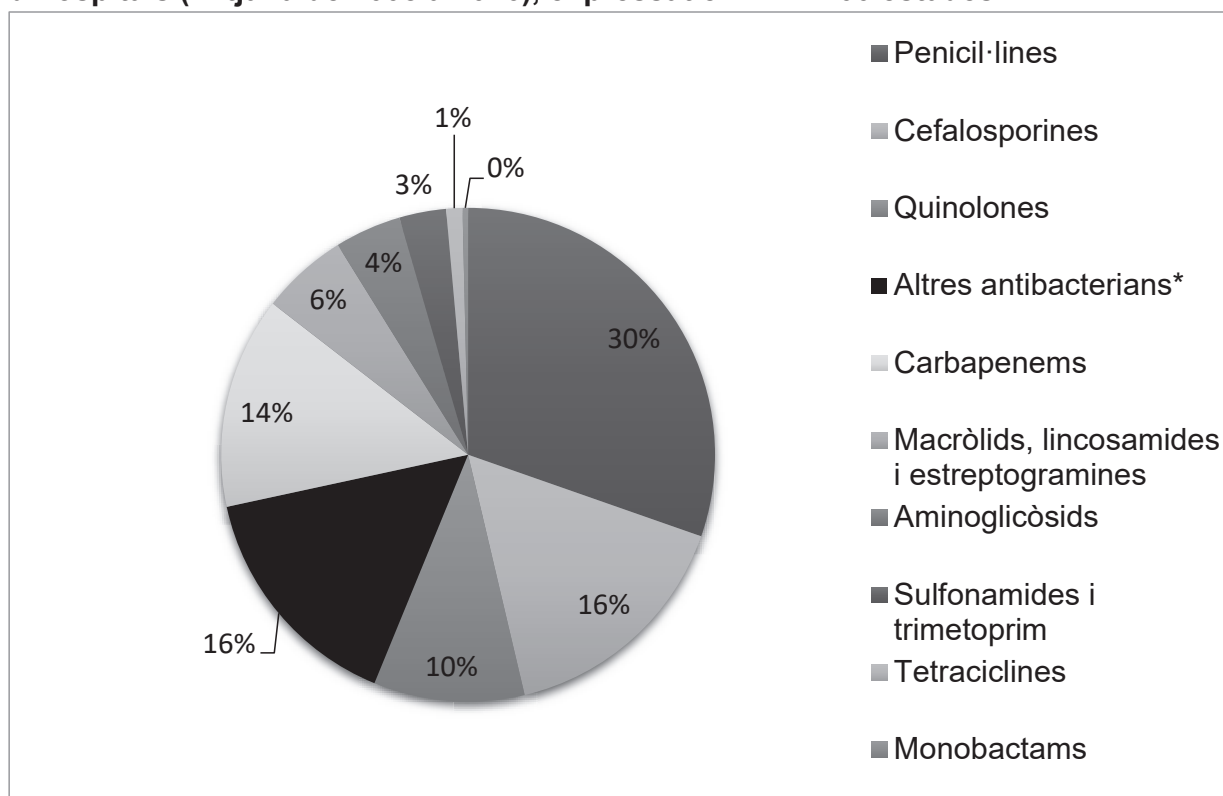
*El grup "Altres antibacterians" inclou: vancomicina, teicoplanina, colistina, metronidazole, nitrofurantoïna, fosfomicina, linezolid i daptomicina.

Gràfic 6. Distribució del consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic en el total d'hospitals (mitjana de 2008 a 2016), expressat en DDD/100 estades.



*El grup "Altres antibacterians" inclou: vancomicina, teicoplanina, colistina, metronidazole, nitrofurantoina, fosfomicina, linezolid i daptomicina.

Gràfic 7. Distribució del consum en UCI d'antibacterians per a ús sistèmic en el total d'hospitals (mitjana de 2008 a 2016), expressat en DDD/100 estades.



*El grup "Altres antibacterians" inclou: vancomicina, teicoplanina, colistina, metronidazole, nitrofurantoina, fosfomicina, linezolid i daptomicina.

En els *Annexos 15.2.20.* i *15.2.21.* es mostren les dades corresponents als Serveis medicoquirúrgics, mèdics i quirúrgics.

Les dades de consum a nivell dels subgrups farmacològics següents es detallen en els *Annexos 15.2.22. al 15.2.29.:*

- Penicil·lines
- Cefalosporines
- Quinolones
- Carbapenems
- Macròlids, lincosamides i estreptogramines
- Antibiòtics antipseudomones
- Antibiòtics actius enfront el SARM

Distribució del consum segons la via d'administració

Taula 14. Distribució del consum d'antibacterians per a ús sistèmic segons la via d'administració (mitjana de 2008 a 2016), estratificat pel grup hospitalari i calculat en DDD/100 estades.

Grup	Global	
	OR	PAR
Grup I	29.12	58.47
Grup II	27.00	47.24
Grup III	27.30	45.90
Total	27.92	51.49

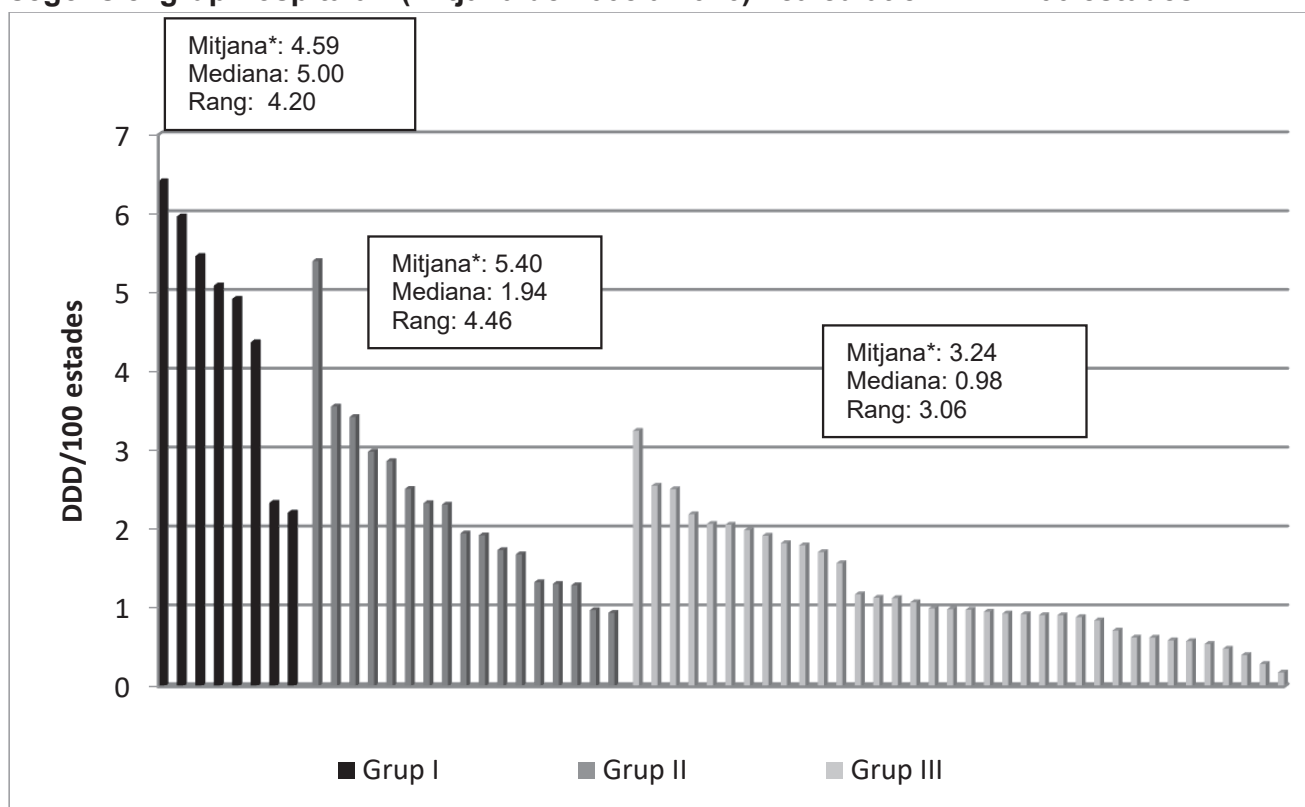
La distribució del consum segons la via d'administració per serveis (UCI, medicoquirúrgics, mèdics i quirúrgics) està descrita en l'Annex 15.2.30.

11.3.2.2 Antimicòtics per a ús sistèmic (J02)

Taula 15. Distribució del consum d'antimicòtics per a ús sistèmic segons el grup i servei hospitalari (mitjana de 2008 a 2016) i calculat en DDD/100 estades.

		GLOBAL	SERVEI			
			UCI	Medicoquirúrgics	Mèdics	Quirúrgics
TOTAL		2.76	14.44	2.22	3.11	1.28
GRUP	Grup I	4.29	14.39	3.61	4.96	2.00
	Grup II	2.28	14.43	1.69	2.33	0.94
	Grup III	1.36	15.02	1.16	1.49	0.62

Gràfic 8. Distribució del consum Global d'antimicòtics per a ús sistèmic, estratificat segons el grup hospitalari (mitjana de 2008 a 2016) i calculat en DDD/100 estades.



*Mitjana no ponderada

Taula 16. Distribució del consum Global d'antimicòtics (mitjana de 2008 a 2016), estratificat segons el grup hospitalari i calculat en DDD/100 estades.

	Grup I	Grup II	Grup III	TOTAL
Fluconazole	2.83	1.68	1.10	1.93
Voriconazole	0.34	0.19	0.11	0.22
Itraconazole	0.26	0.10	0.08	0.15
Posaconazole	0.23	0.05	0.01	0.11
Caspofungina	0.18	0.07	0.01	0.10
Amfotericina B	0.17	0.06	0.03	0.09
Anidulafungina	0.15	0.05	0.01	0.07
Micafungina	0.08	0.05	0.01	0.05
Ketoconazole	0.05	0.03	0.04	0.04
TOTAL AZOLS*	3.71	2.06	1.33	2.45
TOTAL EQUINOCANDINES**	0.41	0.17	0.03	0.22

*Azols: format per ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole i posaconazole.

**Equinocandines: format per caspofungina, micafungina i anidulafungina.

Taula 17. Distribució del consum en UCI d'antimicòtics (mitjana de 2008 a 2016), estratificat segons el grup hospitalari i calculat en DDD/100 estades.

	Grup I	Grup II	Grup III	TOTAL
Fluconazole	9.82	10.98	12.77	10.51
Voriconazole	1.15	1.37	1.40	1.26
Anidulafungina	1.08	0.70	0.09	0.82
Caspofungina	0.75	0.66	0.06	0.66
Amfotericina B	0.77	0.26	0.51	0.54
Micafungina	0.58	0.50	0.27	0.51
Posaconazole	0.16	0.04	0.11	0.10
Itraconazole	0.12	0.05	0.04	0.09
Ketoconazole	0.00	0.01	0.04	0.01
Flucitosina	0.01	0.00	0.01	0.01
TOTAL AZOLS*	11.27	12.45	14.36	11.96
TOTAL EQUINOCANDINES**	2.41	1.86	0.42	1.99

*Azols: format per ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole i posaconazole.

**Equinocandines: format per caspofungina, micafungina i anidulafungina.

En l'Annex 15.2.31. es mostra informació complementària amb dades corresponents a UCI, serveis medicoquirúrgics, mèdics i quirúrgics.

11.3.2.3 Els 10 antibacterians i antimicòtics més utilitzats**Taula 18. Consum Global dels 10 antibacterians o antimicòtics més utilitzats (mitjana de 2008 a 2016), calculat en DDD/100 estades.**

	TOTAL
Amoxicil·lina/àcid clavulànic	20.77
Levofloxacina	6.23
Ciprofloxacina	6.02
Ceftriaxona	4.55
Piperacil·lina/tazobactam	3.99
Cloxacil·lina	2.91
Meropenem	2.84
Cefazolina	2.78
Metronidazole	2.46
Ampicil·lina	2.34

Taula 19. Consum en UCI dels 10 antibacterians o antimicòtics més utilitzats (mitjana de 2008 a 2016), calculat en DDD/100 estades.

	TOTAL
Amoxicil·lina/àcid clavulànic	17.48
Meropenem	14.50
Piperacil·lina/tazobactam	12.47
Fluconazole	10.51
Ciprofloxacina	7.17
Cloxacil·lina	7.10
Levofloxacina	6.89
Ceftriaxona	6.48
Cefepima	5.89
Colistina	5.61

Les dades corresponents als altres serveis hospitalaris i desagregades per grups hospitalaris es troben descrites en els *Annexos 15.2.32. i 15.2.33.*

11.3.3. Tendències temporals de les dades de consum, ajustades per diferents denominadors

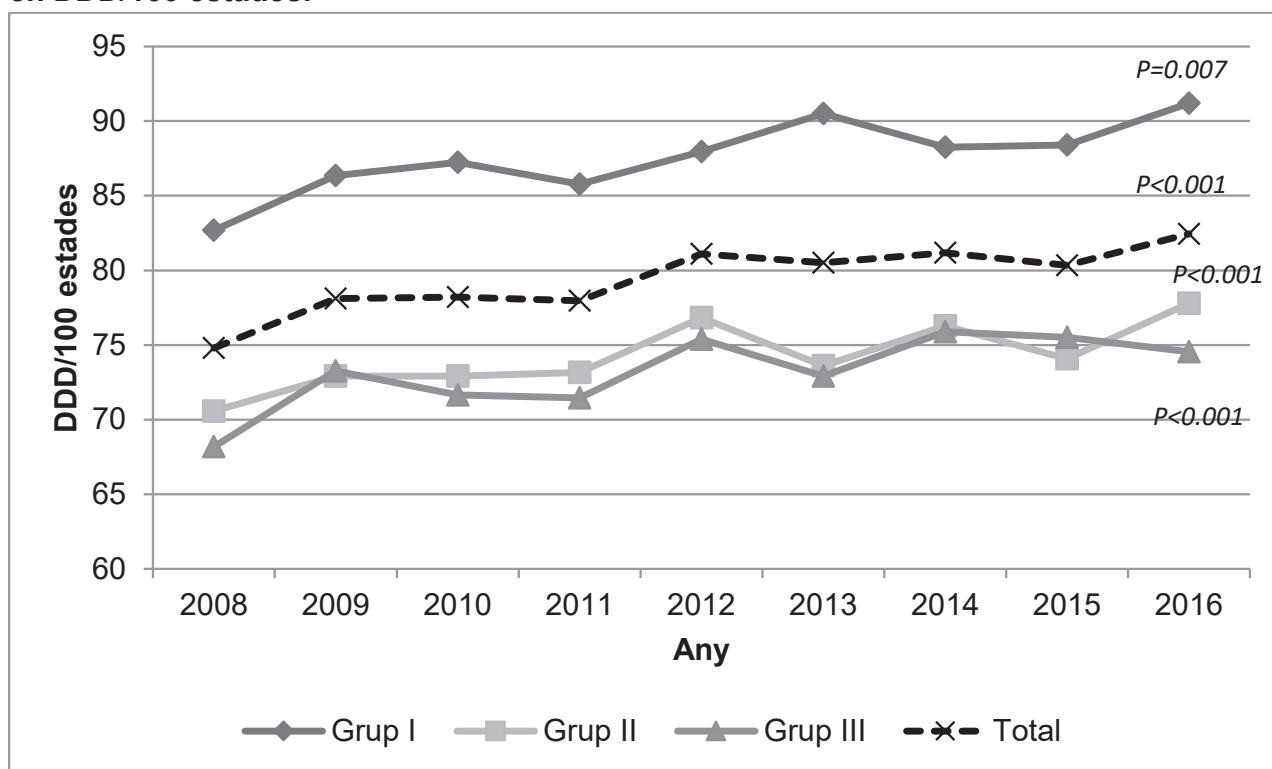
11.3.3.1 Antibacterians per a ús sistèmic (J01)

Taula 20. Consum d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) total i per grups d'hospitals, de 2008 a 2016, expressat en DDD/100 estades i DDD/100 altes.

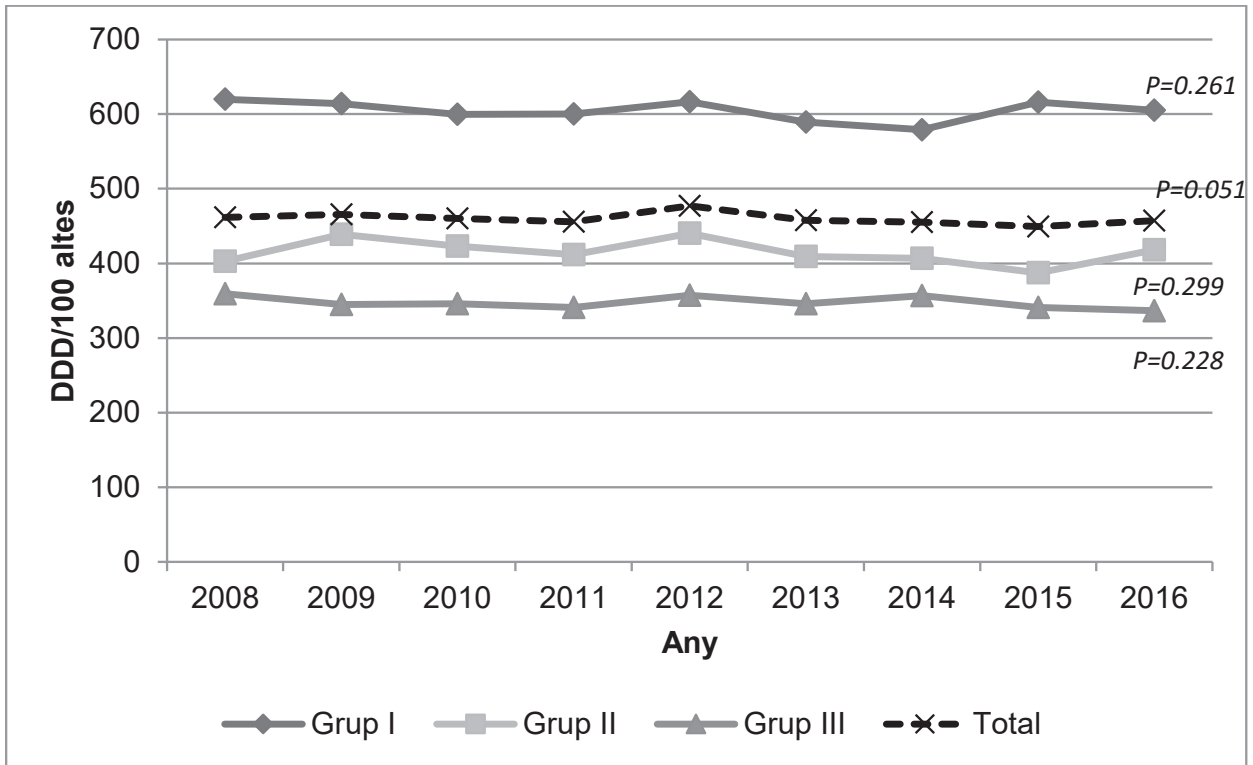
	Any										%	Tend.	P
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016				
Total													
DDD/100 estades	74,79	78,11	78,21	77,95	81,10	80,51	81,18	80,35	82,45	10.24	0.920	<0.001	
DDD/100 altes	461,43	465,51	460,08	455,87	477,12	457,89	455,07	449,35	457,44	-0.87	2.058	0.051	
Grup I (> 500 llits)													
DDD/100 estades	82,68	86,34	87,24	85,78	87,95	90,49	88,26	88,41	91,19	10.29	0.853	0.007	
DDD/100 altes	619,82	613,86	599,52	600,21	616,48	589,37	579,15	615,88	605,14	-2.37	3.544	0.261	
Grup II (200-500 llits)													
DDD/100 estades	70,57	72,91	72,92	73,16	76,81	73,61	76,28	74,09	77,79	10.23	0.958	<0.001	
DDD/100 altes	403,01	439,13	423,25	411,60	440,17	409,08	406,87	387,28	418,24	3.78	1.888	0.299	
Grup III (< 200 llits)													
DDD/100 estades	68,18	73,25	71,65	71,45	75,39	72,91	75,89	75,50	74,56	9.36	0.915	<0.001	
DDD/100 altes	359,28	344,73	345,76	340,95	357,13	345,67	356,65	340,72	336,62	-6.31	1.684	0.228	

DDD: Dosis diària definida; %: diferència en percentatge entre 2008 i 2016; Total: tots els grups, Grup I: > 500 llits, Grup II: 200-500 llits, Grup III: < 200 llits. Tend.: tendència; P: P valor.

Gràfic 9. Tendències de 2008 a 2016 del consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) en hospitals d'aguts estratificats segons el grup hospitalari i expressat en DDD/100 estades.



Gràfic 10. Tendències de 2008 a 2016 del consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) en hospitals d'aguts estratificats segons el grup hospitalari i expressat en DDD/100 altes.



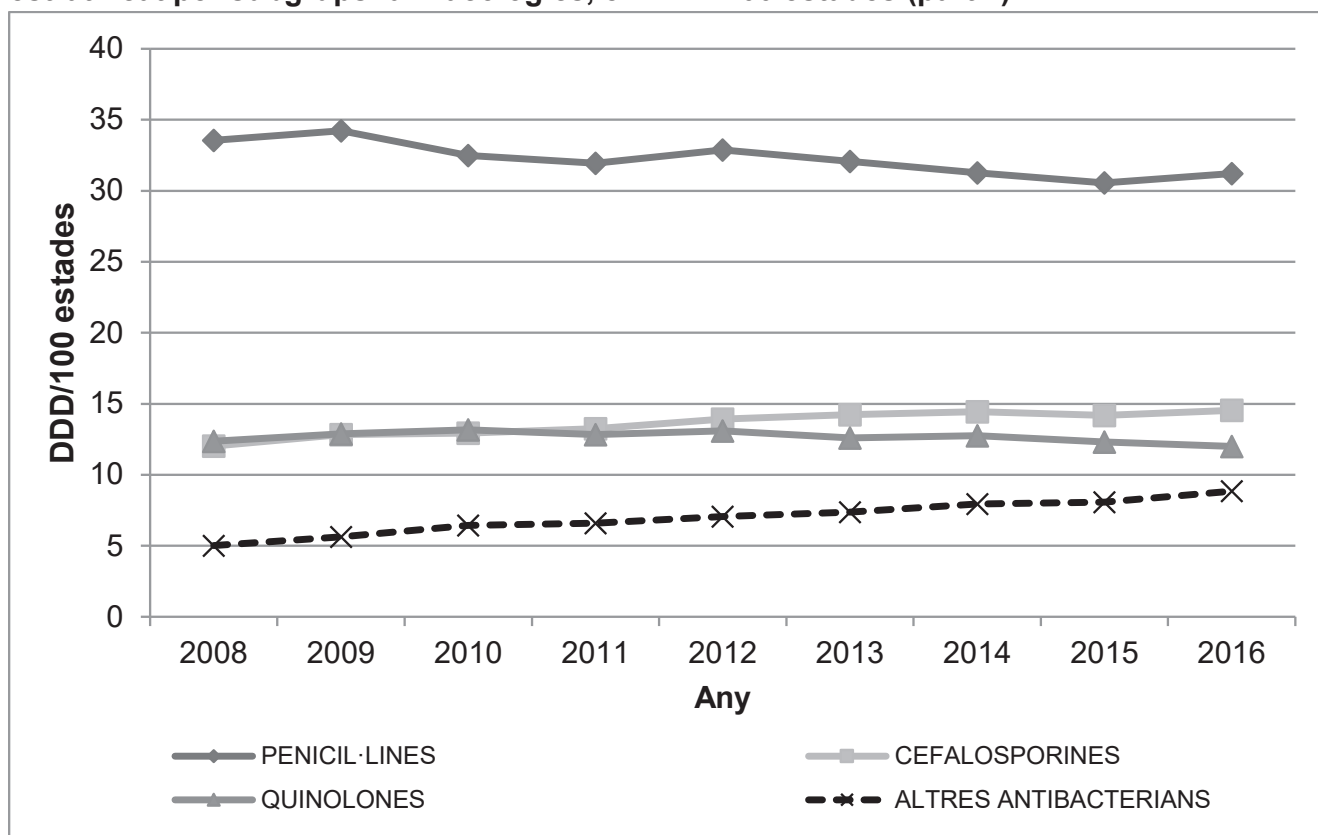
Taula 21. Consum d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) global i per serveis, de 2008 a 2016, expressat en DDD/100 estades i DDD/100 altes.

	Any										%	Tend.	P
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016				
Global													
DDD/100 estades	74,79	78,11	78,21	77,95	81,10	80,51	81,18	80,35	82,45	10,24	0,920	<0.001	
DDD/100 altes	461,43	465,51	460,08	455,87	477,12	457,89	455,07	449,35	457,44	-0,87	2,058	0,051	
UCI													
DDD/100 estades	139,58	142,28	144,43	143,17	152,67	148,71	140,09	145,82	144,89	3,80	0,665	0,106	
DDD/100 altes	793,29	755,41	715,07	761,10	791,82	719,11	736,05	692,83	716,67	-9,66	-3,118	0,407	
Serveis medicoquirúrgics													
DDD/100 estades	71,97	75,36	75,24	74,74	77,64	77,01	77,98	76,98	79,16	9,99	0,896	<0.001	
DDD/100 altes	440,38	446,37	437,53	431,44	453,66	427,78	431,85	428,87	444,21	0,87	2,058	0,051	
Serveis mèdics													
DDD/100 estades	74,52	78,68	81,86	78,33	80,36	78,97	81,53	79,86	82,45	10,64	--	--	
Serveis quirúrgics													
DDD/100 estades	69,91	71,05	68,90	72,00	75,84	76,34	74,67	75,92	77,85	11,36	--	--	

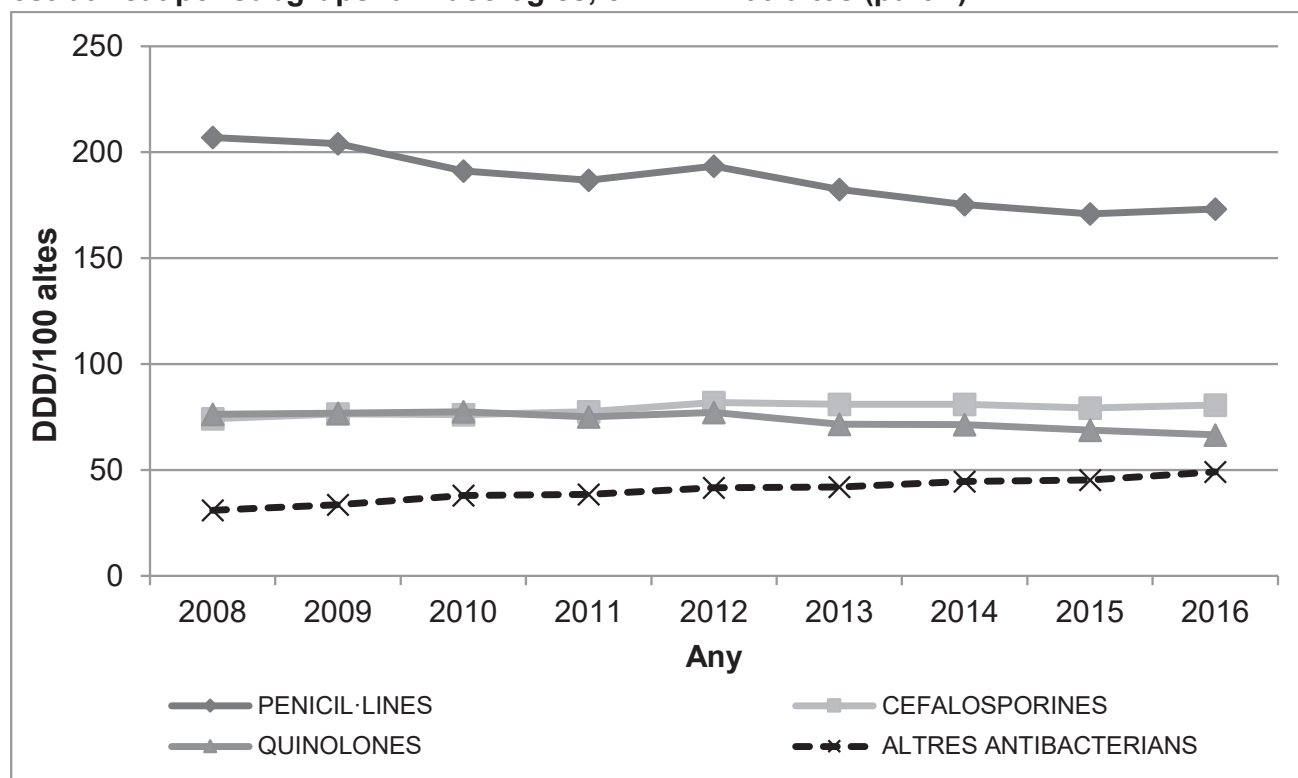
DDD: Dosis diària definida; %: diferència en percentatge entre 2008 i 2016; Tend.: tendència; P: P valor.

Les taules amb les tendències per grups d'antibacterians es troben incloses en l'Annex 15.2.34.

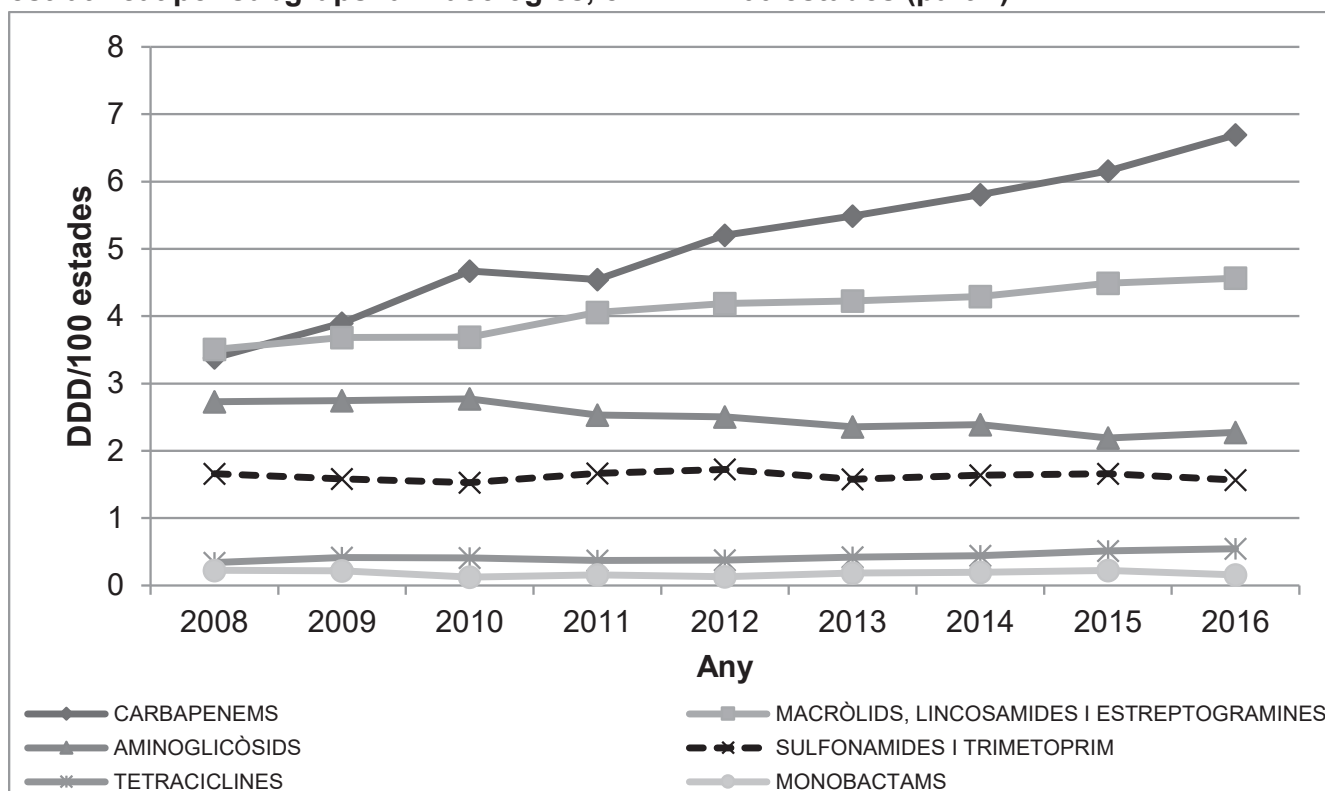
Gràfic 11. Consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic, de 2008 a 2016, estratificat per subgrups farmacològics, en DDD/100 estades (part 1).



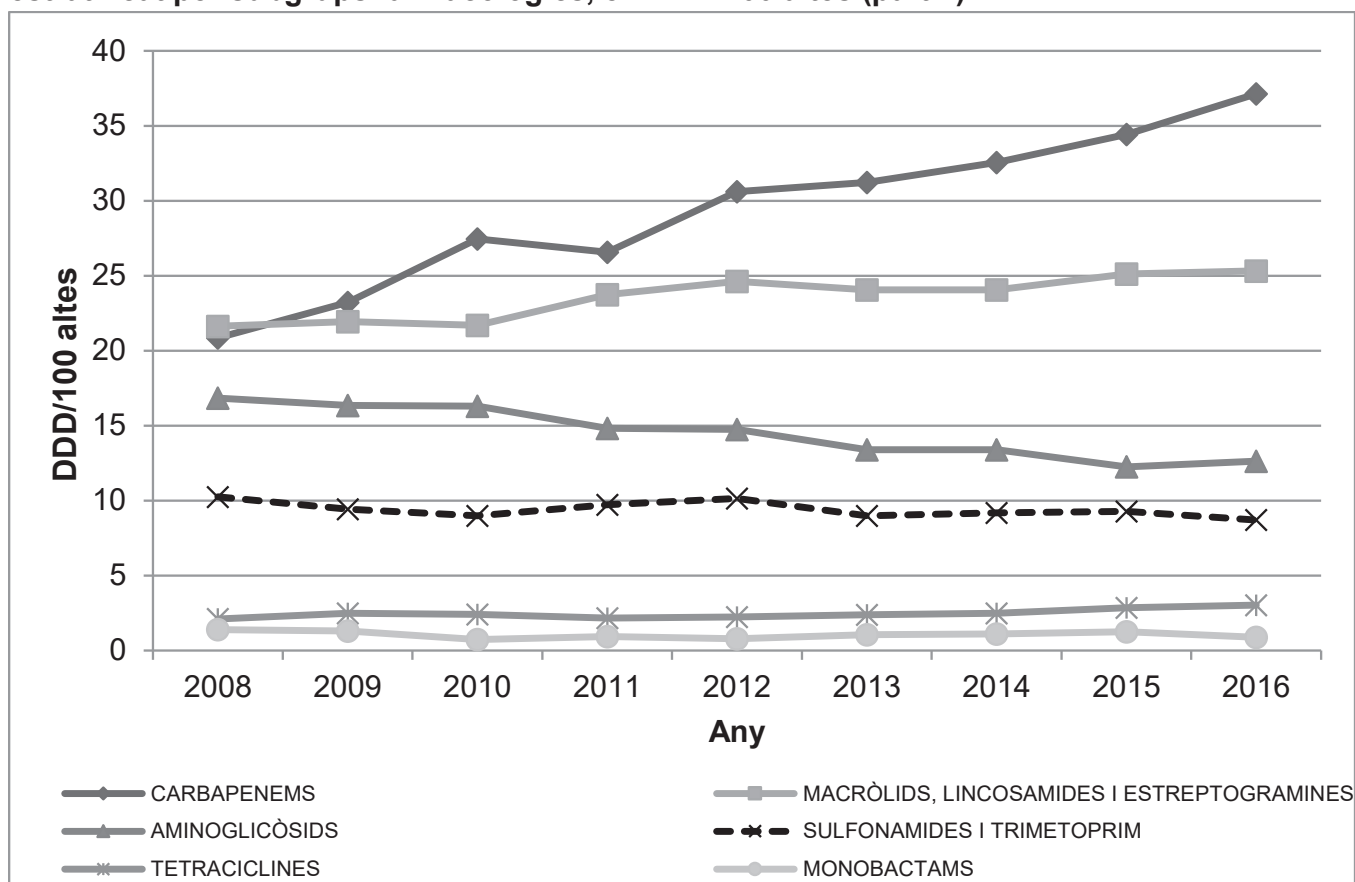
Gràfic 12. Consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic, de 2008 a 2016, estratificat per subgrups farmacològics, en DDD/100 altes (part 1).



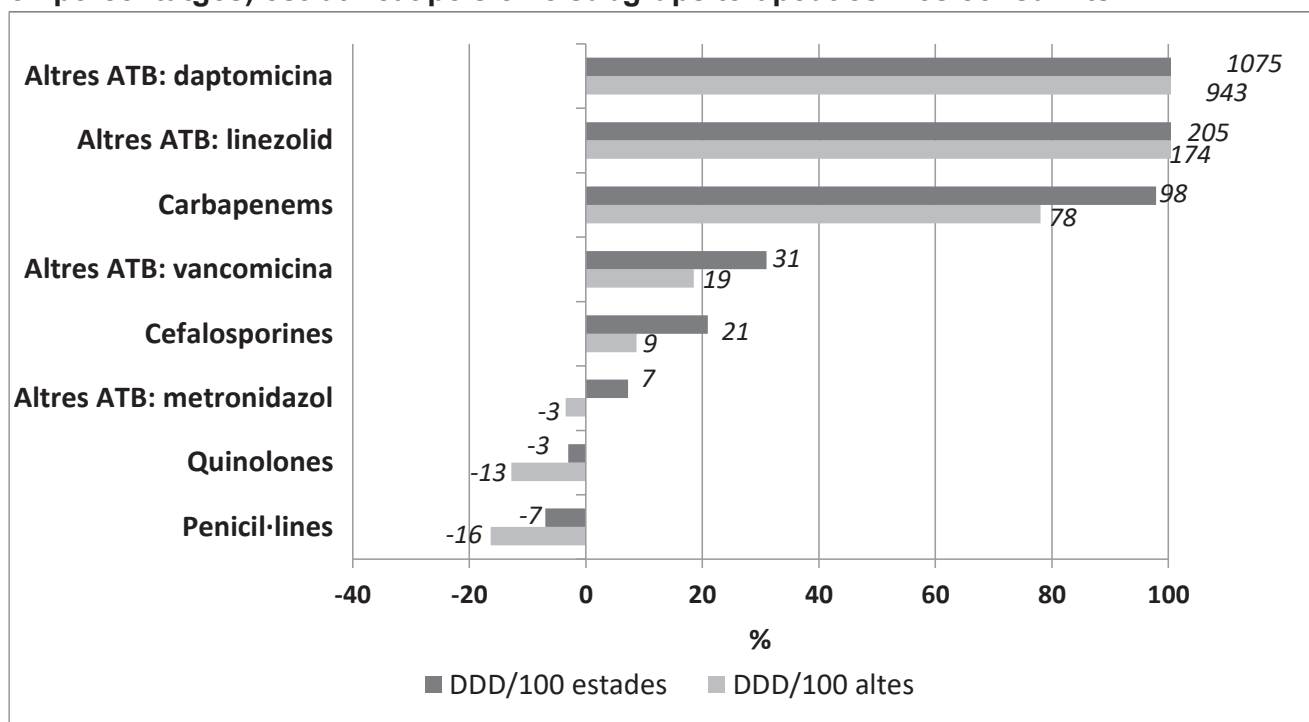
Gràfic 13. Consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic, de 2008 a 2016, estratificat per subgrups farmacològics, en DDD/100 estades (part 2).



Gràfic 14. Consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic, de 2008 a 2016, estratificat per subgrups farmacològics, en DDD/100 altes (part 2).



Gràfic 15. Diferències en el consum Global d'antibacterians de 2008 a 2016 (expressat en percentatges) estratificat pels cinc subgrups terapèutics més consumits.



%: diferencia en percentatge entre 2008 i 2016

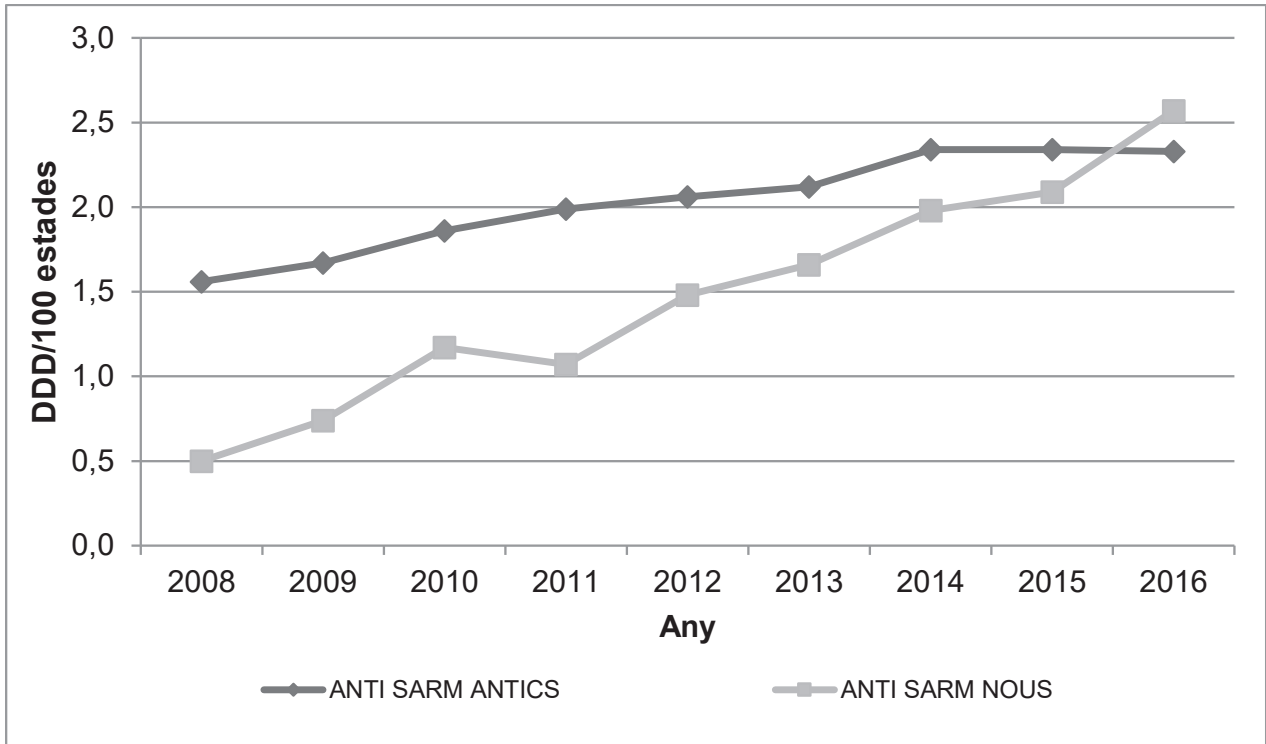
11.3.3.2 Distribució del consum per tipus d'antibiòtics actius enfront a SARM

Taula 22. Consum Global d'antibiòtics actius enfront el SARM, de 2008 a 2016, en DDD/100 estades i DDD/100 altes.

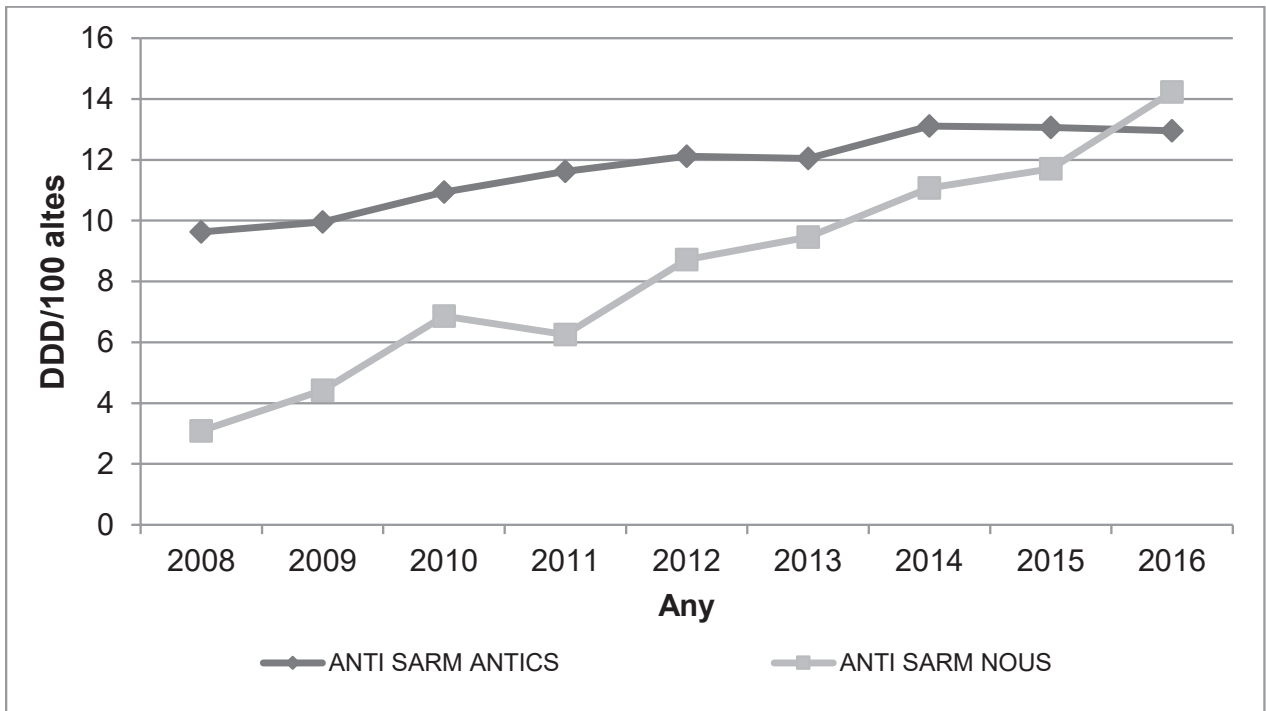
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	%	Tend.	P valor
	ANTIBIÒTICS ACTIUS ENFRONT EL SARM ANTICS (vancomicina i teicoplanina)											
DDD/100 e	1.56	1.67	1.86	1.99	2.06	2.12	2.34	2.34	2.33	49.64	0.043	<0.001
DDD/100 a	9.63	9.96	10.94	11.62	12.12	12.04	13.11	13.06	12.95	34.58	0.206	<0.001
	ANTIBIÒTICS ACTIUS ENFRONT EL SARM NOUS (linezolid i daptomicina)											
DDD/100 e	0.50	0.74	1.17	1.07	1.48	1.66	1.98	2.09	2.57	412.71	0.163	<0.001
DDD/100 a	3.09	4.42	6.86	6.26	8.72	9.46	11.07	11.70	14.23	361.09	0.960	<0.001

DDD/100e: DDD/100 estades; DDD/100 a: DDD/100 altes; %: diferencia en percentatge entre 2008 i 2016; Tend.: tendència; P: P valor.

Gràfic 16. Consum Global d'antibacterians actius enfront el SARM, de 2008 a 2016, en DDD/100 estades.



Gràfic 17. Consum Global d'antibacterians actius enfront el SARM, de 2008 a 2016, en DDD/100 altes.



11.3.3.3 Distribució del consum de carbapenems (J01DH)

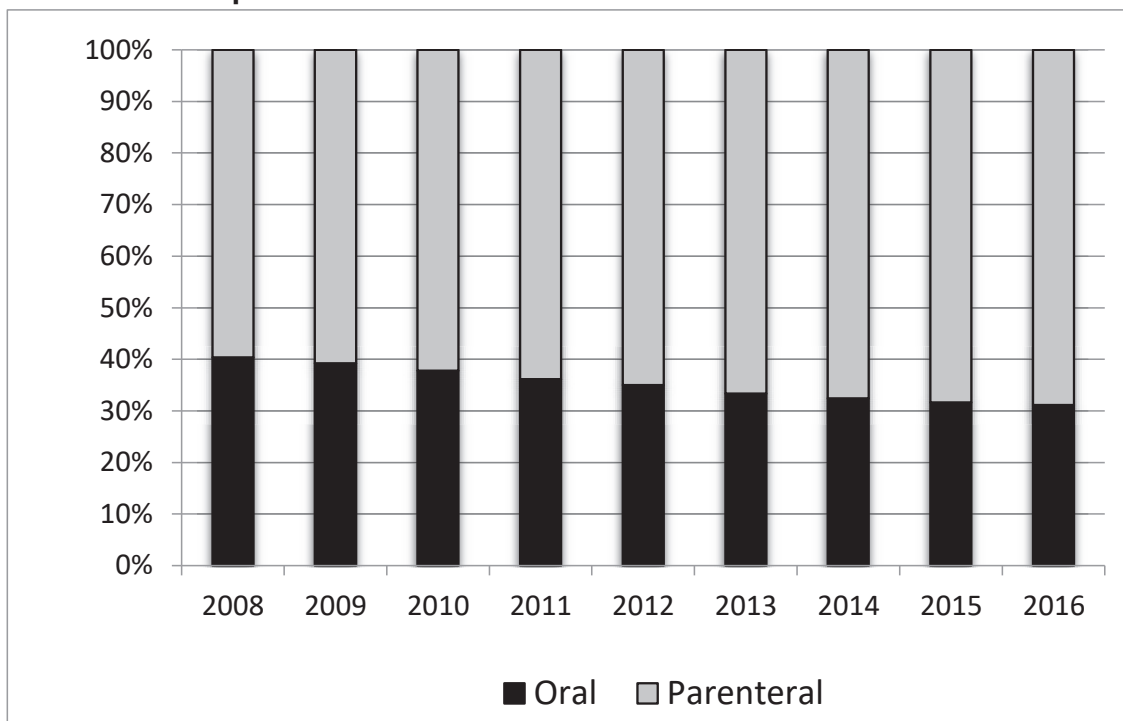
Taula 23. Consum Global de carbapenems (J01DH), de 2008 a 2016, en DDD/100 estades i DDD/100 altes.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	%	Tend.*	P valor
MEROPENEM												
DDD/100 e	1.19	1.63	2.26	2.25	2.84	3.36	3.64	4.01	4.33	263.12	0.252	<0.001
DDD/100 a	7.36	9.73	13.28	13.17	16.73	19.12	20.40	22.41	24.05	226.56	1.470	<0.001
ERTAPENEM												
DDD/100 e	0.39	0.48	0.58	0.59	0.75	0.77	0.86	0.92	1.18	200.35	0.089	<0.001
DDD/100 a	2.43	2.85	3.40	3.44	4.43	4.39	4.82	5.15	6.56	170.11	0.515	<0.001
IMIPENEM-CILASTATINA												
DDD/100 e	1.79	1.78	1.76	1.65	1.58	1.35	1.31	1.23	1.18	-34.44	-0.007	0.616
DDD/100 a	11.06	10.61	10.33	9.66	9.29	7.68	7.32	6.87	6.52	-41.04	-0.114	0.153
DORIPENEM												
DDD/100 e	-	0.00	0.08	0.05	0.03	0.01	0.00	-	-	-	-0.053	<0.001
DDD/100 a	-	0.03	0.46	0.30	0.16	0.04	0.02	-	-	-	-0.317	<0.001

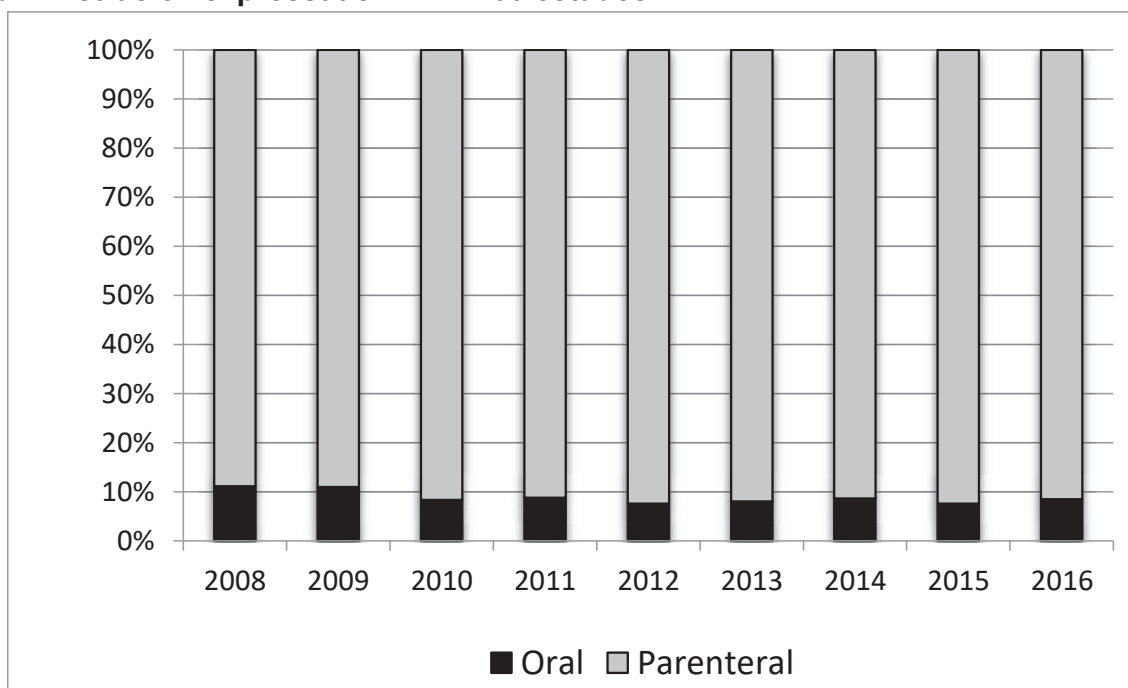
DDD/100e: DDD/100 estades; DDD/100 a: DDD/100 altes; DDD/100e: DDD/100 estades; DDD/100 a: DDD/100 altes; %: diferencia en percentatge entre 2008 i 2016; Tend.: tendència; P: P valor.

11.3.3.4 Distribució del consum d'antibacterians per a ús sistèmic segons la via d'administració

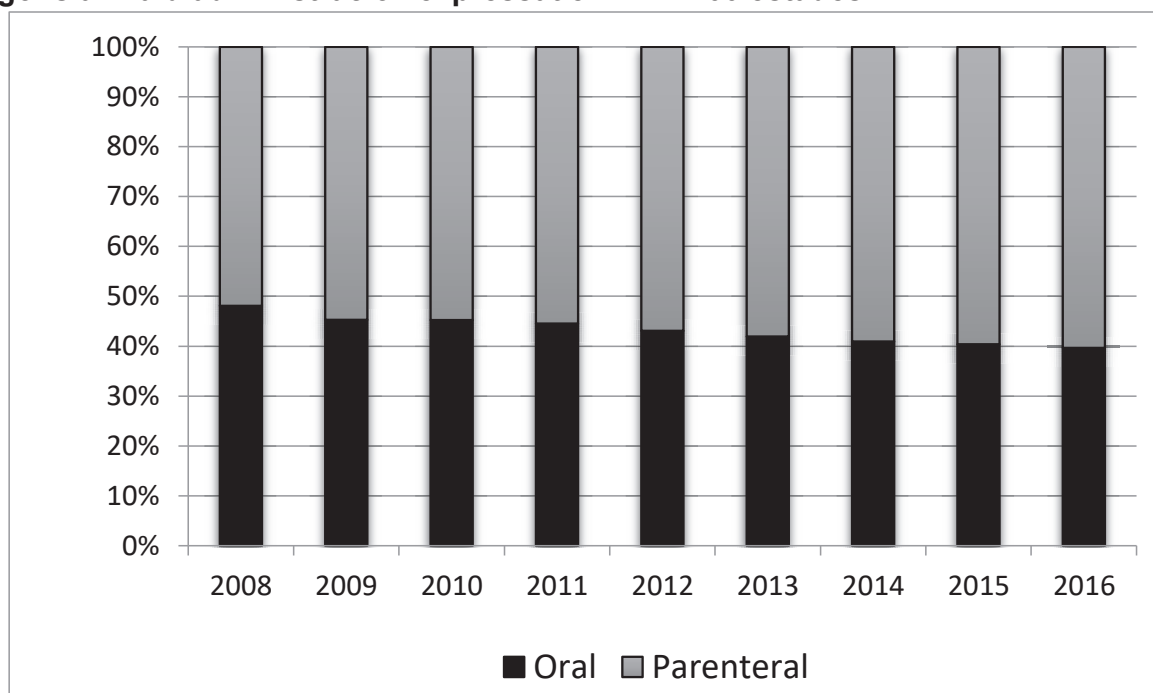
Gràfic 18. Distribució del consum Global d'antibacterians (2008-2016), segons al via d'administració i expressat en DDD/100 estades.



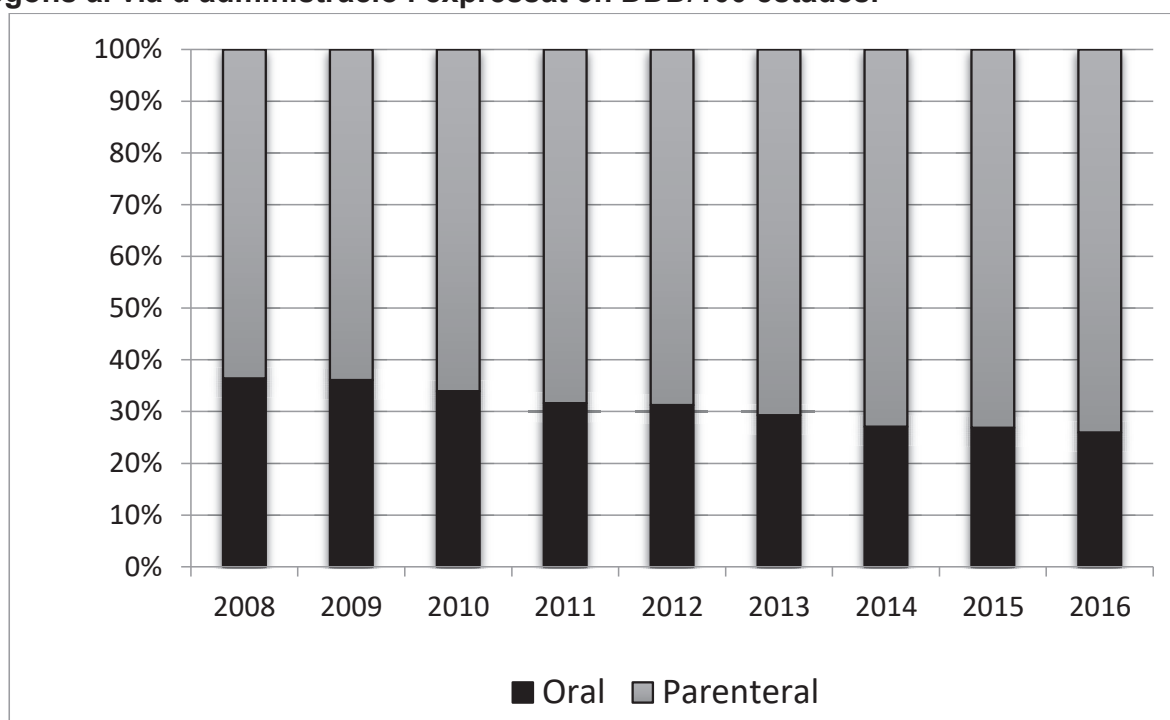
Gràfic 19. Distribució del consum en UCI d'antibacterians (2008-2016), segons al via d'administració i expressat en DDD/100 estades.



Gràfic 20. Distribució del consum en Serveis mèdics d'antibacterians (2008-2016), segons al via d'administració i expressat en DDD/100 estades.



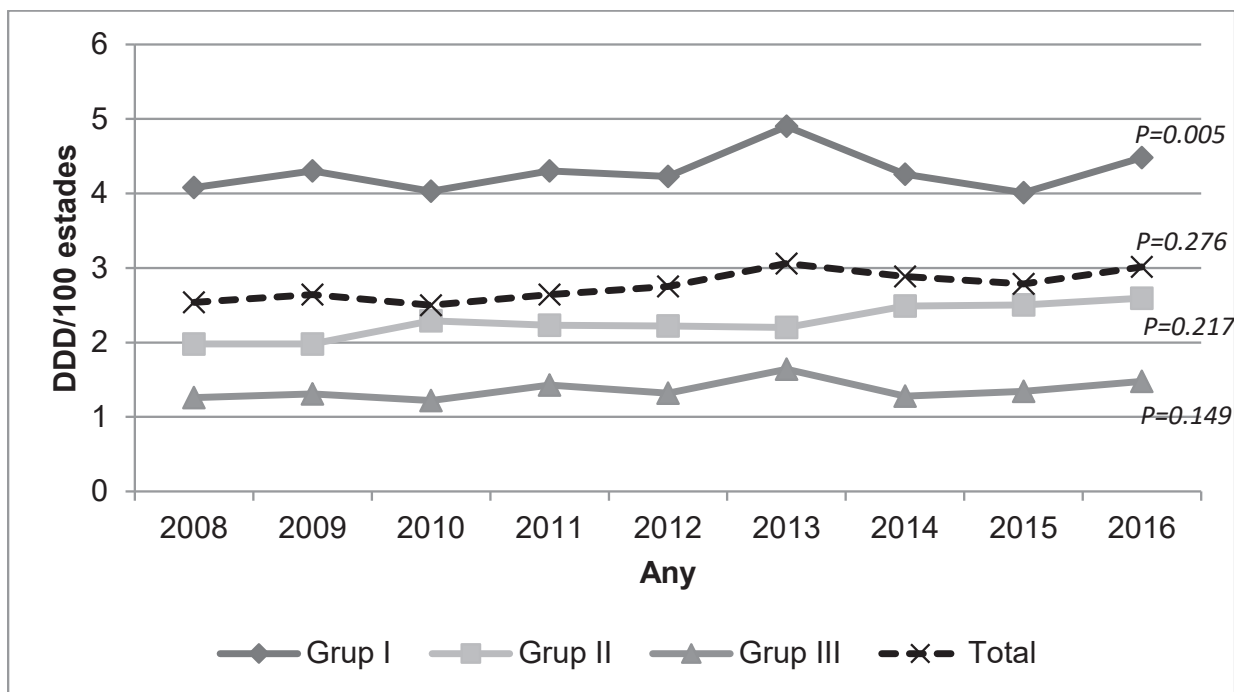
Gràfic 21. Distribució del consum en Serveis quirúrgics d'antibacterians (2008-2016), segons al via d'administració i expressat en DDD/100 estades.



En l'Annex 15.2.35. es detallen les dades de consum de 2008 a 2016, segons la via d'administració i servei.

11.3.3.5 Antimicòtics per a ús sistèmic (J02)

Gràfic 22. Tendències de 2008 a 2016 del consum Global d'antimicòtics per a ús sistèmic en hospitals d'aguts estratificats segons el grup hospitalari i expressat en DDD/100 estades.



Taula 24. Consum d'antimicòtics per a ús sistèmic (J02), de 2008 a 2016, en DDD/100 estades.

ANTIMICÒTICS (DDD/100 estades)												
2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	%	Tendència	P valor	
GLOBAL												
2.54	2.64	2.50	2.64	2.75	3.06	2.88	2.79	3.01	18.50	0.143	0.276	
UCI												
13.70	13.56	15.08	15.18	15.81	15.40	13.04	13.86	14.35	4.73	-0.298	0.138	
SERVEIS MEDICOQUIRÚRGICS												
2.08	2.19	2.01	2.07	2.13	2.47	2.34	2.23	2.44	17.16	0.144	0.272	
SERVEIS MÈDICS												
3.17	3.35	2.78	3.03	2.91	3.26	3.29	2.99	3.22	1.51	-0.080	0.012	
SERVEIS QUIRÚRGICS												
0.84	1.22	1.21	0.99	1.33	1.52	1.33	1.44	1.64	95.20	0.029	0.089	

%; diferencia en percentatge entre 2008 i 2016; Tend.: tendència; P: P valor.

La distribució del consum global d'antimicòtics per cadascún dels principis actius està descrita en l'Annex 15.2.36.

11.4. Resultats corresponents a l'objectiu específic: establir comparacions intramurals, entre centres i entre països.

11.4.1. Comparacions intramurals

Les comparacions intramurals corresponen a les comparacions que s'establiren entre els consums d'antimicrobians per a ús sistèmic en un mateix centre hospitalari. És a dir, amb les dades resultants es permetia que un hospital es pogués comparar amb si mateix durant el període 2008-2016, dins del global del centre o dins d'un determinat servei (UCI, mèdic o quirúrgic).

En els següents exemples es mostra l'evolució de dos hospitals (anomenats A i B) que formaren part del present estudi i que presentaren una evolució diferent.

Exemple 1: Hospital A, en que observant els seus consums d'antibacterians per a ús sistèmic en l'UCI, es va posar en contacte amb el CC-VINCat per repassar les dades, els càlculs realitzats i els criteris aplicats. Una vegada vist que els càlculs i la metodologia aplicada eren correctes però les dades resultants de consum eren molt elevades, l'hospital va treballar internament per trobar els motius clínics que justifiquessin aquestes pautes de consum. Un cop descartades causes rellevants, el propi centre va decidir prestar major atenció en la prescripció de determinats fàrmacs, contribuint a una reducció progressiva de la utilització de certs antibacterians.

En l'*Annex 15.2.37*, es mostra l'evolució general dels antibacterians i antimicòtics per a ús sistèmic i per alguns grups d'antibacterians de l'Hospital A.

Exemple 2: Hospital B, en que l'evolució de certs grups d'antibacterians va ser incremental. Aquesta mateixa situació es va donar en diversos hospitals. Els centres van poder fer el seguiment i revisió interna dels motius d'aquesta situació dins de les comissions de l'hospital: augment de les resistències microbianes, infeccions nosocomials, etc. El consum no va disminuir però se li va poder fer un monitoratge i es van poder cercar els motius d'aquest augment.

En l'*Annex 15.2.38*, es mostra un exemple d'aquesta tendència incremental en certes agrupacions d'antibacterians i alguns fàrmacs.

11.4.2. Comparacions entre centres

L'estudi va permetre la comparació entre centres o *benchmarking*, esdevenint una eina de gestió per l'hospital. Els centres inclosos en el mateix grup (amb característiques semblants) varen tenir un punt de referència i es facilità una intervenció del propi hospital si així ho considerava pertinent.

En l'*Annex 15.2.10.* es pot observar un exemple del format i el contingut dels informes comparatius (entre l'hospital i el grup) que es lliuraven anualment i de forma personalitzada, a fi i efecte de facilitar el *benchmarking*.

El document mostrava dades del darrer any de registre i s'estratifica en els següents apartats:

- Informe comparatiu en format taules (expressat en DDD/100 estades)
- Informe comparatiu en format gràfiques (expressat en DDD/100 estades)

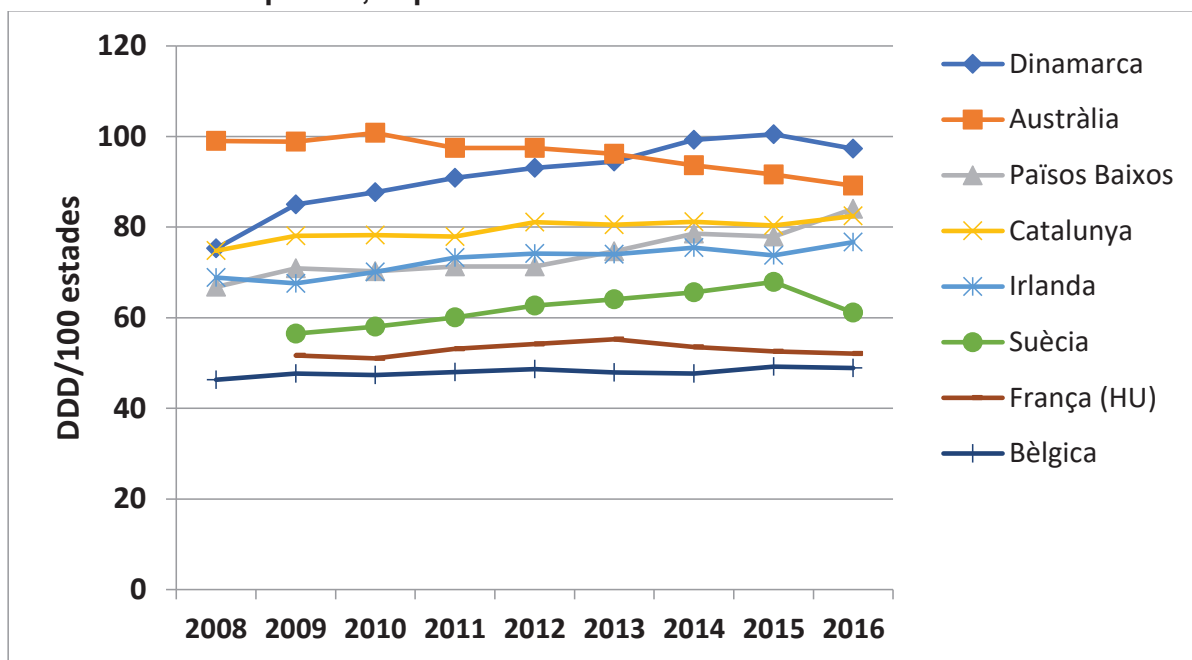
11.4.3. Comparacions entre països

Utilitzar unitats de mesura estandarditzades va permetre comparar les dades de consum dels antimicrobians per a ús sistèmic de Catalunya amb dades agregades de diversos països que utilitzaven la mateixa metodologia i unitats de mesura. Algunes consideracions a tenir en compte són:

- En general, es troben més disponibles les dades de consum d'antibacterians per a ús sistèmic que les d'antimicòtics per a ús sistèmic.
- No s'han inclòs les dades de:
 - Informe ESAC-Net (57): les bases de dades disposen de dades hospitalàries per països però expressades en altres unitats de mesura (DDD/1000 habitants-dia) i, per tant, no són comparables amb el present treball.
 - Noruega: te informes molt complerts amb gràfics però no facilita taules amb dades concretes.

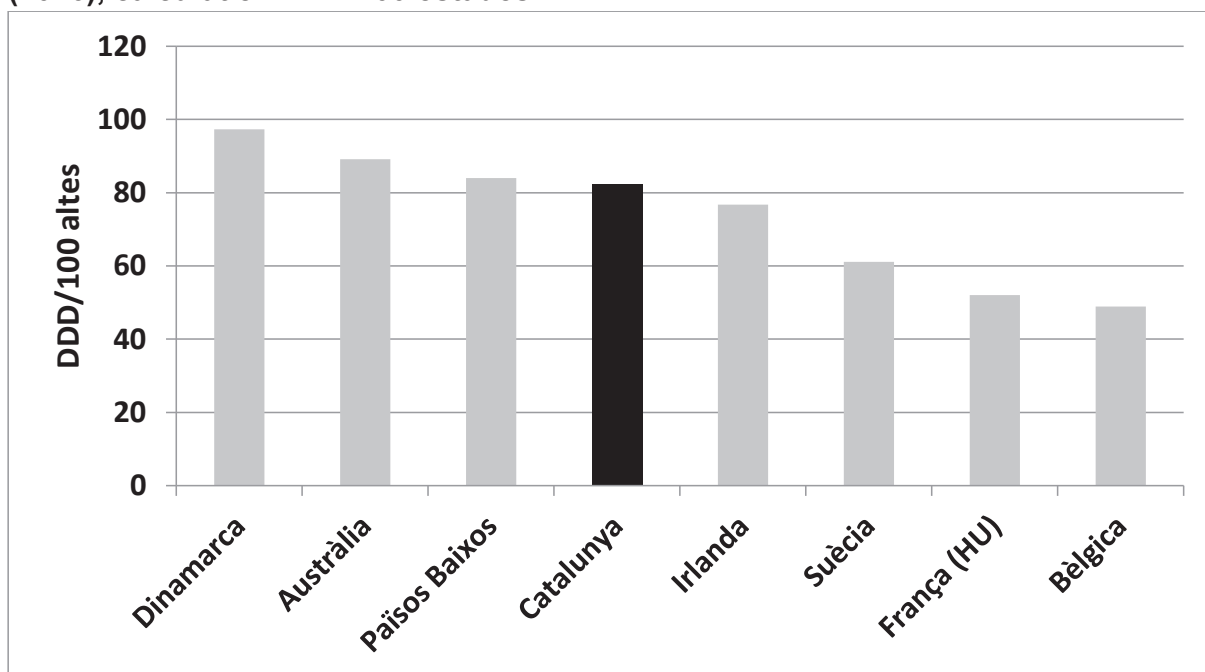
11.4.3.1 Antibacterians per a ús sistèmic (J01)

Gràfic 23. Evolució del consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) de 2008-2016 en diversos països, expressat en DDD/100 estades.

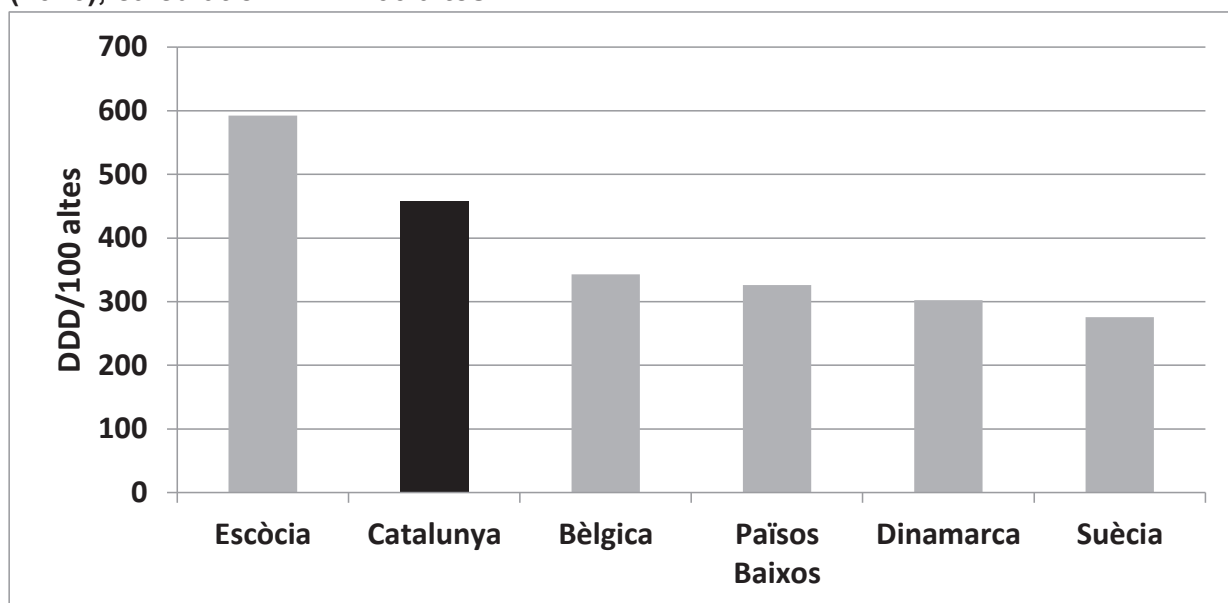


HU: Hospitals universitaris.

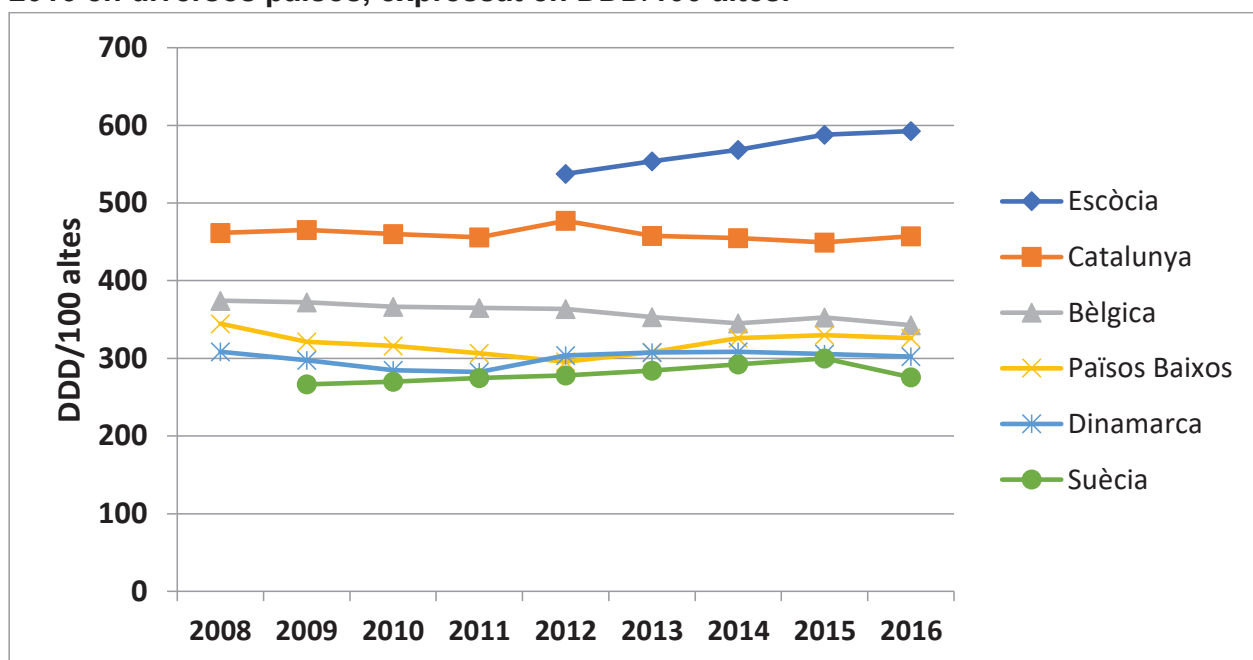
Gràfic 24. Consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) en diversos països (2016), calculat en DDD/100 altes.



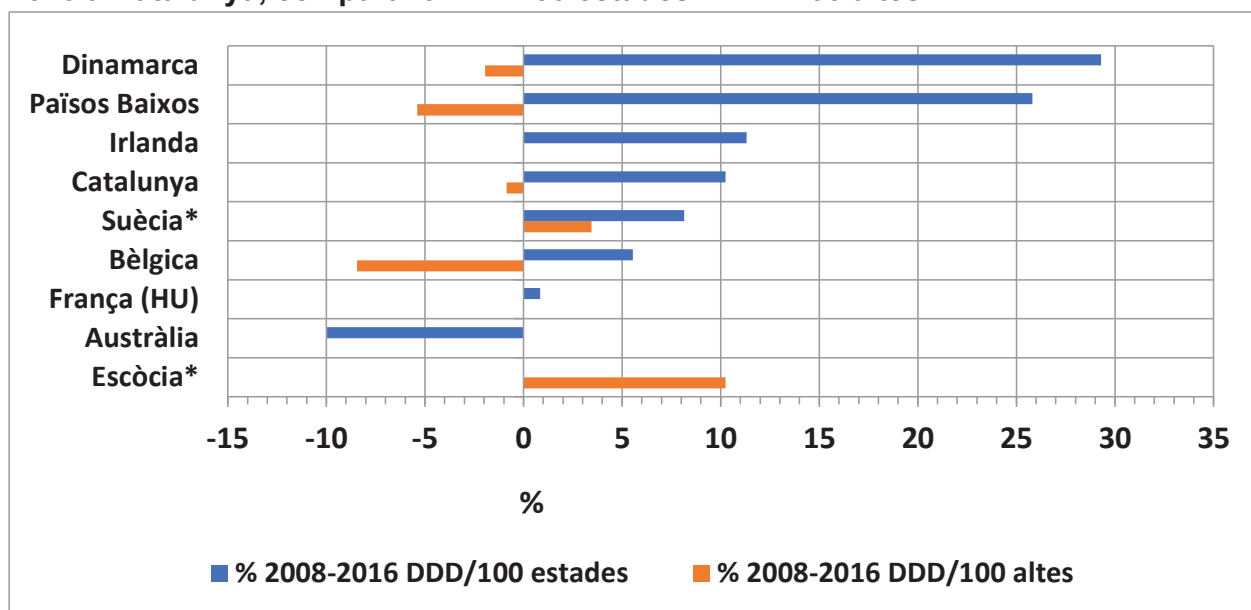
Gràfic 25. Consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) en diversos països (2016), calculat en DDD/100 altes.



Gràfic 26. Evolució del consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) de 2008-2016 en diversos països, expressat en DDD/100 altes.



Gràfic 27. Canvis en el consum Global d'antibacterians per a ús sistèmic (J01) de 2008-2016 a Catalunya, comparant DDD/100 estades i DDD/100 altes.



HU: Hospitals universitaris; * Escòcia: percentatge de canvi 2012-2016. Suècia, percentatge de canvi 2009-2016.

En els *Annexos 15.2.39. al 15.2.56.* es mostren les dades de consum dels diferents països amb els quals s'han comparat les dades de Catalunya:

- Evolució del consum global d'antibacterians, de 2008 a 2016, en diversos països, calculat en DDD/100 estades i DDD/100 altes.
- Evolució del consum global d'antibacterians per subgrups farmacològics en diversos països (2008-2016), calculat en DDD/100 estades:
 - Penicil·lines d'espectre ampliat
 - Penicil·lines sensibles a la beta-lactamasa
 - Combinacions de penicil·lines, inclosos inhibidors de beta-lactamasa
 - Carbapenems
 - Cefalosporines
 - Fluoroquinolones
 - Altres antibacterians (linezolid i daptomicina)
- Evolució del consum global i en UCI d'antimicòtics en diversos països (2008-2016), calculat en DDD/100 estades.

DISCUSSIÓ

12. DISCUSSIÓ

Els resultats obtinguts en la present Tesi Doctoral han demostrat la factibilitat d'establir i consolidar a mig termini un sistema estandarditzat de vigilància del consum hospitalari d'antimicrobians a Catalunya. Aquest sistema ha permès disposar de dades específiques de cada centre, dades agregades de tots els hospitals i per tipus d'hospital, analitzar tendències de consum en el temps i establir comparacions entre centres i amb dades de països que realitzen registres similars.

Implantació i manteniment del programa

Participació

Aquest és el primer estudi sobre antimicrobians realitzat a Catalunya amb la participació de la major part dels hospitals d'aguts no pediàtrics que formen part de la XHUP. Tot i que es van recollir dades corresponents a l'any 2007, aquestes no es varen incloure en l'anàlisi, en considerar-se un any d'entrenament pels hospitals i també de detecció de punts de millora. Les dades de 2008 corresponen al primer any de l'estudi, amb una participació del 63 % dels hospitals, arribant a una participació del 91% el darrer any. En relació al tipus d'hospital cal destacar que la totalitat dels grans hospitals universitaris van formar part de l'estudi i que en el cas dels hospitals mitjans i petits, la participació va ser molt alta, especialment a partir del tercer any. La nombrosa presència dels hospitals petits, que van arribar a representar més de la meitat del total dels participants i que no acostumen a formar part d'aquest tipus de registres, és un fet destacat del nostre estudi. Al llarg dels anys, la proporció d'hospitals que formaven part de cadascun dels grups hospitalaris es va mantenir pràcticament estable. La diferència entre el nombre d'hospitals participants i el nombre d'hospitals finalment inclosos és petita, i no atribuïble, en la major part dels casos, a factors de qualitat de les dades dels hospitals.

En l'alta participació obtinguda i mantinguda en el temps hi han contribuït diversos factors. Un d'ells, se'ns dubte, és el creixent interès i conscienciació dels professionals sanitaris en la necessitat de contribuir a combatre l'increment de les resistències microbianes, especialment en l'entorn hospitalari, on són molt visibles les conseqüències de les infeccions nosocomials. S'és conscient que, en un entorn on els pacients poden ser tant sensibles a les

infeccions pel que fa a la morbiditat i mortalitat, un ús més adequat i prudent dels antimicrobians esdevé imprescindible. En la mateixa direcció, creiem que un factor que ha ajudat a fer atractiu el programa és el sentit de pertinença i de contribució a un projecte comú, a nivell de país, considerat potencialment valuós per diferents estaments professionals i de gestió sanitària a Catalunya. Un altre element important és que l'estudi es va desenvolupar sota el paraigües i l'estructura d'un incipient, però ja iniciat, Programa VINCat, que posava en valor el paper de les comissions d'infeccions i dels equips multidisciplinaris de control d'infeccions i política d'antimicrobians en els hospitals. En aquest Programa, aspectes com el consum hospitalari d'antimicrobians i el seu ús adequat, posteriorment conceptualitzats com a PROA, es van relacionar amb altres objectius de vigilància i prevenció de les infeccions nosocomials. En aquest context, el paper del farmacèutic hospitalari en el control de les infeccions i la contenció de les resistències microbianes, s'ha vist potenciat i dotat de major visibilitat dins de les comissions, l'equip VINCat hospitalari, les direccions mèdiques i les gerències hospitalàries.

Un fet cabdal ha estat que tant la recepció com l'anàlisi inicial i posterior disseminació de les dades de consum s'han fet de forma centralitzada des del centre coordinador del programa. Segons la nostra experiència, la gestió centralitzada de les dades i la relació fluida entre el farmacèutic del centre coordinador i els responsables dels serveis de farmàcia i de les comissions dels hospitals han estat elements indispensables per assegurar la qualitat i la continuïtat dels sistemes de registre. Aquesta estructura va permetre oferir una estructura estable de treball, amb un calendari consensuat, un manual detallat i unes sessions formatives.

Una altra raó per entendre la bona acollida inicial dels centres és que aquesta iniciativa va ajudar la majoria d'ells a cobrir la necessitat de poder disposar d'uns informes anuals de consum d'antimicrobians, útils a nivell intern, però sobretot molt interessants pel fet de que a l'emprar una metodologia estandarditzada, fossin comparables amb altres centres semblants de Catalunya. A més, des del centre coordinador es va portar a terme una funció d'acompanyament als hospitals, atenent les consultes i resolent els dubtes quan era necessari, sense limitar-se a només sol·licitar unes dades. Des de una perspectiva més general, es va insistir en dotar de contingut conceptual al programa, remarcant la importància i el sentit que té realitzar aquesta tasca, alhora que es

va proporcionar un entorn i una dinàmica que facilités la tasca dels centres (material, sessions formatives, resolució de dubtes via correu electrònic, telefònic o presencial), així com un retorn directe i tangible a curt termini (informes) i a mig termini (comunicacions a congressos i publicacions en revistes especialitzades estatals i internacionals), donant visibilitat al treball realitzat pels centres, molt especialment per part dels farmacèutics hospitalaris.

Un darrer element, relacionat amb els anteriors, és la sensació d'adquisició d'un plus de qualitat per part dels hospitals participants. Així ho mostra la sol·licitud d'incorporació de diversos centres de gestió privada, com també d'altres entorns no hospitalaris o serveis no contemplats dins del present estudi, com serveis de pediatria i centres sociosanitaris, que van quedar a l'espera de ser inclosos en estudis més específics. També ho indica el fet de que en les memòries generals publicades pels hospitals i en les memòries específiques dels serveis de farmàcia hospitalaris, s'especifiqui que el centre o servei forma part del Programa VINCAt. També cal fer palès que part dels programes PROA es basen, entre d'altres, en l'experiència prèvia d'aquest estudi.

Finalment, el propi Servei Català de la Salut (CatSalut), atesa la potencial rellevància d'aquest programa, decidí que la participació dels centres formés part dels objectius estructurals per poder optar als complements retributius anuals, a la vegada que oferí un sistema de registre dels antimicrobians que també va tenir un impacte positiu en l'estudi. Tota aquesta sistemàtica ha quedat arrelada dins dels hospitals, del VINCAt i del CatSalut, com es veu reflectit en la web del programa i en diferents articles científics publicats recentment (26,48,58).

Informes

La disseminació regular de les activitats del programa i específicament de les dades de consum ha constituït una prioritat pel centre coordinador i ha esdevingut un element fonamental per la continuïtat de l'estudi. Entre el programa i els hospitals es va establir d'entrada un compromís: els hospitals remetrien les dades de consum en els terminis acordats, juntament en les dades administratives i d'activitat hospitalària del període estudiat, mentre que el centre coordinador les recolliria, n'analitzaria la coherència i les discrepàncies, les ajustaria pels diferents denominadors i les remetria als centres després de ser re-analitzades i discutides pel comitè tècnic. Així, cada centre rebria un informe amb les seves dades ajustades i validades, així com les dades agregades i anònimes del conjunt

d'hospitals; aquestes dades agregades també es penjaven en obert a la web del programa i eventualment podien formar part de comunicacions i publicacions científiques. En la pràctica aquesta metodologia va funcionar adequadament i els informes van ser considerats útils en diversos àmbits i nivells.

Prèviament, en molts hospitals, els serveis de farmàcia proporcionaven informes interns basats en les DDP (dosis diàries prescrites) que poden donar una bona informació a nivell local sobre el consum real del centre, però que no permeten establir comparacions externes. Inclús que realitzessin informes utilitzant les DDD de l'OMS, difícilment aplicarien criteris de selecció de dades o de separació de serveis que fossin uniformes amb altres centres o grups de centres que es volguessin comparar o tenir de referència. Qualsevol discrepància de les dades es podrien atribuir a moltes més causes que les purament clíniques o d'ús apropiat dels antimicrobians. Per contra, la gestió centralitzada de les dades obvia aquest problema i permet efectuar comparacions objectives amb altres centres o grups de centres. El fet de disposar periòdicament de taules i gràfics amb la informació més representativa, on es resumien els seus consums calculats de forma estandaritzada, expressats en dues unitats de mesura (DDD/100 estades i DDD/100 altes) i utilitzant els mateixos criteris que la resta d'hospitals, va constituir clarament una millora de la informació. La validació externa de les dades també va contribuir a que les dades dels informes tinguessin més pes alhora de realitzar estudis de millora o en les decisions de modificar certes polítiques d'antibiòtics. Molts centres també agraïren que els informes de tendències disposessin dels consums d'anys anteriors re-calculats amb les DDD que s'haguessin modificat per l'OMS i la classificació ATC actualitzada.

Es pot afirmar que facilitar els informes individuals, juntament amb informes de dades agregades i informes comparatius en el centre i el grup d'hospitals amb característiques semblants, ha permès fidelitzar i augmentar l'interès dels hospitals en aquest seguiment. Tot i que no pretenia substituir els informes calculats en DDP, ja que aquest no era l'objectiu, sí que va fer augmentar l'interès per aquests informes mesurats en DDD.

Durant l'estudi es va establir una relació dinàmica i fluida entre el centre coordinador i els interlocutors hospitalaris. La participació i l'interès mostrat en les sessions formatives va ser molt elevada, tant per repassar qüestions més bàsiques, per conèixer els criteris de selecció i separació dels consums, estades i altes, com també per interpretar les tendències de

consum al llarg dels anys. Nombrosos hospitals realitzaren consultes personalitzades per valorar conjuntament les dades del seu centre i poder fer els comentaris pertinents en les sessions de treball amb les seves comissions d'antibiòtics, de malalties infeccioses o de direccions mèdiques. Aquesta informació també fou d'utilitat per treballar conjuntament amb els serveis mèdics corresponents.

Consums hospitalaris agregats d'antibacterians

En aquest estudi s'ha considerat adequat dividir els centres participants en tres grups, segons la seva dimensió i complexitat, atès que aquestes característiques poden influir en el consum local d'antimicrobians. D'acord als resultats obtinguts, a major complexitat i nombre de llits dels hospitals que conformen el grup hospitalari, major és la mitjana de les estades, altes, llits en UCI i de coronàries i estades mitjanes. Cal dir que la durada de l'estada hospitalària és un indicador important per la seva correlació amb la gravetat dels pacients, l'edat, la morbiditat i la mida de l'hospital, entre d'altres (59). Pel que fa a les dades de consum agregades de 2008 a 2016, calculades en DDD/100 estades, vam observar una àmplia dispersió entre els centres participants, inclús comparant-se entre hospitals del mateix grup. Això ens indica que, a nivell de cada centre, una sèrie de factors difícils d'estandarditzar, com ara la tradició i organització del centre, així com la formació i les actituds del personal sanitari, entre d'altres, poden determinar diferències en l'acte de la prescripció antibiòtica. En aquest sentit, aquesta dispersió ens mostra que resta molta feina per fer a nivell de les comissions locals per millorar l'ús dels antimicrobians. Per altra banda, analitzant els consums per grups hospitalaris, és evident que foren superiors en els grups d'hospitals més grans, tant en el global com per serveis mèdics i quirúrgics. Aquestes diferències de consum es podrien explicar per les divergències existents entre els tres tipus d'hospitals, com per exemple, el nombre de llits d'UCI, els tipus i nombre de trasplantaments, el nombre de pacients hematològics i oncològics, el nombre de pacients amb infeccions més complexes o amb intervencions quirúrgiques (60). En les dades agregades de tots els hospitals inclosos a l'estudi, el consum en l'UCI fou gairebé el doble que el consum dels serveis medicoquirúrgics. En el cas dels serveis mèdics, el consum va ser lleugerament superior als serveis quirúrgics, excepte en els hospitals del grup I, que són els hospitals amb major nombre de llits. En aquest tipus d'hospitals grans existeix un major nombre d'intervencions quirúrgiques complexes i per tant, de cara a evitar un increment de resistències microbianes, caldria centrar l'atenció en l'ús adequat dels antibacterians en els serveis quirúrgics i en les UCI d'aquests hospitals. En

el grup d'hospitals petits, tot i que la mitjana de consum va ser inferior als grups d'hospitals més grans, gairebé la meitat dels centres van tenir uns consums superiors a la mitjana d'hospitals d'entre 200 i 500 llits, i alguns d'ells inclús superior a hospitals universitaris. En diversos estudis s'ha explicat la limitació de dades disponibles d'hospitals petits (61–63). En algunes publicacions han confirmat que la mida de l'hospital no és un predictor del consum total d'antibiòtics en estudis de prevalença, fent evident que els consums en centres petits són semblants o inclús superiors a hospitals grans (64–68). En la literatura, dins de l'entorn dels EEUU, s'ha demostrat que els hospitals petits tenen taxes d'infeccions per *Clostridioides difficile* i bacteries resistents, semblants o inclús més elevades que hospitals més grans (69–71). En el nostre estudi, en els hospitals petits ingressen molts pacients de major edat, descompensats i amb febre, que fa que es tractin molt freqüentment de forma empírica.

En el cas dels consums globals per subgrups farmacològics, les penicil·lines foren les més utilitzades en tots els tipus d'hospitals, seguit de les cefalosporines, les quinolones, el grup d'altres antibacterians i els carbapenems. Tanmateix, en el grup d'hospitals més petits, les cefalosporines i les quinolones tingueren consums superiors als hospitals més grans, especialment degut a un major ús de les cefalosporines de primera generació com la cefazolina i a la levofloxacina, respectivament. Aquest patró aniria en concordança amb el tipus de patologies que es tracten més freqüentment en aquests tipus d'hospitals. D'altra banda, els percentatges d'utilització de les penicil·lines en el grup d'hospitals petits, respecte el total d'antibacterians, fou inferior a la resta de grups, degut a la major proporció d'ús de cefalosporines de primera generació i quinolones. En l'agregat de tots els hospitals, les cefalosporines més utilitzades foren les de tercera generació, seguides de les de primera, segona i per últim, les de quarta generació. Aquest fet és preocupant des del punt de vista de les resistències microbianes, on es posa de manifest l'esgotament de l'acció de les primeres línies terapèutiques o la tendència d'utilitzar innecessàriament antibiòtics d'ampli espectre o la combinació d'ambdues condicions. Aquest patró fou diferent en el grup d'hospitals més grans, on les més utilitzades, després de les de tercera generació, foren les de quarta, segona i finalment, primera generació.

L'amoxicil·lina/àcid clavulànic va ser l'antibiòtic més utilitzat tant a l'UCI com als serveis medicoquirúrgics, seguit del meropenem (a l'UCI) i la levofloxacina (en els serveis medicoquirúrgics).

La via parenteral va ser la més utilitzada en tots els serveis, especialment en l'UCI, on va ser òbviament la majoritària.

Tendències temporals dels consums hospitalaris d'antibacterians

El coneixement de les tendències de consum d'antibacterians, tant a nivell d'un hospital com global, és essencial per poder avaluar-ne el seu ús en la pràctica clínica. Aquesta informació pot induir a realitzar mesures de contenció del consum, quan sigui escaient, per evitar el desenvolupament de resistències bacterianes i pot ajudar a avaluar objectivament els resultats de les iniciatives aplicades.

Durant els nou anys recollits en l'estudi no hi va haver un augment del nombre de DDD ni d'altres hospitalàries, a diferència del nombre d'estades hospitalàries i d'estades mitjanes, que van disminuir. Segons indiquen diversos estudis, és convenient complementar les dades de tendències de consum calculades en DDD/100 estades, amb les calculades amb DDD/100 altes o ingressos i amb indicadors d'activitat com l'estada mitjana, tal i com s'ha fet en el present treball.

Per expressar l'exposició hospitalària als antibiòtics, s'utilitzen les DDD/100 estades però aquesta unitat de mesura és sensible als canvis en els indicadors de recursos hospitalaris al llarg dels anys, ja que no dona informació sobre el nombre i la proporció de pacients tractats amb antibacterians i per tant, no descriu la densitat d'ocupació hospitalària. En canvi, amb les DDD/100 altes, s'expressa l'exposició per pacient als antibiòtics i permet una interpretació més complerta de les tendències de consum, ja que mostra canvis en l'activitat hospitalària. La durada de l'estada hospitalària també és un paràmetre important a tenir en compte, ja que es correlaciona amb la gravetat, la morbiditat, l'edat, la mida, les característiques hospitalàries i l'activitat ambulatoria (59,72,73).

Es considera que a nivell poblacional, la pressió selectiva sobre la resistència dels bacteris és deguda a diversos factors: al volum d'antibacterians utilitzats en una determinada zona geogràfica, al nombre de pacients exposats i a la proporció de pacients amb tractament antibiòtic. Es fa necessari incloure altres indicadors per complementar la informació facilitada en DDD/100 estades. Calcular els consums en DDD/100 altes permet tenir en compte els canvis en l'activitat hospitalària, conèixer l'exposició als antibacterians per pacient i ajudar a interpretar les tendències de consum al llarg del temps (28,72,74).

En l'anàlisi, a nivell individual de cada centre, de les tendències de consum hospitalari d'antibacterians utilitzant els diferents denominadors, ens vàrem trobar en diverses situacions posades ja de manifest i explicades en l'informe de seguiment dels consums d'antimicrobians als Països Baixos de 2009, l'informe NETHMAP 2009 i en un article publicat prèviament l'any 2005 (31,60).

En aquests documents es detallen les situacions més freqüents que es poden presentar en el moment d'analitzar les tendències de consum.

Una d'elles és l'augment del consum en ambdues unitats (DDD/100 estades i DDD/100 altes) i es considera una situació preocupant pel que fa al desenvolupament de resistències. Una altra és l'estabilitat en ambdues unitats, fet que no és preocupant pel desenvolupament de resistències. Una tercera correspon a una estabilitat en DDD/100 estades i una disminució en DDD/100 altes, que es considera poc preocupant pel desenvolupament de resistències.

Una última situació freqüent és l'augment en DDD/100 estades i l'estabilitat en DDD/100 altes. Aquestes tendències es consideren difícils d'interpretar. Per una banda, un ús constant per pacient, unit a un increment dels ingressos, incrementa la pressió selectiva dels antibacterians en els hospitals al llarg dels anys. Per altra banda, un increment dels ingressos i un escurçament de la durada del tractament antibiòtic, pot conduir a una menor selecció de microorganismes resistents (31). Concretament, en algunes publicacions es reflexionava sobre aquesta quarta situació, analitzant primer les tendències dels indicadors d'activitat hospitalària individualment, tals com l'estada mitjana, estades i ingressos i després, les tendències dels consums en DDD/100 estades i en DDD/100 altes. S'explicava que hi havia un escurçament de l'estada mitjana, segurament degut a que els tractaments antibiòtics continuaven de forma ambulatoria un cop donada l'alta hospitalària. Tot això conduiria a una intensificació del tractament antibiòtic per estada. Moltes vegades un augment de les DDD/100 estades és interpretat com a preocupant des del punt de vista d'un potencial desenvolupament de les resistències, però cal analitzar amb més cura les dades complementaries. Per exemple, si aquest consum es complementa amb una disminució dels ingressos, disminueix la pressió selectiva dels pacients al llarg dels anys i un escurçament del tractament pot conduir a una menor selecció dels microorganismes resistents. En altres casos, si el consum es complementa amb una disminució de les estades i estada mitjana però amb un augment del nombre d'ingressos, condueix a una intensificació del tractament antibiòtic per estada hospitalària i per llit hospitalari. Aquesta situació podria conduir a un

increment de la pressió de selecció cap a la resistència i a una fàcil transmissió en l'entorn hospitalari. Tot plegat, justificaria un acurat monitoratge del consum d'antibacterians i del desenvolupament de les resistències en relació a l'ocupació dels llits hospitalaris (31,60,72,74).

En la major part dels hospitals de Catalunya tingueren lloc alguna de les quatre situacions descrites anteriorment. A nivell de les dades agregades de tots els centres i de cadascun dels tres grups hospitalaris, es va observar una tendència a l'alça estadísticament significativa en el consum antibacterià expressat en DDD/100 estades. D'altra banda, quant el consum es calculà en DDD/100 altes, les tendències es van mantenir estables (o fins i tot van disminuir) tant a nivell de tots els hospitals com per grups hospitalaris. En tots els casos les estades i les estades mitjanes varen disminuir al llarg dels anys, en canvi el nombre de DDD es mantingué estable. En el cas de les altes, en total d'hospitals continuaren en valors semblants, però en el grup d'hospitals grans i en el de petits, augmentaren. Així doncs, fent una valoració general de les tendències de consum i els indicadors d'activitat, es pot dir que a nivell de les dades agregades de Catalunya, l'exposició dels pacients als antibiòtics es mantingué constant però l'hospital va estar exposat a més quantitat d'antibiòtic en el mateix període de temps, és a dir, hi va haver una intensificació antibiòtica per estada hospitalària o per llit hospitalari. Degut a que en el grup d'hospitals grans i el d'hospitals petits, aquests consums es van complementar amb un augment de les altes hospitalàries, es pot afirmar que especialment en aquests dos grups podria haver un augment de la pressió selectiva de resistències microbianes i seria convenient centrar els esforços en aquests grups d'hospitals a l'hora de fer un seguiment del monitoratge del consum d'antibiòtics i de resistències microbianes.

Analitzant les tendències de consum per serveis i en DDD/100 estades, aquestes van augmentar clarament, però moderadament en el cas de l'UCI; calculades en DDD/100 altes es van mantenir estables i en UCI, fins i tot van disminuir.

Observant les tendències per subgrups farmacològics, és rellevant la disminució de les penicil·lines, especialment en DDD/100 altes i l'augment sostingut i preocupant dels carbapenems, pel seu ampli espectre d'activitat i l'impacte potencial sobre la resistència bacteriana. També s'observà un l'increment dels fàrmacs nous contra el SARM (linezolid i daptomicina) i antics (vancomicina i teicoplanina), així com un increment de fàrmacs molt

antics com la colistina i la fosfomicina, que s'explicaria per les dificultats que hi ha actualment en el tractament d'infeccions per bacteris Gram-negatius multiresistents. Pel que fa a les quinolones, es detectà un elevat consum, tot i l'estabilitat a nivell d'hospital (DDD/100 estades) i la disminució per pacient (DDD/100 altes).

Després d'un primer anàlisi amb les dades dels primers anys de seguiment dels consums d'antibacterians, es detectà un augment, en ambdues unitats de mesura, d'alguns fàrmacs actius enfront el SARM i també dels carbapenems (75). És per aquest motiu que es van considerar mereixedors d'uns estudis especials per a cadascun dels grups.

Per últim, la reducció de l'estada mitjana en els serveis mèdics i quirúrgics, degut a la falta de temps per iniciar el tractament via oral mentre estan ingressats, podria explicar que, al llarg dels anys, la via parenteral en el consum global dels hospitals augmentés.

Antibacterians actius enfront el SARM

Durant els anys de l'estudi s'ha observat que els consums d'antibiòtics actius enfront aquest microorganisme van augmentar de forma estadísticament significativa, tant en DDD/100 estades com en DDD/100 altes, alhora que, segons les dades publicades sobre les taxes de SARM a Catalunya, aquestes s'han mantingut estables al llarg dels darrers anys (48,76). En aquesta línia, un estudi realitzat en pacients crítics mostrà un consum en augment de fàrmacs actius per SARM sense un augment de les taxes de SARM, en 55 UCI alemanyes durant el període 2001-2009 (77).

Aquesta discrepància entre l'augment del consum d'antibacterians actius per SARM i l'estabilitat en la taxa de SARM es podria explicar per diversos motius, tals com una sobreestimació de SARM com a causa d'infeccions tractades de forma empírica, una ampliació de la utilització dels nous antibiòtics actius enfront el SARM per indicacions terapèutiques originalment fora de fitxa tècnica, però que es prescriuen en base a dades experimentals o clíniques favorables (com és el cas de les infeccions articulars protètiques per SARM). També es podria explicar per una utilització freqüent de dosis superiors a les recomanades en assaigs clínics (especialment en la daptomicina) o bé per un augment de la utilització dels nous antibiòtics actius enfront el SARM per al tractament d'infeccions causades per altres bacteris Gram-positius o per la pròpia pressió exercida per la indústria farmacèutica.

La tendència a l'alça dels consums també es manifestà a nivell de cadascun dels antibiòtics i també en l'agrupació dels fàrmacs més antics (vancomicina i teicoplanina) i, molt especialment, dels més nous (linezolid i daptomicina). El mateix succeí estratificant les dades per grups hospitalaris.

L'augment tant elevat en els nous antibacterians actius enfront el SARM s'explicaria per les millores farmacocinètiques i farmacodinàmiques respecte a la vancomicina. També, en el cas del linezolid, per una marginal superioritat mostrada en un nombre limitat d'assaigs clínics en pacients amb pneumònia nosocomial causada per SARM. En el cas de la daptomicina en pacients amb bacterièmia. Tot i això, caldria dur a terme estudis cost-efectivitat per poder justificar la seva administració rutinària, degut a que el seu cost incremental associat a aquests tipus de tractaments és molt elevat.

D'altra banda, cal tenir en compte que la vancomicina segueix essent el tractament més utilitzat. Es fa difícil de justificar que no hi hagi una reducció del consum dels antibiòtics antics actius enfront el SARM, com la vancomicina i la teicoplanina. L'explicació segurament seria que l'ús empíric d'aquests fàrmacs per casos sospitosos de sèpsia relacionada amb el catèter. Aquesta és una pràctica que es realitza amb freqüència en hospitals independentment de l'epidemiologia local o de les dades clíniques.

Una limitació d'aquest estudi específic és el no haver analitzat, degut al seu baix consum, altres antibacterians amb activitat anti-SARM com la tigeciclina, la quinupristina/dalfopristina, aquest darrer no disponible a l'actualitat, i la fosfomicina, així com la possible utilització dels nous antibacterians actius enfront els SARM pel tractament d'altres microorganismes Gram positius resistents, com ara els enterococs resistents a la vancomicina, molt poc prevalents en el nostre entorn. En conclusió, aquest increment de fàrmacs actius enfront el SARM no es correspon amb les taxes estables de SARM, per tant, caldria estudiar quins altres factors podrien influir en aquesta tendència en la pràctica clínica, per tal de poder establir mesures de correcció en cas que fos necessari.

Carbapenems

S'observà un augment sostingut i generalitzat del consum de carbapenems en ambdues unitats de mesura (DDD/100 estades i DDD/100 altes), en la que el consum gairebé es doblà. Aquesta tendència va en la línia d'altres estudis europeus, que tanmateix en molts casos no han analitzat les dades separades per grups hospitalaris o amb ambdues unitats (31,74,78–

79). En canvi aquesta no va ser la situació a Suècia, a on no s'observà un augment del consum dels carbapenems (35).

El consum a Catalunya durant el 2016 fou entre més de dos i quatre vegades superior als països en que comparem les dades. Estratificat per grups hospitalaris, és superior a major nombre de llits i complexitat del grup hospitalari.

El meropenem va ser durant els nou anys de l'estudi el carbapenem més utilitzat, seguit de l'ertapenem i l'imipenem. Aquest patró de consum difereix del de països com França, on l'imipenem-cilastatina segueix sent el carbapenem més utilitzat i a Catalunya, en el grup d'hospitals més petits. Aquestes pautes diferents de consum ens recorden la importància de realitzar un seguiment a nivell de dades regionals, inclosos els hospitals petits. El consum del meropenem i l'ertapenem es va triplicar durant el període estudiat, a diferència de l'imipenem-cilastatina, que va disminuir el seu consum una tercera part.

Per contenir el seu ús i la resistència es podrien establir diverses estratègies, especialment en els tractaments de tipus empíric, com la implementació de bons protocols d'utilització clínica, l'estimulació la desescalada terapèutica o l'escurçament de la durada del tractament. En la publicació adjunta a aquesta tesi, s'analitzaren els consums dels carbapenems durant vuit anys i es complementaren les dades amb el seu perfil de prescripció. S'observà una elevada proporció de pacients que rebien aquests antibiòtics de forma empírica, amb infeccions intraabdominals o del tracte urinari, segurament per una sospita d'infeccions produïts per bacteris multiresistents o per una infecció mixta polimicrobiana. Com a mesura general caldria intentar utilitzar els carbapenems només quant siguin necessaris, cercant un equilibri entre el risc d'un tractament ineficaç amb un tractament antibiòtic innecessari. Tot fa pensar que molts dels pacients d'aquest estudi podrien haver estat tractats amb antibiòtics no carbapenèmics i que es podria haver escurçat la durada del tractament. També cal tenir en compte que les dades que es mostren en la publicació no es poden extrapolar a altres àrees o països. L'enquesta realitzada mostra la pràctica clínica dels prescriptors però no és un estudi controlat. Es requereixen polítiques d'antibiòtics acurades per donar suport a la utilització d'antibiòtics no carbapenèmics en una gran proporció de tractament empírics, o que promoguin la desescalada terapèutica ens aquells pacients que hagin iniciat un tractament amb carbapenèmics o un escurçament de la durada del tractament, com de fet s'està proposant en diverses infeccions tant de la comunitat com nosocomials (80).

Consums hospitalaris d'antimicòtics

Un aspecte a destacar d'aquest estudi és la incorporació del seguiment i l'anàlisi dels consums hospitalaris dels antimicòtics per a ús sistèmic. Habitualment, en els treballs que realitzen un monitoratge de l'ús d'antimicrobians, ho fan només dels antibacterians per a ús sistèmic.

En general, hi ha molta menys experiència publicada, sobretot en entorns que englobin a tots els pacients hospitalaris en una determinada regió o país i no només d'un tipus de pacients concrets ingressats, com les UCI o amb un sistema immune especialment vulnerable, com és el cas dels pacients oncològics i hematològics. També és rellevant l'elevat nombre d'hospitals participants utilitzant una metodologia homogènia i estandarditzada, permetent una comparació de si mateixos al llarg dels anys i també entre hospitals amb un nombre de llits i complexitat semblants.

En els hospitals inclosos en l'estudi, els consums d'antimicòtics foren més elevats en els grups d'hospitals més grans, tant en el global com per serveis mèdics i quirúrgics. El patró global de consum en la mitjana dels nou anys estudiats, fou diferent al dels antibacterians: el consum en UCI va ser més de sis vegades superior al consum fora de l'UCI. Això s'explicaria probablement per l'elevada incidència de candidèmia associada a l'ús de catèters intravasculars, la utilització d'antibiòtics d'ampli espectre i per l'ús de la profilaxi antifúngica en aquests serveis. En el cas dels serveis mèdics, el consum fou més del doble dels serveis quirúrgics.

El consum global entre els hospitals grans és pràcticament el doble que el del següent grup d'hospitals d'una mida intermèdia, fet que es podria explicar per les diferències en les característiques hospitalàries com la complexitat i "Case-mix".

Pel que fa a les agrupacions d'antimicòtics, els azols varen representar al voltant del 80 % del total i per principis actius, el fluconazole va ser el més emprat per tots els tipus d'hospitals i serveis, essent aproximadament el 70 % de tot el consum.

La tendència de les dades de consum global d'antimicòtics de 2008 al 2016, va ser clarament a l'alça (18.5 %), especialment degudes als consums dels serveis quirúrgics, en que gairebé es va duplicar el consum. Aquest augment global va ser a causa de l'increment del consum de les noves equinocandines i azols (micafungina, anidulafungina i posaconazole) i el

ketoconazole. En menor mesura, també va augmentar el consum del voriconazole i fluconazole. En general, s'observà una tendència a la substitució dels fàrmacs més antics pels nous, tot i que el fluconazole es va mantenir com l'antimicòtic més utilitzat en tots els anys, grups d'hospitals i serveis.

En el present treball s'ha trobat informació a nivell dels Països Baixos, Bèlgica i, a partir de 2012, a França i Austràlia (31,81–86). En el cas dels Països Baixos, el consum durant el període 2008-2016, es va pràcticament duplicar, a diferència dels altres països, en que el consum va disminuir. Pel que fa als valors anuals dels consums, a Catalunya van ser semblants a la resta d'estudis, a excepció dels Països Baixos, que van ser entre 2 i 3 vegades superiors. Aquestes diferències es podrien explicar per l'adaptació que es va fer de la DDD de l'amfotericina B lisosòmica i de l'amfotericina B complex lipídica a l'ús real en el present treball (0,28 g i 0,35 g respectivament, basant-nos en el tractament de un pacient amb un pes de 70 kg).

En el cas d'altres països amb dades publicades d'antimicòtics, com Suècia i Islàndia, estan calculades en altres unitats de mesura (DDD/1000 habitants-dia) i per tant, no son comparables amb les dades d'aquest treball (35,87). Si que és cert, que en tots aquests estudis, el fluconazole és l'antimicòtic més utilitzat i representa entre un 70 i un 80 % del consum total.

A España, existeix l'estudi ENVIN-HELICS (47), amb dades de consum d'antimicòtics de la major part d'UCI d'hospitals espanyols, en que es va informar d'un augment del consum d'equinocandines i una disminució del fluconazole al llarg dels anys 2006-2010, però les dades no son comparables per les unitats de mesura utilitzades (DOT/100 estades), la proporció de pacients amb un determinat antimicòtic per nombre total de pacients amb tractament antimicòtic i pel temps de recollida de dades, corresponent a tres mesos l'any.

De cara a futurs estudis, es podrien aplicar algunes millores en la classificació dels grups d'hospitalaris, en que es tingués més en compte les diferències en la complexitat dels hospitals. També seria convenient calcular els consums en unitats de mesura addicionals, com les DDD/100 altes i DDD/1000 habitants-dia, per facilitar un anàlisi més complet de les tendències de consum. També es podrien emprar les DOT/100 estades, amb l'objectiu d'evitar possibles sobreestimacions en el consum d'alguns antimicòtics que s'utilitzen amb dosis superiors a les establertes en el sistema ATC/DDD (per exemple el fluconazole en les UCI).

Comparacions

El nostre programa facilita que es puguin establir comparacions intramurals, és a dir, entre serveis o unitats dins del mateix centre o dels serveis amb ells mateixos al llarg dels anys. En aquest sentit, és complementari de les comparacions que es poden establir utilitzant les DDP com a unitat de mesura. Aquesta tasca de retroalimentació de dades de les comissions cap als professionals dels serveis (*feedback*) és de gran importància clínica, afavoreix la conscienciació, la detecció de problemes i permet orientar les actuacions dins del centre i establir accions concretes de millora. Per altra banda, permet establir comparacions amb altres centres o grup d'hospitals que tinguin unes característiques semblants i que facin servir la mateixa metodologia (*benchmarking*), cosa que no es pot fer utilitzant les DDP. Aquesta activitat se suposa que ha d'incentivar als centres per aconseguir millors resultats, superant possibles competidors i està ben valorada entre els gestors sanitaris.

En aquest treball s'han calculat les dades a nivell de tot Catalunya i per grups d'hospitals utilitzant la mitjana ponderada, tal i com s'han fet, des de fa molts anys, en altres estudis de la mateixa envergadura com en els Països Baixos (60,72,74). Calculant les mateixes dades sense ponderar, les dades agregades serien lleugerament inferiors, ja que cada hospital (per petit que fos) tindria el mateix pes que un de molt gran.

Malgrat algunes limitacions en la comparació dels resultats de Catalunya amb altres estudis existents degut a l'heterogeneïtat en la metodologia utilitzada i l'escassetat de dades disponibles, si que ha estat possible establir algunes comparatives (31-40,78-79,81-86). A diversos països d'arreu del món s'han realitzat registres estandarditzats del consum hospitalari d'antibacterians, en DDD/100 estades, a nivell global i per subgrups terapèutics. En concret, en aquesta tesi es mostren dades de vuit països que fan aquest tipus de registres de forma regular en la majoria dels casos (excepte Alemanya, que disposa de dades molt puntuals). La comparació amb les dades de Noruega es veu obstaculitzada pel fet que aquest país empra unitats de mesura diferents en els seus informes anuals (DDD/1000 habitants-dia). Per tant, no va ser possible fer un benchmarking amb el consum hospitalari català. Tampoc va ser possible la comparació amb les dades de l'ESAC-Net, tot i contenir una gran quantitat de dades de diversos països, però calculades en DDD/1000 habitants-dia (una mesura a nivell de població) a diferència de les DDD/100 estades (una mesura a nivell de pacients hospitalaris).

Exceptuant Austràlia, s'ha vist que les tendències en el consum global a l'alça de Catalunya estan en línia amb els que es troben en altres països, especialment a Dinamarca i als Països Baixos. A Dinamarca i a Austràlia, el consum de 2008 a 2016 va ser superior a Catalunya, a diferència dels Països Baixos en que només ho va ser el 2016. En la resta de països, el consum va ser bastant inferior a Catalunya.

D'altra banda, cercant dades publicades en DDD/100 altes, s'observa que dels vuit països que realitzen de forma habitual registres dels consums, només quatre disposen també d'aquestes dades: Països Baixos, Suècia, Dinamarca i Bèlgica; en tots els casos, amb dades inferiors a Catalunya, incloent Països Baixos. Això no és així en el cas d'Escòcia, que disposa de dades a partir de 2012 en DDD/100/altes i amb consums bastant superiors a Catalunya i amb un increment del 10 %. Als Països Baixos i a Bèlgica, el consum per pacient va disminuir al llarg dels anys i en la resta de països es va mantenir força estable.

Analitzant la distribució del consum 2016 per grups d'antibacterians, en DDD/100 estades, s'observa que en tots els països les penicil·lines són el grup més nombrós (al voltant del 40 % a Catalunya i del 55 % a Dinamarca), seguit en segon lloc de les cefalosporines i fluoroquinolones. S'observa un ampli rang de consums entre uns països i els altres, essent Catalunya dels més alts. En el cas dels carbapenems, Catalunya és amb molta diferència el que té els percentatges més elevats respecte el total del consum d'antibacterians, fins a vuit vegades superior a altres països. És rellevant l'elevat percentatge d'utilització de penicil·lines sensibles a beta-lactamasa a Suècia i Dinamarca. A Catalunya les cefalosporines de tercera generació són les més utilitzades, a diferència de Dinamarca o Bèlgica, que estan en tercer i segon lloc, respectivament.

Pel que fa a les tendències de consum per grups d'antibacterians, crida especialment l'atenció el consum tant baix (tot i l'increment en els darrers anys) de Suècia en les combinacions de penicil·lines, inclosos inhibidors de la beta-lactamasa, respecte els altres països amb dades disponibles. En contrapartida, el consum de penicil·lines resistents a la beta-lactamasa de Suècia és quatre vegades superior a Catalunya. En el cas dels carbapenems, excepte Suècia i Austràlia, el consum augmenta d'un 16 % a un 118 % a la resta de països, incloent Catalunya, a on en tots els anys d'estudi, té un consum entre dos i quatre vegades superior a la resta de països. En les cefalosporines, excepte Suècia i

Dinamarca, els consums augmenten considerablement, especialment degut a les cefalosporines de primera i tercera generació. Tant a Catalunya com als Països Baixos i Suècia, el consum de fluoroquinolones es manté força estable, a diferència dels altres països a on el consum baixa de forma considerable. Catalunya te en tots els anys un consum entre 1.5 i 4 vegades superior als altres països. Per últim, en el cas dels grups d'altres antibacterians, format per linezolid i daptomicina, excepte Països Baixos, Bèlgica i Austràlia, el consum augmenta entre un 65 a un 400 % i Catalunya te uns consums entre tres i vint vegades superior als altres països.

Per veure la dificultat real de establir comparacions fiables, cal tenir en compte quines dades s'han tingut en compte en cada país. A Bèlgica s'han utilitzat les dades de reemborsament dels hospitals d'aguts i s'han exclòs els serveis de psiquiatria i els hospitals de dia. Als Països Baixos, s'han tingut en compte les dades informades per les farmàcies dels hospitals d'aguts i s'han inclòs les dades de consultes externes i dels hospitals de dia. A Dinamarca, s'han emprat les dades de vendes dels hospitals públics i s'han exclòs les dades d'hospitals privats i serveis de psiquiatria. A Suècia s'han utilitzat les dades de vendes d'hospitals d'aguts i no s'ha informat de cap servei exclòs; en canvi a França, s'han tingut en compte les dades de vendes de tots els hospitals i no s'ha informat de cap servei exclòs.

Limitacions, fortaleeses i perspectives de futur

Limitacions

La utilització de les DDD com a numerador en els càlculs de consum d'antibacterians comporta algunes limitacions. La DDD es refereix a la dosi mitjana habitual de manteniment diària d'un fàrmac per la seva principal indicació en adults i no te en compte el seu ús en situacions no habituals o que no siguin de manteniment. Existeixen casos en que s'han d'emprar dosis superiors (com en crítics, infeccions del SNC, obesitat, pacients amb eliminació renal augmentada) o situacions en les que s'han d'utilitzar dosis inferiors a les habituals (com en pediatria i insuficiència renal). Per aquests motius i perquè ofereix dades més rellevants a nivell clínic, alguns autors i fins i tot alguns països com els EEUU utilitzen els DOT. És sabut que existeix una discrepància entre les DDD establertes per l'OMS i les dosis diàries administrades realment. Les DDD són molt útils per a finalitats comparatives però les DOT ho serien per mesurar el consum d'antimicrobians en pacients pediàtrics i

crítics, per exemple, en les quals les DDD són molt diferents a les dosis administrades per aquest tipus de pacients. Les DOT són les principals unitats de mesura als EEUU, tot i que també tenen algunes limitacions com la seva baixa representativitat de l'exposició de fàrmacs, que la pot sobre representar, com per exemple, en tractaments que s'administren en un interval de dos dies per ajustaments de la funció renal.

Un factor a tenir en consideració en la valoració dels resultats dels consums, és l'increment en el nombre d'hospitals participants i per tant, en el nombre d'hospitals finalment inclosos en l'estudi. Aquest fet no és rellevant degut a que el nombre d'hospitals grans s'ha mantingut força estable i al calcular les dades en mitjanes ponderades, aquests són els que han tingut major nombre d'estades o altes. Per tant, l'increment d'hospitals mitjans però sobretot, petits, no ha tingut gaire impacte. D'altra banda, tal i com es comenta a l'apartat de resultats, els hospitals que s'incorporaren durant els darrers 2 anys de l'estudi, no s'incloueren per reduir l'impacte d'aquestes incorporacions.

Fortaleses

- 1) L'elevat nombre d'hospitals participants, incloent-hi també dades de petits centres hospitalaris d'arreu del territori, és un dels punts forts d'aquest treball.
- 2) La recollida estandarditzada de les dades, de cabdal importància per poder realitzar comparatives entre hospitals de dins o fora de Catalunya i també amb dades agregades de determinats països, sempre i quant també segueixin aquesta metodologia.
- 3) La realització d'exhaustius informes individualitzats per a cada hospital participant.
- 4) L'obtenció de les dades de consum per grups d'hospitals i pel total de Catalunya, en diferents nivells d'agregació dels antimicrobians. És a dir, pel total d'antibacterians i antimicòtics, per via d'administració, agrupacions d'antibacterians i fàrmacs.
- 5) L'anàlisi de les dades utilitzant una segona unitat de mesura (les DDD/100 altes), per tres grups d'hospitals (classificats pel nombre de llits i complexitat) i per grups d'antibacterians. A la literatura i en els informes de seguiment dels consums hospitalaris d'antimicrobians, no s'acostumen a estratificar per la mida dels hospitals ni per diversos nivells d'agregació de les dades i alhora, mostrar-les en DDD/100 altes com a unitat complementària. Tot i que són de gran valor, les conclusions d'alguns d'aquests estudis poden induir a error en un escenari de canvis importants en l'activitat hospitalària.

- 6) La formació dels responsables de recollir les dades a cada hospital i, posteriorment, donar-los coneixements en la interpretació de les seves pròpies dades de tendències de consum hospitalàries.

Perspectives de futur

- 1) En futurs estudis seria recomanable utilitzar altres unitats de mesura complementaries a les DDD, com les DOT, especialment en les unitats de crítics (23,27,88). També seria interessant el càlcul de les dades en DDD/1000 habitants/dia, per poder fer comparacions amb les dades publicades amb aquest indicador per diversos països i per l'ESAC.
- 2) Seria d'interés incloure en futurs treballs l'evolució de la resistència bacteriana en els mateixos àmbits hospitalaris i contrastar aquestes dades amb les del consum d'antibacterians.
- 3) Es podrien realitzar estudis més amplis i específics per recollir i calcular les dades per diversos serveis mèdics i quirúrgics d'especial interès, separar els hospitals per una altra classificació (universitaris/no universitaris, tal i com fan en alguns informes com a França, per nivells hospitalaris, amb/sense trasplantaments, per indicadors de complexitat com el *case mix*, etc). Cal tenir en compte, que tot i així, moltes diferències entre els hospitals no quedarien resoltes amb aquestes agrupacions. Això requeriria realitzar un estudi més ampli i específic per aquest tema per poder abordar totes aquestes qüestions i poder saber quin seria el sistema més adequat a casa nostra.
- 4) Una altra possible via d'estudi seria comparar les dades utilitzant la mitjana ponderada o sense, comparar-ho amb altres països i revisar quin criteri fan servir per calcular la mitjana.

CONCLUSIONS

13. CONCLUSIONS

- Aquest estudi ha demostrat la factibilitat de posar en marxa i consolidar un sistema estable de monitoratge estandarditzat del consum d'antimicrobians als hospitals d'aguts de Catalunya, permetent comparacions dins del propi hospital, entre hospitals i entre països.
- La col·laboració activa dels centres hospitalaris i la tasca continuada d'un centre coordinador responsable de la gestió de les dades han estat fonamentals per l'èxit del programa.
- Els informes periòdics han esdevingut una eina de gestió molt valuosa pels centres, facilitant l'aplicació i monitoratge de les seves polítiques internes d'antibiòtics i el "benchmarking".
- El consum d'antibacterians i d'antimicòtics en els hospitals grans, tant a nivell global com en els serveis medicoquirúrgics, va ser superior als de mida inferior. Tanmateix, es va observar una àmplia dispersió entre centres, inclús entre hospitals del mateix grup.
- El consum d'antibacterians en les UCI fou gairebé el doble dels serveis medicoquirúrgics. En el cas dels antimicòtics, aquest consum fou més de sis vegades superior.
- El consum global d'antibacterians, de 2008 al 2016, s'incrementà un 10.24 % a nivell hospitalari (DDD/100 estades) però no a nivell dels pacients (DDD/100 altes). Es veu necessària la utilització de diferents denominadors per poder interpretar adequadament les tendències temporals.
- Globalment, les penicil·lines foren el subgrup d'antibiòtics més utilitzats en tots els tipus d'hospitals, tot i que el seu consum mostra una tendència temporal negativa.

- És destacable l'augment continuat del consum de carbapenèmics i de nous antibiòtics amb activitat en front del SARM, observat en els tres grups d'hospitals, utilitzant les DDD/100 estades i les DDD/100 altes.
- Tot i la tendència de substitució dels antimicòtics antics pels més nous, el fluconazole mantingué el seu consum i fou sempre el més utilitzat.
- Les xifres globals de consum a Catalunya son comparables a les d'altres països de la UE amb registres similars.

BIBLIOGRAFIA

14. BIBLIOGRAFIA

1. Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2010 [consultat 27 de juliol de 2022]; 28 Supl. 4: 4-9. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21458693/>
2. Boyd NK, Teng C, Frei CR. Brief overview of approaches and challenges in new antibiotic development: a focus on drug repurposing. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 [consultat 27 de juliol de 2022];11: 684515 Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34079770/>
3. WHO: resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Ginebra, Suïssa; c2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
4. Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2018 [consultat 27 de juliol de 2022];7(1):1-17. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713465/>
5. de Kraker M, Stewardson AJ, Harbarth S, Will. 10 Million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Med* [Internet]. 2016 [consultat 27 de juliol de 2022];13(11):e1002184. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27898664/>
6. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals: a challenge to hospital leadership. *JAMA* [Internet]. 1996 [consultat 27 de juliol de 2022]; 275(3):234-40. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8604178/>
7. Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance: a public health action plan to combat antimicrobial resistance. [Internet]. Atlanta, Estats Units Amèrica; 2011 [consultat 27 de juliol de 2022]; Disponible a: <http://www.cdc.gov/drugresistance/annualReports.html#ar09>

8. Campos J, Gudiol F. Resumen general y conclusiones. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2010 [consultat 27 de juliol de 2022];28 Suppl 4(Supl. 4):55-6. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21458703/>
9. WHO: antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization [Internet]. Ginebra, Suïssa; 2014 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>
10. CDC: Antimicrobial resistance. [Internet]. Atlanta, Estats Units Amèrica; 2021 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.cdc.gov/drugresistance/intl-activities/global-strategies.html>
11. Delgado O, Bautista J, Sora M, Moranta F. Uso prudente de antibiòtics y propuestas de mejora desde la farmacia comunitaria y hospitalaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2010 [consultat 27 de juliol de 2022];28 Suppl 4(Supl. 4):36-9. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21458699/>
12. Parente DM, Morton J. Role of the pharmacist in antimicrobial stewardship. *Med Clin North Am* [Internet]. 2018 [consultat 27 de juliol de 2022];102(5):929-36. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30126581/>
13. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2018 [consultat 27 de juliol de 2022]; 40(5):948-52. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242589/>
14. File TM, Solomkin JS, Cosgrove SE. Strategies for improving antimicrobial use and the role of antimicrobial stewardship programs. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 [consultat 27 de juliol de 2022]; 53 Suppl 1:S15-22. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21795724/>
15. ECDC: antimicrobial consumption [Internet]. Estocolm, Suècia; c2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption>
16. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: guidelines for ATC classification and DDD assignment 2022. [Internet]. Oslo, Noruega; c2021 [consultat

- 27 de juliol de 2022]; Disponible a: https://www.whooc.no/filearchive/publications/2022_guidelines_web.pdf
17. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: ATC/DDD Index [Internet]. Oslo, Noruega; c2021 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/
 18. Villanueva-Bueno C, Montecatine-Alonso E, Jiménez-Parrilla F, Fernández-Llamazares CM, Manrique-Rodríguez S, Zamora-Flores E, et al. Antimicrobial defined daily dose in neonatal population. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Eng Ed)* [Internet]. 2022 [consultat 27 de juliol de 2022]; 40(2):59-65. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34183175/>
 19. 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 (Engl Ed)* [Internet]. 2019 [consultat 27 de juliol de 2022];37(5):301-6. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30268590/>
 20. 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. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012 [consultat 27 de juliol de 2022]; 67(5):1278-86. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22378680/>
 21. Suryawanshi S, Pandit V, Suryawanshi P, Panditrao A. Antibiotic prescribing pattern in a tertiary level neonatal intensive care unit. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2015 [consultat 27 de juliol de 2022]; 9(11):FC21-4. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26672773/>
 22. Liem TBY, Heerdink ER, Egberts ACG, Rademaker CMA. Quantifying antibiotic use in paediatrics: a proposal for neonatal DDDs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2010 [consultat 27 de juliol de 2022]; 29(10):1301-3. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20556467/>

23. 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* [Internet]. 2007 [consultat 27 de juliol de 2022]; 44(5):664-70. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17278056/>
24. Pakyz AL, Gurgle HE, Ibrahim OM, Oinonen MJ, Polk RE. Trends in antibacterial use in hospitalized pediatric patients in United States academic health centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2009 [consultat 27 de juliol de 2022];30(6):600-3. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19419328/>
25. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: DDD alterations [Internet]. Oslo, Noruega; 2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.whocc.no/atc-ddd-alterations-cumulative/ddd-alterations/>
26. Grau S, Hernández S, Limón E, Calbo E, Horcajada JP, Cano M, et al. Impact of changes in the WHO's 2019 update of DDDs on the measurement of adult hospital antibacterial consumption in Catalonia (Spain), 2008–18. *JAC Antimicrob Resist* [Internet]. 2020 [consultat 27 de juliol de 2022];2(4):dlaa079. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34223035/>
27. Vallès J, Fernández S, Cortés E, Morón A, Fondevilla E, Oliva JC, et al. Comparison of the defined daily dose and days of treatment methods for evaluating the consumption of antibiotics and antifungals in the intensive care unit. *Med Intensiva* [Internet]. 2020 [consultat 27 de juliol de 2022];44(5):294-300. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378384/>
28. 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* [Internet]. 2013 [consultat 27 de juliol de 2022];31(Supl. 4). Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24129285/>
29. 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. *Enferm Infecc*

- Microbiol Clin [Internet]. 2012 [consultat 27 de juliol de 2022];30(1):22.e1-22.e23. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22178010/>
30. Kallen MC, Natsch S, Opmeer BC, Hulscher MEJL, Schouten JA, Prins JM, et al. 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 [Internet]. 2019 [consultat 27 de juliol de 2022];38:347-55. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478815/>
31. SWAB: NethMap [Internet]. Països Baixos; c2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://swab.nl/en/nethmap-pvid369>
32. Statens Serum Institut: DANMAP [Internet]. Dinamarca; 2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.danmap.org/>
33. NIPH: NORM and NORM-VET: Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway [Internet]. Oslo, Noruega; 2021 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.fhi.no/en/publ/2021/norm-and-norm-vet/>
34. NIPH: NORM NORM-VET 2016. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway [Internet]. Tromsø/Oslo; 2017 [consultat 27 de juliol de 2022]; Disponible a: <https://unn.no/Documents/Kompetansetjenester,%20-sentre%20og%20fagr%C3%A5d/NORM%20-%20Norsk%20overv%C3%A5kingssystem%20for%20antibiotikaresistens%20hos%20mikrober/Rapporter/NORM%20NORM-VET%202016.pdf>
35. SVA: swedres-svarm reports [Internet]. Uppsala, Suècia; 2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.sva.se/en/our-topics/antibiotics/svarm-resistance-monitoring/swedres-svarm-reports/>
36. Government of South Australia: national antimicrobial utilisation surveillance program [Internet]. South Australia; c2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/public+content/sa+health+internet/clinical+resources/clinical+programs+and+practice+guidelines/infection+and+injury+management/antimicrobial+stewardship/national+antimicrobial+utilisation+surveillance+program+nausp/national+antimicrobial+utilisation+surveillance+program+nausp>

37. Santé publique France: accueil [Internet]. France; c2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.santepubliquefrance.fr/>
38. HPSC: home [Internet]. Dublin, Irlanda; c2011-2020 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.hpsc.ie/>
39. ECDC: ESAC-Net [Internet]. Estocolm, Suècia; c2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>
40. BVL: GERMAP – Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch [Internet]. Alemanya; c2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/01_Aufgaben/05_AufgAntibiotikaResistenz/04_GERMAP/GERMAP_node.html
41. REIPI-ISCIII: Spanish Network for Research in Infectious Diseases [Internet]. Sevilla, España; c2020 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.reipi.org/>
42. SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet]. Madrid, España; c2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.sefh.es/>
43. Rodríguez-Baño J, Pérez-Moreno MA, Peñalva G, Garnacho-Montero J, Pinto C, Salcedo I, et al. Outcomes of the PIRASOA programme, an antimicrobial stewardship programme implemented in hospitals of the Public Health System of Andalusia, Spain: an ecologic study of time-trend analysis. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2020 [consultat 27 de juliol de 2022]; 26(3):358-65. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31323260/>
44. Junta de Andalucía. Conselleria de Salud y Familias: PIRASOA [Internet]. Sevilla, España; c2020 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <http://pirasoa.iavante.es/>
45. PRAN - Plan Nacional Resistencia Antibióticos: mapas de consumo de antibióticos [Internet]. Madrid, España; c2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de-consumo>

46. PRAN - Plan Nacional Resistencia Antibióticos: informe JIACRA España [Internet]. Madrid, España; 2018 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/informe-jiacra-espana>
47. SeMiCyUC/Hospital Vall d'Hebron: ENVIN - HELICS [Internet]. España; 2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/#>
48. CatSalut. Generalitat de Catalunya: VINCat [Internet]. Barcelona; 2022[consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/vincat/>
49. Trilla A. The VINCat Program: quality and safety improvements in Catalonia. Editorial. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2012 [consultat 27 de juliol de 2022]; 30 Suppl3:1-2. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22776146/>
50. Russo PL, Bull A, Bennett N, Boardman C, Burrell S, Motley J, et al. The establishment of a statewide surveillance program for hospital-acquired infections in large Victorian public hospitals: a report from the VICNISS Coordinating Centre. Am J Infect Control. [Internet]. 2006 [consultat 27 de juliol de 2022];34(7): 430-6. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945689/>
51. Gastmeier P, Sohr D, Schwab F, Behnke M, Zuschneid I, Brandt C, et al. Ten years of KISS: the most important requirements for success. J Hosp Infect [Internet]. 2008 [consultat 27 de juliol de 2022];70 Supl. 1. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18994676/>
52. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene: EPINE [Internet]. España; 2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://epine.es/>
53. Gudiol F, Limón E, Fondevilla E, Argimon JM, Almirante B, Pujol M. The development and successful implementation of the VINCat Program. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2012 [consultat 27 de juliol de 2022]; 30 Supl. 3:3-6. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X12700897>
54. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya: pla de salut de Catalunya 2011-2015 [Internet]. Barcelona; 2012 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/5519>

55. Observatori del Sistema de Salut de Catalunya: dades anteriors [Internet]. Barcelona; 2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: [https://observatorisalut.gencat.cat/ca/central de resultats/informes cdr/informe d a nys anteriors/](https://observatorisalut.gencat.cat/ca/central_de_resultats/informes_cdr/informe_d_a_nys_anteriors/)
56. ELSEVIER: enfermedades infecciosas y microbiología clínica [Internet]. España; c2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-seccion-surveillance-health-care-associated-infections-55789>
57. Robertson J, Vlahović-Palčevski V, Iwamoto K, Högberg LD, Godman B, Monnet DL, et al. Variations in the consumption of antimicrobial medicines in the european region, 2014–2018: findings and implications from ESAC-Net and WHO Europe. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021 [consultat 27 de juliol de 2022];12: 639207. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34220495/>
58. Grau S, Hernández S, Echeverría-Esnal D, Almendral A, Ferrer R, Limón E, et al. Antimicrobial consumption among 66 acute care hospitals in catalonia: impact of the COVID-19 pandemic. *Antibiotics* [Internet]. 2021 [consultat 27 de juliol de 2022];10(8): 943. Disponible a: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/8/943>
59. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection* [Internet]. 2008 [consultat 27 de juliol de 2022];36(6): 549-59. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19011740/>
60. Liem TB, Filius FM, van der Linden PD, Janknegt R, Natsch S, Vulto AG. Changes in antibiotic use in Dutch hospitals over a six-year period: 1997 to 2002. *Neth J Med* [Internet]. 2005 [consultat 27 de juliol de 2022]; 63 (9): 354-60. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16244383/>
61. Polk RE, Hohmann SF, Medvedev S, Ibrahim O. Benchmarking risk-adjusted adult antibacterial drug use in 70 US academic medical center hospitals. *Clin Infect Dis*

- [Internet]. 2011 [consultat 27 de juliol de 2022];53(11):1100-10. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21998281/>
62. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2012 [consultat 27 de juliol de 2022];33(4):338-45. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22418628/>
63. Stenehjem E, Hyun DY, Septimus E, Yu KC, Meyer M, Raj D, et al. Antibiotic stewardship in small hospitals: barriers and potential solutions. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 [consultat 27 de juliol de 2022]; 65(4):691-6. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28472291/>
64. Stenehjem E, Hersh AL, Sheng X, Jones P, Buckel WR, Lloyd JF, et al. Antibiotic use in small community hospitals. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 [consultat 27 de juliol de 2022];63(10):1273-80. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27694483/>
65. Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, Dumyati G, Janelle SJ, Kainer MA, et al. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May-September 2011. *JAMA* [Internet]. 2014 [consultat 27 de juliol de 2022];312(14):1438-46. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25291579/>
66. Baggs J, Fridkin SK, Pollack LA, Srinivasan A, Jernigan JA. Estimating National Trends in inpatient antibiotic use among US hospitals from 2006 to 2012. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2016 [consultat 27 de juliol de 2022];176(11):1639-48. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27653796/>
67. Couderc C, Lacavé L, L'Héritau F, Astagneau P. Surveillance of overall hospital antibiotic consumption: is stratification according to hospital size the best method? *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2011 [consultat 27 de juliol de 2022];32(12):1223-5. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22080664/>
68. MacDougall C, Polk RE. Variability in rates of use of antibacterials among 130 US hospitals and risk-adjustment models for interhospital comparison. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2008 [consultat 27 de juliol de 2022];29(3):203-11. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18257689/>

69. Campbell RJ, Giljahn L, Machesky K, Cibulskas-White K, Lane LM, Porter K, et al. Clostridium difficile infection in Ohio hospitals and nursing homes during 2006. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2009 [consultat 27 de juliol de 2022];30(6):526-33. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19419272/>
70. Kuntz JL, Cavanaugh JE, Becker LK, Ward MA, Appelgate DM, Herwaldt LA, et al. Clostridium difficile-associated disease in patients in a small rural hospital. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2007 [consultat 27 de juliol de 2022];28(11):1236-9. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17926273/>
71. Klevens RM, Edwards JR, Gaynes RP. The impact of antimicrobial-resistant, health care-associated infections on mortality in the United States. Clin Infect Dis [Internet]. 2008 [consultat 27 de juliol de 2022];47(7):927-30. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18752440/>
72. Filius PMG, Liem TBY, van der Linden PD, Janknegt R, Natsch S, Vulto AG, et al. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2005 [consultat 27 de juliol de 2022];55(5): 805-8. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15814603/>
73. Collado R, Losa JE, Álvaro EA, Toro P, Moreno L, Pérez M. Evaluación del consumo de antimicrobianos mediante DDD/100 estancias versus DDD/100 altas en la implantación de un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2015 [consultat 27 de juliol de 2022]; 28 (6): 317-21. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26621177/>
74. Kwint HM, van der Linden PD, Roukens MMB, Natsch S. Intensification of antibiotic use within acute care hospitals in the Netherlands. J Antimicrob Chemother [Internet] 2012 [consultat 27 de juliol de 2022]; 67(9):2283-8. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22635524/>
75. Almirante B, Gudiol F, Grau S, Fondevilla E, Mojal S, Palomar M, et al. The VINCAt Program Antibiotic consumption at 46 VINCAt hospitals from 2007 to 2009, stratified by hospital size and clinical services [Internet]. Vol. 30, Enferm Infecc Microbiol Clin

- 2012 [consultat 27 de juliol de 2022]; 30 Suppl 3:43-51. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22776154/>
76. Grau S, Fondevilla E, Freixas N, Mojal S, Sopena N, Bella F, et al. Relationship between consumption of MRSA-active antibiotics and burden of MRSA in acute care hospitals in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2014 [consultat 27 de juliol de 2022]; 16;70(4):1193-7. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25433010/>
77. HPSC: surveillance reports [Internet]. Dublin, Irlanda; c2011-2020 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.hpsc.ie/a-z/microbiologyantimicrobialresistance/europeansurveillanceofantimicrobialconsumptionsac/surveillance-reports/>
78. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Increasing consumption of MRSA-active drugs without increasing MRSA in German ICUs. *Intensive Care Med* [Internet]. 2011 [consultat 27 de juliol de 2022]; 37(10):1628-32. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21858520/>
79. RIVM: NethMap 2016: consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2015 / MARAN 2016: Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2015 [Internet]. Bilthoven, Països Baixos; 2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.rivm.nl/publicaties/nethmap-2016-consumption-of-antimicrobial-agents-and-antimicrobial-resistance-among>
80. Grau S, Fondevilla E, Echeverría-Esnal D, Alcorta A, Limon E, Gudiol F. Widespread increase of empirical carbapenem use in acute care hospitals in Catalonia, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2019 [consultat 27 de juliol de 2022]; 37(1):36-40. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29703463/>
81. HealthStat: your portal to Belgian Health statistics [Internet]. Brussel·les, Bèlgica; 2022 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.healthstat.be/>
82. RAISIN-Santé Publique France: surveillance de la consommation des antibiotiques - Réseau ATB Raisin - Résultats 2013 [Internet]. Saint-Maurice Cedex, França; 2015 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux->

[antibiotiques/documents/rapport-synthese/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin-resultats-2013](https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin-resultats-2013)

82. RAISIN-Santé Publique France: surveillance de la consommation des antibiotiques - Réseau ATB Raisin - Résultats 2012 [Internet]. Saint-Maurice Cedex, France; 2014 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin-resultats-2012>
83. RAISIN-Santé Publique France: surveillance de la consommation des antibiotiques - Réseau ATB Raisin - Résultats 2016 [Internet]. Saint-Maurice Cedex, France; 2018 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin-resultats-2016>
84. RAISIN-Santé Publique France: surveillance de la consommation des antibiotiques - Réseau ATB Raisin - Résultats 2014 [Internet]. Saint-Maurice Cedex, France; 2016 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin-resultats-2014>
85. RAISIN-Santé Publique France: surveillance de la consommation des antibiotiques - Réseau ATB Raisin - Résultats 2015 [Internet]. Saint-Maurice Cedex, France; 2017 [consultat 27 de juliol de 2022]. Disponible a: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin-resultats-2015>
86. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Nationwide study of candidemia, antifungal use, and antifungal drug resistance in Iceland, 2000 to 2011. J Clin Microbiol

[Internet]. 2013 [consultat 27 de juliol de 2022]; 51(3):841-8. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23269738/>

87. Kubin CJ, Jia H, Alba LR, Furuya EY. Lack of Significant Variability among Different Methods for Calculating Antimicrobial Days of Therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2012 [consultat 27 de juliol de 2022]; 33(4):421-3. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22418642/>

ANNEXOS

15. ANNEXOS

15.1. Producció científica derivada de la tesi doctoral

Antibiotic consumption trends among acute care hospitals in Catalonia (2008-2016): impact of different adjustments on the results.

Fondevilla E, Grau S, Echeverría-Esnal D, Gudiol F; VINCat Program Group. Antibiotic consumption trends among acute care hospitals in Catalonia (2008-2016): impact of different adjustments on the results. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021 Feb;19(2):245-251. doi: 10.1080/14787210.2020.1814142. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32825806.

Antibiotic consumption trends among acute care hospitals in Catalonia (2008–2016): impact of different adjustments on the results

Esther Fondevilla, Santiago Grau, Daniel Echeverría-Esnal, Francesc Gudiol & on behalf of the VINCat Program Group

To cite this article: Esther Fondevilla, Santiago Grau, Daniel Echeverría-Esnal, Francesc Gudiol & on behalf of the VINCat Program Group (2021) Antibiotic consumption trends among acute care hospitals in Catalonia (2008–2016): impact of different adjustments on the results, Expert Review of Anti-infective Therapy, 19:2, 245–251, DOI: [10.1080/14787210.2020.1814142](https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1814142)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1814142>



Published online: 30 Sep 2020.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 27



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)






Citing articles: 2 View citing articles [↗](#)

ORIGINAL RESEARCH



Antibiotic consumption trends among acute care hospitals in Catalonia (2008–2016): impact of different adjustments on the results

Esther Fondevilla ^a, Santiago Grau ^{b,c,d}, Daniel Echeverría-Esnal ^c, Francesc Gudiol^{e,f} and on behalf of the VINCat Program Group[†]

^aDepartment of Health, VINCat Coordinating Centre (2006–2018), Catalonia, Spain; ^bDepartment of Health, Member of VINCat Committee, Catalonia, Spain; ^cPharmacy Department, Hospital Del Mar, Barcelona, Spain; ^dPharmacy Department, Universitat Autònoma De Barcelona, Barcelona, Spain; ^eDepartment of Health, Director of VINCat Program (2006–2018), Catalonia, Spain; ^fEmeritus Professor of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

ABSTRACT

Objectives: Hospital antibiotic consumption is measured using defined-daily-doses (DDD) divided by bed days. However, other denominators as discharges could provide a more accurate interpretation of consumption. The main objective was to analyze trends of antibiotic consumption among hospitals in Catalonia during the period 2008–2016, using both DDD/100 bed days and DDD/100 discharges.

Methods: Retrospective, descriptive, and longitudinal study performed among acute care hospitals affiliated to VINCat Program. Antibiotic consumption was expressed using the Anatomical Therapeutic Chemical/DDD classification and trends with a mixed linear model. Trends after using both DDD/100 bed days and DDD/100 discharges were determined and compared.

Results: Overall antibiotic consumption from 2008 to 2016 increased by 10.24% ($P < 0.001$) DDD/100 bed days, but remained stable ($-0.87%$, $P = 0.051$) in DDD/100 discharges. Although DDD and discharges remained unchanged, a significant reduction in bed days ($-9.63%$) and length of stay ($-8.19%$) was observed. A worrisome increase in the consumption of carbapenems and anti-MRSA drugs was noticed.

Conclusion: Whereas a significant upward trend in antibiotic consumption in DDD/100 bed days was noticed, DDD/100 discharges remained stable. The description of both indicators seems therefore essential for a correct interpretation of data.

ARTICLE HISTORY

Received 15 April 2020
Accepted 20 August 2020

KEYWORDS

Antimicrobial stewardship;
antibiotic consumption;
defined daily dose;
carbapenems; patient-days;
discharges

1. Introduction

The monitoring of antibiotic consumption in the hospital environment is an essential part of the antimicrobial stewardship programs, aimed to promote a rational antibiotic use and to decrease the development of bacterial resistance [1,2].

Usually, raw data of consumption are collected as defined daily doses (DDD), according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)/DDD system [3]. This unit of measurement

allows obtaining standardized results and has been useful for comparisons between centers and benchmarking purposes.

Although other denominators such as DDD/1000 inhabitants have been recommended in other settings, in the hospital environment, adjusted consumption data have been habitually obtained using bed days as a denominator. However, some studies have highlighted the importance of using discharges as a concomitant denominator [4–6]. This strategy may provide a better interpretation of consumption trends, which may vary largely according to hospital activity,

CONTACT Santiago Grau  Sgrau@parcdesalutmar.cat  Department of Pharmacy, Hospital Del Mar, Barcelona, 08003, Spain.

[†]Members of the VINCat Program Group: Althaia Xarxa Assistencial de Manresa (Antònia Balet), CAPIO Hospital Universitari Sagrat Cor (Montserrat Pons), Center Atenció Integral Dos de Maig (Maria Teresa Barrera), Centro Médico Delfos (Miquel Calafell), Clínica de Ponent (Gemma Enrique-Tarancon), Clínica Girona (Glòria Gayolà), Clínica Terres de l'Ebre (Montserrat Carrascosa), Consorci Hospitalari de Vic (Camil·la Valls), Consorci Sanitari de Terrassa (Mireia Fuster), Espitau Val d'Aran (Ludivina Ibáñez), Fundació Hospital-Asil de Granollers (Jordi Cuquet and Maria Sagalés), Fundació Sanitària Mollet (Mònica Calonge), Fundació Puigvert (Lídia Salse), Fundació Sanitària d'Igualada (Juan Serrais), Hospital Clínic de Barcelona (Ester López-Suñé), Hospital Comarcal de Blanes (Susana Terré), Hospital Comarcal de l'Alt Penedès (Teresa Arranz), Hospital Comarcal del Pallars (Marisa Grañó and Mercè Guixa), Hospital Comarcal Móra d'Ebre (Francesc Pàez), Hospital Comarcal Sant Jaume de Calella (Susana Terré), Hospital de Barcelona (Ana Ayestaran), Hospital de Campdevànol (Leonor Munell), Hospital de Figueras (Virginia Gol), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Eduard Fernández de Gamarra), Hospital de Mataró (Lluís Campins and Teresa Gurrera), Hospital de Palamós (Núria Bosacomà), Hospital de Puigcerdà (Elisenda Flotats), Hospital de Sabadell (Anisi Morón and Mònica Gómez), Hospital de Sant Celoni (Olga Curiel), Hospital de Sant Rafael (Maria José Fraile and Conxita Mestres), Hospital de Viladecans (Natàlia Carrasco), Hospital del Mar (Mercè Espونا), Hospital del Vendrell (Esther Vicente), Hospital General de Catalunya (Pilar Marcos), Hospital General del Parc Sanitari Sant Joan de Déu (Anna Capellà), Hospital Municipal de Badalona (Begoña Pascual), Hospital Mútua de Terrassa (Paula Arcenillas and Pablo March), Hospital Plató (Magda Montserrat), Hospital Quirón Teknon (Jordi Fernández), Hospital Residència Sant Camil (Núria Benages), Hospital Sant Bernabé de Berga (Eugènia Òdena and Marta Isern), Hospital Sant Jaume d'Olot (Pilar Alemany), Hospital Sant Joan de Déu de Martorell (Francesca Pujol), Hospital Sant Joan Despi Moisès Broggi (Núria San Juan and Laura Losa), Hospital Sant Pau i Santa Tecla (Isabel Martínez), Hospital Santa Maria de Lleida (Pilar Capdevila and Inma Molins), Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona (Laura Canadell), Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Santiago Manuel Cano), Hospital Universitari de Bellvitge (Ariadna Padullés), Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta (Laura Gratacós), Hospital Universitari de la Vall d'Hebron (David Company and Margarida Garau), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Ramon Borràs), Hospital Universitari Sant Joan de Reus (Pilar Salvador and Ana Gómez), Hospital Verge de la Cinta de Tortosa (Maria Esther Julián), Institut Guttmann (Josana Fierro), Pius Hospital de Valls (Maria Àngels Vidal and Josep Maria Calbet).

© 2020 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

and a more accurate evaluation of the antibiotic pressure to which patients are subjected during their hospitalization [5,7].

In the case of Catalonia (an autonomous region of Spain with 7.5 million inhabitants), coordinated antimicrobial stewardship activities are performed within the framework of the VINCat Program, created in 2006 [8]. In this context, we published an early study assessing the antibacterial consumption of 46 acute care hospitals affiliated to VINCat during the period 2007–2009 [4]. In this study, we used DDD/100 bed days as the only measurement unit.

The main objective of the present study was to analyze trends of antibiotic consumption among acute care hospitals in Catalonia during the period 2008–2016, using both DDD/100 bed days and DDD/100 discharges as measurement units. In addition, trends and consumption patterns were also assessed in three different hospital groups, classified according to their size and complexity.

2. Patients and methods

2.1. Setting and study design

All acute care hospitals affiliated to VINCat Program [8] were asked to participate in this retrospective, descriptive, and longitudinal study.

The hospitals were classified into three groups, according to size and complexity: large university hospitals, more than 500 beds (group I); medium-sized hospitals, between 200 and 500 beds (group II); and small hospitals, less than 200 beds (group III). University hospitals were present in all groups. Hospitals were included in the VINCat Program if they have an independent infection control committee and were willing to participate [8].

Global consumption trends and consumptions of the main drug classes were calculated for the entire period, considering the total number of hospitals and the three hospital groups separately. Trends after using both 100 bed days and 100 discharges were compared.

2.2. Data collection

Hospital inclusion and exclusion criteria were established to guarantee a homogenous and standardized collection of antibiotic consumptions, length of stay, patient days, and discharges [8]. All data were included except those from pediatrics, hospital wards with minimal consumption (i.e. psychiatry), and units that do not produce discharges such as outpatient and emergency services, which were excluded from the numerator and denominator.

The consumption of antibacterials for systemic use (code J01 in the ATC) was recorded by each participating hospital and was electronically transferred to the Coordinating Center of the VINCat Program (CC-VINCat) once a year [3,8]. The coordinating center established the criteria for the compilation of data.

Before starting the study and on annual basis, all hospitals were trained by the responsible pharmacist from the CC-VINCat, to guarantee a homogeneous collection of data according to VINCat established criteria [8]. All the registered

information was thereafter assessed and validated. Afterwards, the consumption of antibiotics was calculated both in DDD/100 bed days and in DDD/100 discharges.

2.3. Measurement of antibiotic consumptions

Following the recommendations of the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, the consumption of antibiotics was calculated in DDD/100 bed days using the ATC/DDD System methodology [3]. The last version (2018) of DDD classification was employed for all years, making appropriate adjustments. The admission and discharge days were considered as a single day.

A weighted mean of the antibacterial consumption according to the hospital group was calculated from the sum of the consumption of all the hospitals of each group, expressed in DDD, divided by the sum of their patient days or discharges.

2.4. Statistical analysis

The trends in antibacterial consumption were analyzed using a mixed linear model with the hospital as a cofactor and the year as covariance. It was tested if the mixed linear regression coefficient was significantly different from zero. The comparison of DDD, patient days, discharges, and average bed days between 2008 and 2016 was carried out with the Wilcoxon signed-rank test. *P* values less than 0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed with SPSS 18.0 (IBM Corp.).

3. Results

3.1. Participation and indicators of hospital activity

The total number of participating centers throughout the study as well as the number of centers stratified by hospital groups are shown in Figure 1. From a total of 66 hospitals, participation rate ranged from 62.1% in 2008 to 92.4% in 2016. Mean of unadjusted DDD, bed days, discharges, and length of stay are presented in Table 1. Both mean DDD and discharges remained stable during the 9 years of analysis. In contrast, a significant reduction between 2008 and 2016 was observed

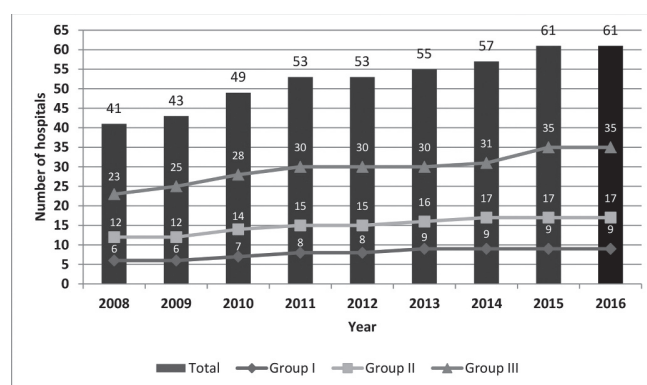


Figure 1. Number of participating hospitals during the period 2008–2016 (total and stratified by groups). Total: all the groups, group I: >500 beds, groups II: 200–500 beds, group III: <200 beds.

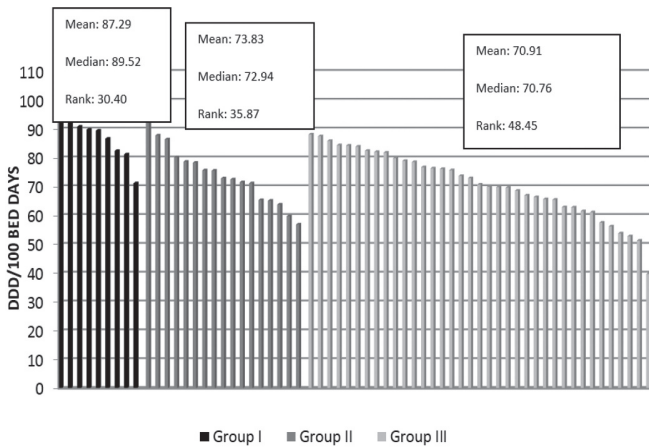


Figure 2. Differences in the antibiotic consumption between 2008 and 2016 according to hospital group and calculated in DDD/100 bed days. DDD: defined daily dose; total: all groups. Group I: >500 beds. Group II: 200–500 beds. Group III: <200 beds.

Table 1. Mean of defined daily doses (DDD), bed days, discharges, and length of stay in 2008 and 2016 among VINCat hospitals.

Mean	Year		%	P value
	2008	2016		
Total				
DDD	47,512	47,329	-0.39	0.354
Bed days	63,525	57,405	-9.63	0.003
Discharges	10,297	10,346	0.48	0.819
Length of stay	5.74	5.27	-8.19	0.001
Group I (>500 beds)				
DDD	141,580	143,883	1.63	0.173
Bed days	171,232	157,775	-7.86	0.753
Discharges	22,842	23,777	4.09	0.345
Length of stay	7.50	6.63	-11.6	0.116
Group II (200–500 beds)				
DDD	56,944	56,655	-0.51	0.695
Bed days	80,687	72,830	-9.74	0.023
Discharges	14,130	13,546	-4.13	0.583
Length of stay	5.71	5.40	-5.43	0.028
Group III (<200 beds)				
DDD	18,051	17,971	-0.44	0.605
Bed days	26,475	24,103	-8.96	0.012
Discharges	5024	5339	6.27	0.372
Length of stay	5.30	4.86	-8.30	0.022

DDD: defined daily dose (unadjusted); %: difference between 2008 and 2016; total: all groups, group I: >500 beds, group II: 200–500 beds, group III: <200 beds.

The statistical analysis was performed with the Wilcoxon signed-rank test. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

in the mean number of bed days and hospital length of stay (-9.63% and -8.19%, respectively). Similar reductions were seen when considering the three groups separately, although in group I, the difference was not statistically significant. In Figure 2 we describe the differences in the antibiotic consumption between 2008 and 2016 according to hospital group and calculated in DDD/100 bed days.

3.2. Antibacterial consumption trends in the period 2008–2016

Trends of global antibiotic consumption through the study period are shown in Table 2. An increase in the overall consumption in DDD/100 bed days of 10.24% (P < 0.001) was noticed over the 9 years of data collection. This rise was also statistically significant in each of the three hospital groups studied. On the other hand, the consumption calculated in DDD/100 discharges remained stable (-0.87%, P = 0.051). Some variations were observed between hospital groups, but without statistically significant differences. In both measurements and throughout the study period, the consumption of antibiotics in group I was higher than in groups II and III.

Detailed consumptions of main antibacterial groups are shown in Table 3. The consumptions of ATC group J01XX ‘other antimicrobials’ are presented at the level of the most used drugs.

Penicillins (J01C, which globally accounted for more than 40% of all antibiotics prescribed) and aminoglycosides (J01G), showed a significant downward trend. On the contrary, cephalosporins (J01DB-J01DE), carbapenems (J01DH), anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) drugs (J01XA01, J01XX09, J01XX08, and J01XX01), macrolides (J01F), colistin (J01XB01), and fosfomycin (J01XX01) showed a significant upward trend in both measurements. The consumption of the remaining antibacterial groups, including fluoroquinolones, did not vary significantly.

4. Discussion

The knowledge of the antibacterial consumption trends both locally and regionally is essential to assess tendencies and patterns of use of old and new antimicrobials in the clinical practice. This could lead to the introduction of measures to

Table 2. Antibiotic consumption (J01) consumption in VINCat hospitals from 2008 to 2016, expressed in DDD/100 bed days and DDD/100 discharges.

	Year									%	Trend	P value	
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016				
Total													
DDD/100 bed days	74.79	78.11	78.21	77.95	81.10	80.51	81.18	80.35	82.45	10.24	0.920	<0.001	
DDD/100 discharges	461.43	465.51	460.08	455.87	477.12	457.89	455.07	449.35	457.44	-0.87	2.058	0.051	
Group I (>500 beds)													
DDD/100 bed days	82.68	86.34	87.24	85.78	87.95	90.49	88.26	88.41	91.19	10.29	0.853	0.007	
DDD/100 discharges	619.82	613.86	599.52	600.21	616.48	589.37	579.15	615.88	605.14	-2.37	3.544	0.261	
Group II (200–500 beds)													
DDD/100 bed days	70.57	72.91	72.92	73.16	76.81	73.61	76.28	74.09	77.79	10.23	0.958	<0.001	
DDD/100 discharges	403.01	439.13	423.25	411.60	440.17	409.08	406.87	387.28	418.24	3.78	1.888	0.299	
Group III (<200 beds)													
DDD/100 bed days	68.18	73.25	71.65	71.45	75.39	72.91	75.89	75.50	74.56	9.36	0.915	<0.001	
DDD/100 discharges	359.28	344.73	345.76	340.95	357.13	345.67	356.65	340.72	336.62	-6.31	1.684	0.228	

DDD: defined daily dose; %: difference between 2008 and 2016; Total: all groups, group I: >500 beds, group II: 200–500 beds, group III: <200 beds. The statistical analysis was performed with the Wilcoxon signed-rank test. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

Table 3. Antibiotic consumption (J01) of main antibacterial groups from 2008 to 2016, expressed in DDD/100 bed days and DDD/100 discharges.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	%	Trend	P value
DDD/100 bed days	33.54	34.23	32.49	31.94	32.06	32.06	31.26	30.55	31.21	-6.95	-0.054	0.387
DDD/100 discharges	206.93	203.97	191.13	186.78	193.46	182.36	175.22	170.88	173.17	-16.32	-1.884	<0.001
Penicillins (J01C)												
DDD/100 bed days	12.02	12.83	12.93	13.25	13.91	14.23	14.46	14.17	14.54	20.97	0.344	<0.001
DDD/100 discharges	74.17	76.47	76.04	77.51	81.85	80.94	81.03	79.27	80.65	8.74	1.381	<0.001
Cephalosporins (J01DB, J01DC, J01DD, and J01DE)												
DDD/100 bed days	12.37	12.88	13.16	12.84	13.10	12.59	12.75	12.31	12.00	-2.99	0.025	0.541
DDD/100 discharges	76.31	76.74	77.45	75.08	77.08	71.62	71.45	68.83	66.58	-12.75	-0.358	0.177
Quinolones (J01M)												
DDD/100 bed days	3.38	3.90	4.67	4.54	5.20	5.49	5.81	6.16	6.69	97.93	0.262	<0.001
DDD/100 discharges	20.85	23.21	27.47	26.57	30.61	31.22	32.56	34.42	37.13	78.08	1.410	<0.001
Carbapenems (J01DH)												
DDD/100 bed days	3.51	3.68	3.69	4.06	4.19	4.23	4.29	4.49	4.56	29.91	0.117	<0.001
DDD/100 discharges	21.63	21.95	21.70	23.73	24.64	24.05	24.06	25.11	25.32	17.06	0.534	<0.001
Macrolides, lincosamides, and streptogramins (J01F)												
DDD/100 bed days	2.73	2.74	2.77	2.53	2.51	2.35	2.39	2.19	2.28	-16.48	-0.097	<0.001
DDD/100 discharges	16.84	16.35	16.31	14.81	14.74	13.39	13.40	12.25	12.63	-25.00	-0.622	<0.001
Sulfonamides and trimethoprim (J01E)												
DDD/100 bed days	1.66	1.58	1.53	1.66	1.72	1.58	1.64	1.66	1.57	-5.42	0.006	0.490
DDD/100 discharges	10.25	9.43	8.99	9.73	10.14	8.98	9.18	9.28	8.70	-15.12	-0.075	0.157
Aminoglycosides (J01G)												
DDD/100 bed days	1.16	1.28	1.35	1.48	1.49	1.49	1.54	1.53	1.52	31.03	0.023	0.003
DDD/100 discharges	7.13	7.62	7.93	8.63	8.74	8.48	8.66	8.55	8.45	18.51	0.094	0.019
Other antibacterials (J01XA01): vancomycin												
DDD/100 bed days	0.12	0.28	0.51	0.55	0.86	0.96	1.14	1.16	1.41	1075.00	0.139	<0.001
DDD/100 discharges	0.75	1.65	3.01	3.24	5.07	5.44	6.39	6.48	7.82	942.67	0.850	<0.001
Other antibacterials (J01XX09): daptomycin												
DDD/100 bed days	0.38	0.46	0.65	0.52	0.62	0.71	0.84	0.93	1.16	205.26	0.063	<0.001
DDD/100 discharges	2.34	2.76	3.85	3.02	3.64	4.03	4.68	5.22	6.41	173.93	0.369	<0.001
Other antibacterials (J01XX08): linezolid												
DDD/100 bed days	0.50	0.65	0.71	0.79	0.79	0.75	0.77	0.83	0.98	96.00	0.028	0.018
DDD/100 discharges	3.08	3.86	4.15	4.60	4.65	4.27	4.34	4.62	5.44	76.62	0.152	0.014
Other antibacterials (J01XB01): colistin												
DDD/100 bed days	0.40	0.39	0.51	0.51	0.57	0.63	0.79	0.81	0.81	102.5	0.025	0.001
DDD/100 discharges	2.49	2.33	3.01	2.99	3.38	3.56	4.45	4.51	4.51	81.73	0.150	0.001
Other antibacterials (J01XX01): fosfomicin												
DDD/100 bed days	0.09	0.11	0.24	0.23	0.29	0.30	0.33	0.38	0.42	366.67	0.030	<0.001
DDD/100 discharges	0.56	0.66	1.41	1.35	1.69	1.73	1.85	2.15	2.35	319.64	0.147	<0.001
Tetracyclines (J01A)												
DDD/100 bed days	0.34	0.42	0.41	0.37	0.38	0.42	0.44	0.51	0.55	61.77	0.013	0.001
DDD/100 discharges	2.10	2.48	2.42	2.16	2.23	2.39	2.48	2.86	3.03	44.29	-0.189	0.352
Monobactams (J01DF)												
DDD/100 bed days	0.23	0.22	0.12	0.16	0.13	0.19	0.20	0.22	0.16	-30.44	-0.001	0.747
DDD/100 discharges	1.39	1.31	0.73	0.92	0.77	1.07	1.11	1.25	0.88	-36.69	-0.047	0.098

DDD: defined daily dose. Consumptions of ATC group J01XX 'other antimicrobials' are presented at the level of the most used drugs. The statistical analysis was performed with the Wilcoxon signed-rank test. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

contain consumption, when appropriate, to avoid the development of bacterial resistances and may help to evaluate objectively the results of stewardship initiatives. To date, most reports on antibiotic consumption trends using DDD as the reference unit have used only bed days as the standard denominator [4,9]. Although of great value, conclusions of some of these studies might be misleading in a scenario of important changes in hospital activity.

In our study, a significant increase in the consumption of antibacterials expressed in DDD/100 bed days was noticed in all the groups studied. In contrast, the consumption expressed in DDD/100 discharges remained stable both globally and analyzed by subgroups. Taking into account that both the DDD and the discharges did not increase, a possible explanation could be the decrease in the bed days, related to the decrease observed in the length of stay, which has already been observed in previous works [5,10]. We believe that our study is important considering the high number of participant hospitals and that, unlike in other studies, data of small hospitals and of the family of antibiotics has been included.

There is some controversy about the potential implications of the use of DDD/100 bed days in relation to DDD/100 admissions or discharges. The indicator DDD/100 bed days expresses hospital exposure to antibiotics, but it does not accurately describe the density of employment, since it does not provide information on the number and proportion of patients treated with antimicrobials [5,11]. Furthermore, it is sensitive to changes in hospital resource indicators over time [5]. At the population level, the selective pressure on the resistance of the bacteria is due to the volume of antibiotics used in a certain geographical area, the number of patients exposed, as well as the proportion of patients under treatment with antibiotics, and therefore, it would be convenient for the denominator to include data about these factors [5]. Other indicators are therefore needed to complement the information provided by DDD/100 bed days. The use of DDD/100 discharges provides information on exposure per patient and helps to interpret consumption trends over time as they show changes in hospital activity [11]. The length of stay is an important parameter as it correlates with severity, age, morbidity, size and composition of the hospital, and ambulatory activity [10]. Although wide variations between centers exist, the current tendency toward shortening the length of stay may explain the possible overestimation in antibiotic consumption when expressed as DDD/100 bed days [12].

Comparing our results with those of other studies remains difficult due to the heterogeneity in the methodology at the time of collection and the scarcity of data available [12]. Despite all these limitations, our results are in line with those found in other studies. A study conducted in the Netherlands showed a significant increase of 13.71% in DDD/100 bed days, without differences in DDD/100 admissions [5]. In the NETHMAP report, carried out also in the Netherlands, an increase in consumption of 19.48% in the

period 2008–2016 was noticed, mainly due to increases in the use of carbapenems, cephalosporins, penicillins, sulfonamides, and fluoroquinolones [13]. Interestingly, when consumption was analyzed by DDD/100 admissions, a reduction in consumption of 3.49% was observed [13]. In Belgium, a significant increase in antibiotic consumption in acute care hospitals of 1.76% DDD/1000 patient days was noticed in the period 2003–2016, whereas a decrease of 6.81% DDD/1000 admissions in the period 2008–2016 was detected [14]. In Denmark, the DANMAP 2018 found that the consumption of antibiotics in 2018 was 3.5% DDD/100 bed days higher than that in 2017 and 41% higher than the consumption measured a decade ago [15]. Recently, a study published in Spain showed that the implementation of a quality-improvement program (PIRASOA) succeeded in optimizing the use of antimicrobial agents through a reduction in their use of 0.9%. Unfortunately, in this study, only DDD were calculated and no data concerning DDD/100 discharges were shown [9]. However, our study is not comparable since a different methodology was employed.

To date, DDD/100 bed days have been mainly used to benchmark the antibiotic consumption among different centers. Nevertheless, data on DDD/100 discharge are scant. Thus, future studies should focus on the indicator DDD/100 discharges to benchmark with the data of other centers/countries and complement the information provided by DDD/100 bed days.

In our view, the most worrisome finding has been the sustained upward trend observed in the use of carbapenems and in the use of old and new drugs against MRSA, as discussed in previous VINCat publications [16,17]. The increasing consumption of the very old drugs such as colistin and fosfomycin reflects the current difficulties in treating multiple-resistant Gram-negative infections [18].

Our study is not without limitations. Although it would have been interesting to collect the evolution of bacterial resistance at the population level, it was not under the scope of this work. In addition, data presented was not adjusted by severity (intensive care unit admission) due to logistic reasons. Likewise, the consumptions within each hospital have not been shown according to the different wards or hospital areas (surgical/medical). We acknowledge that the differences among the hospitals may interfere with the results. Furthermore, other analysis (differences between university and nonuniversity, primary secondary and tertiary hospitals, seasonality, and antibiotic subclasses) would improve the quality of the manuscript. However, these analyses are difficult to perform given the wide variability of the different hospitals, among other limitations. For this purpose, a bigger and more specific study should be conducted to assess all these issues.

The use of DDD as a numerator has also been related to several limitations. DDD assume routine dosing, so the use of higher than standard doses (in patients with augmented renal clearance, critically ill, central nervous system infections, or obesity) could be 'penalized' [19]. On the contrary, the use of reduced dosing

(renal injury and pediatrics) will underestimate the antibiotic exposure [19]. Due to these reasons, the use of the indicator days of therapy has been recommended, as it offers more clinical relevant data [19]. In fact, currently, this is the recommended indicator of antimicrobial stewardship guidelines in the USA [20].

5. Conclusions

In the 9-year analysis, there has been significant upward trend in the consumption of antibiotics in DDD/100 bed days but not in DDD/100 discharges. This difference is due to a decrease in patient days, mostly associated to significant decreases in the length of stay. The indicator DDD/100 bed days has been widely employed to compare antibiotic consumption among different centers, as it describes the antibiotic pressure at hospital level. However, it does not provide important data concerning the selective pressure at patient level, for which it is necessary to add the information of other indicators, such as DDD/100 discharges. It seems therefore necessary to express the consumption through both indicators to optimize the interpretation of data.

The sustained increase in the consumption of carbapenems and molecules with activity against MRSA requires interventions to optimize their use.

Author contributions

Conception and design: Esther Fondevilla, Santiago Grau, Francesc Gudiol.

Analysis and interpretation of data: Esther Fondevilla, Santiago Grau, Daniel

Echeverría-Esnal, Francesc Gudiol. Drafting of the paper or revision for intellectual

content: Esther Fondevilla, Santiago Grau, Daniel Echeverría-Esnal, Francesc Gudiol.

All authors approve the final version of the manuscript and agree to be accountable for

all aspects of the work.

Acknowledgments

The authors would like to thank Jaume Clapés and Jaume Casas (Information Systems of Catalan Health Service) for the online program for data collection.

Funding

The VINCat Program is supported by public funding from the Catalan Health Service, Department of Health, Generalitat de Catalunya.

Declaration of interest

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

Reviewer disclosures

Peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

ORCID

Esther Fondevilla  <http://orcid.org/0000-0003-3331-915X>

Daniel Echeverría-Esnal  <http://orcid.org/0000-0003-4975-8798>

References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (*) or of considerable interest (***) to readers.

- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(1):22.e1-22.e23.
- Grau S, Bou G, Fondevilla E, et al. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:16–24.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2018. Oslo, 2017. cited 2018 Jun 25. Available from: https://www.whocc.no/filearchive/publications/2018_guidelines_web.pdf
- Grau S, Fondevilla E, Mojal S, et al. Antibiotic consumption at 46 VINCat hospitals from 2007 to 2009, stratified by hospital size and clinical services. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:43–51.
- Filius PMG, Liem TBY, van der Linden PD, et al. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(5): 805–808.
- An important paper assessing the importance of the indicators DDD/100 bed days and DDD/100 discharges.**
- de With K, Maier L, Steib-Bauert M, et al. Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection.* 2006;34(2):91–94.
- Polk RE, Fox C, Mahoney A, et al. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis.* 2007;44(5): 664–670.
- An essential paper to understand the measurement of adult antibiotic consumption in hospitals.**
- Indicadors. CatSalut. Servei Català de la Salut. [cited 2020 Aug 13]. Available from: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/vincat/prevencio-infeccio/metodologia-resultats/>
- Rodríguez-Baño J, Perez-Moreno MA, Peñalva G, et al. Outcomes of the PIRASOA programme, an antimicrobial stewardship programme implemented in hospitals of the public health system of Andalusia, Spain: an ecologic study of time-trend analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(3):358–365.
- Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection.* 2008;36(6): 549–559.
- An important review on the adequate use of indicators to report antibiotic consumption.**
- Collado R, Losa JM, Alvaro EA, et al. Measurement of antimicrobial consumption using DDD per 100 bed-days versus DDD per 100 discharges after the implementation of an antimicrobial stewardship program. *Rev Esp Quimioter.* 2015;28(6):317–321.
- Gianino MM, Lenzi J, Bonaudo M, et al. Predictors and trajectories of antibiotic consumption in 22 EU countries: findings from a time series analysis (2000–2014). *PLoS One.* 2018;13(6):e0199436.
- NethMap 2018. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2017. 2018 [cited 2019 Jun 17]. Available from: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2018-0046.pdf>
- Vandael E, Magerman K, Coenen S, et al. Antibiotic consumption in Belgian acute care hospitals: analysis of the surveillance methodology, consumption evolution 2003 to 2016 and future perspectives. *Eurosurveillance.* 2019 cited 2020 Aug 13;24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31771707/>.
- Henius AE, Skjold K, Pedersen S. DANMAP 2018. cited 2020 Aug 13; Available from: www.danmap.org.

16. Grau S, Fondevilla E, Freixas N, et al. Relationship between consumption of MRSA-active antibiotics and burden of MRSA in acute care hospitals in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2014;70(4):1193–1197.
17. Grau S, Fondevilla E, Echeverría-Esnal D, et al. Widespread increase of empirical carbapenem use in acute care hospitals in Catalonia, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(1):36–40.
18. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31:1–42.
19. Morris AM. Antimicrobial stewardship programs: appropriate measures and metrics to study their impact. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2014;6(2): 101–112.
 - **A thoughtful review on the adequate and appropriate metrics of Antimicrobial Stewardship Programs**
20. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the infectious diseases society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51–e77.

15.2. Altres annexos

Els annexos corresponents als apartats de metodologia, resultats i altres articles relacionats amb la tesi es poden consultar en format electrònic mitjançant el següent enllaç i codi QR:

<https://drive.google.com/file/d/1VvI7rtaA59rSBafWRJZvL55w8f5BctCI/view?usp=sharing>



