



**COMPLEJO HOSPITALARIO TORRECÁRDENAS
SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA
ALMERÍA**



**UNIVERSIDAD DE GRANADA
DPTO. DE MICROBIOLOGÍA
GRANADA**

**APLICACIÓN DE GUÍAS ELECTRÓNICAS COMO ESTRATEGIA
PARA OPTIMIZAR EL USO CLÍNICO DE LOS ANTIBIÓTICOS**

A handwritten signature in blue ink that reads "Magnolia".

MAGNOLIA JULIA GRAU GÁLVEZ

Granada, 2014

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Magnolia Julia Grau Gálvez
D.L.: GR 2281-2014
ISBN: 978-84-9083-342-1



D. ANTONIO SORLÓZANO PUERTO, PROFESOR TITULAR DE MICROBIOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA

CERTIFICA:

Que Dña. MAGNOLIA JULIA GRAU GÁLVEZ, Licenciada en Farmacia, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis Doctoral denominado “APLICACIÓN DE GUÍAS ELECTRÓNICAS COMO ESTRATEGIA PARA OPTIMIZAR EL USO CLÍNICO DE LOS ANTIBIÓTICOS”, el cual ha finalizado con aprovechamiento, para optar al Título de Doctor, siempre que así lo considere el superior juicio del tribunal nombrado al efecto.

Fdo: D. ANTONIO SORLÓZANO PUERTO



D. MANUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ MARESCA, DIRECTOR DE LA UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE BIOTECNOLOGÍA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO TORRECÁRDENAS DE ALMERÍA Y DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

CERTIFICA:

Que Dña. MAGNOLIA JULIA GRAU GÁLVEZ, Licenciada en Farmacia, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis Doctoral denominado “APLICACIÓN DE GUÍAS ELECTRÓNICAS COMO ESTRATEGIA PARA OPTIMIZAR EL USO CLÍNICO DE LOS ANTIBIÓTICOS”, el cual ha finalizado con aprovechamiento, para optar al Título de Doctor, siempre que así lo considere el superior juicio del tribunal nombrado al efecto.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several fluid, overlapping strokes, is positioned below the main text.

Fdo: D. MANUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ MARESCA



D. JOSÉ GUTIÉRREZ FERNÁNDEZ, CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA Y FACULTATIVO ESPECIALISTA DEL ÁREA DE MICROBIOLOGÍA EN EL HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES DE GRANADA

CERTIFICA:

Que Dña. MAGNOLIA JULIA GRAU GÁLVEZ, Licenciada en Farmacia, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis Doctoral denominado “APLICACIÓN DE GUÍAS ELECTRÓNICAS COMO ESTRATEGIA PARA OPTIMIZAR EL USO CLÍNICO DE LOS ANTIBIÓTICOS”, el cual ha finalizado con aprovechamiento, para optar al Título de Doctor, siempre que así lo considere el superior juicio del tribunal nombrado al efecto.

Fdo: D. JOSÉ GUTIÉRREZ FERNÁNDEZ

Esta Tesis se ha elaborado en el marco del Proyecto de Investigación “Análisis de los niveles de antibióticos y su aplicación en las Guías Electrónicas de Resistencias como estrategia para optimizar su uso clínico” (P108/90354), subvencionado por el Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de España, a través del Fondo de Investigación Sanitaria, y que fue merecedor del Premio a la Calidad en el Sistema Nacional de Salud, otorgado por el mismo ministerio, en su quinta edición (año 2010).

ROCHE DIAGNOSTICS, S.L. ha adquirido los derechos de explotación comercial de la Guía Electrónica de Resistencias Bacterianas (GERB[®]) mediante un acuerdo de licencia con el Servicio Andaluz de Salud, la Universidad de Granada y la Universidad de Almería

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que, de un modo u otro, han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral:

En primer lugar, a los doctores D. Manuel Ángel Rodríguez Maresca, D. José Gutiérrez Fernández y D. Antonio Sorlózano Puerto, por haber dirigido este trabajo, por enseñarme que el mundo de la investigación puede ser apasionante, por todo lo que he podido aprender de ellos, y por la paciencia que han tenido conmigo, en todo momento.

A todas las personas que forman parte de los servicios y unidades donde se ha llevado a cabo el proyecto de investigación en el que se enmarca esta Tesis Doctoral. Al Servicio de Farmacia, en especial a la Dra. Patricia Rodríguez, por su compañerismo y ayuda en este proyecto, por su profesionalidad, por su espíritu de superación y por su calidad humana; a todo el personal de la Unidad de Cuidados Intensivos y Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Torrecárdenas, y a las Universidades de Almería y Granada. Sin la colaboración y ayuda de todos ellos, jamás hubiese sido posible la defensa de esta Tesis.

A todas las personas que forman la Unidad de Biotecnología del Hospital Torrecárdenas. A todo el personal de laboratorio, a mis adjuntos y “resis”, por su apoyo, sus buenos consejos y todos los momentos vividos, que hacen de esta época algo inolvidable.

A mi familia y amigos, por su apoyo, y por todo el ánimo que he recibido de ellos durante la realización de este trabajo. De manera muy especial, a Juanjo, por su inestimable e incondicional apoyo, siempre, en esto y en todo momento.

ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Infecciones asociadas a los cuidados de la salud	3
1.2. Problema de la multirresistencia en las IACS	5
1.3. Bacterias frecuentemente asociadas a IACS	7
1.3.1. Microorganismos grampositivos	7
1.3.2. Microorganismos gramnegativos	12
1.4. Principales síndromes clínicos en las IACS	18
1.4.1. Infección del tracto urinario	19
1.4.2. Infección de vías respiratorias bajas	20
1.4.3. Bacteriemia	23
1.5. Situación de las IACS en España	28
1.6. Análisis de la situación epidemiológica en el Hospital Torrecárdenas	31
1.7. Bases del tratamiento antibiótico empírico	34
1.8. Sistemas de vigilancia y control de las IACS	39
1.9. Guías de terapéutica antimicrobiana	42
1.9.1. Antibiogramas acumulados	44
1.9.2. Formularios o tarjetas	45
1.9.3. Guías de práctica clínica	45
1.9.4. Sistemas informatizados de apoyo a la decisión clínica	46
2. OBJETIVOS	49

	Pág.
3. MATERIAL Y MÉTODO	53
3.1. Ámbito de aplicación	55
3.2. Guía Electrónica de Resistencias Bacterianas (GERB[®])	56
3.2.1. Mapas de resistencias locales (MRL)	57
3.2.2. Informe microbiológico preliminar con recomendación terapéutica (IMPRT)	64
3.3. Diseño del estudio	66
3.4. Pacientes	68
3.5. Recogida de datos	71
3.6. Parámetros evaluados	73
3.6.1. Microorganismos aislados en los pacientes incluidos en el estudio	73
3.6.2. Terapia antibiótica empírica y valoración del acierto en la prescripción mediante MRLs	73
3.6.3. Recomendaciones terapéuticas a través de IMPRTs y valoración del acierto en la prescripción antibiótica basada en éstas	74
3.6.4. Adherencia al uso de las GERB[®]	74
3.6.5. Valoración clínica del uso de las GERB[®]	75
3.7. Análisis estadístico	76
3.8. Aprobación del protocolo de actuación por el comité de ética del CHT	77

	Pág.
4. RESULTADOS	79
4.1. Descripción de los pacientes y agrupación por cohortes	81
4.2. Microorganismos aislados en los pacientes del estudio	86
4.3. Descripción de los tratamientos antibióticos empíricos	101
4.4. Valoración global del acierto en la prescripción de los tratamientos antibióticos empíricos	110
4.5. Valoración del acierto en la prescripción de los tratamientos antibióticos empíricos según el tipo de microorganismo aislado	117
4.6. Valoración del acierto en la prescripción de los tratamientos antibióticos empíricos según el tipo de proceso infeccioso	125
4.7. Descripción de los tratamientos antibióticos recomendados a través de IMPRTs	132
4.8. Valoración global del acierto en los antibióticos recomendados a través de IMPRTs	136
4.9. Descripción de los tratamientos antibióticos prescritos tras la emisión de los IMPRTs	153
4.10. Valoración global del acierto en la prescripción de antibióticos tras la emisión de los IMPRTs	160
4.11. Valoración de la adherencia, y su relación con los aciertos, en la utilización de las GERB[®]	165
4.12. Valoración clínica del uso de las GERB[®]	166

	Pág.
5. DISCUSIÓN	171
6. CONCLUSIONES	185
7. BIBLIOGRAFÍA	189

1. INTRODUCCIÓN



1.1. INFECCIONES ASOCIADAS A LOS CUIDADOS DE LA SALUD

La definición de infección nosocomial (IN) puede tener diferentes interpretaciones según donde se aplique, pero, en general, se considera como tal, toda aquella patología infecciosa que adquiere un paciente que permanece ingresado durante más de 48 horas en un hospital, sin haber sido ésta contraída antes del ingreso. Así mismo, también se considera IN aquella que se desarrolla hasta 30 días después del alta médica, dependiendo del periodo de incubación de cada proceso infeccioso, pero que ha sido adquirida en el ámbito hospitalario (Garner y cols., 1988; Kollef, 2003).

Actualmente, el concepto de IN se ha ampliado para incluir a cualquier unidad de asistencia sanitaria, hospitalaria o no (como son, entre otros, los centros de diálisis o las unidades geriátricas, residencias o asilos) y ha pasado a emplearse la terminología “infección asociada a los cuidados de la salud” (IACS), traducido del inglés “*healthcare-associated infection*” (Olaechea y cols., 2010). Este tipo de infecciones, generalmente, se asocian a patógenos multirresistentes, y hay que destacar que, éstos, que antes se aislaban casi exclusivamente en el medio hospitalario, ahora, en cambio, aparecen con frecuencia en el ambiente extrahospitalario (Sorlózano y cols., 2004), asociados, en muchas ocasiones, a este tipo de unidades asistenciales.

Instituciones tales como *The European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), *The European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) alertan que las IACS y la emergencia de patógenos multirresistentes, son dos de las principales preocupaciones en la actualidad, y una de las principales causas de morbi-mortalidad en las instituciones sanitarias, que requiere acción urgente (Burke, 2003; ECDC, 2007).

Se estima que, entre un 5% y un 10% de los pacientes que ingresan en una unidad de asistencia sanitaria, adquieren alguna infección (Burke, 2003). De hecho, en Europa y Estados Unidos se considera la sexta causa de muerte (Chopra y cols., 2008; Kung y cols., 2008; Peleg y Hooper, 2010) a pesar de que se calcula que, aproximadamente, una tercera parte son prevenibles (Yokoe y cols., 2008). Su mortalidad atribuible puede llegar a ser superior al 25% en determinadas infecciones, como la neumonía o la bacteriemia (Peleg y Hooper, 2010).

Por otra parte, en los pacientes ingresados que adquieren infecciones, y que a menudo son muy graves, se ve alargado el periodo de estancia y aumentada la necesidad de



utilización de antibióticos, lo que se traduce, en definitiva, en un alto coste sanitario (Stone y cols., 2005), agravado por el aumento de las resistencias bacterianas de ese entorno (Safdar y cols., 2005).

Los datos de los últimos años, en numerosos estudios, confirman que el número de pacientes infectados por bacterias resistentes crece en España, Europa y el resto del mundo, y que la resistencia a los antibióticos es una seria amenaza para la salud pública (Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España, 2010). El uso inapropiado de los antibióticos es uno de los factores principales que más ha contribuido al desarrollo de dichas resistencias (ECDC, 2010).

Las recientes corrientes científicas y metodológicas sobre calidad y seguridad de la asistencia, han incidido en la necesidad de potenciar la prevención de las infecciones nosocomiales, y han determinado que su vigilancia sea una exigencia básica y permanente de todo hospital (Cohen y cols., 2008; ECDC, 2007; ECDC, 2010).



1.2. PROBLEMA DE LA MULTIRRESISTENCIA EN LAS IACS

Como se ha comentado anteriormente, las IACS, especialmente aquellas que aparecen en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCIs), tienen como característica importante estar producidas, en muchas ocasiones, por microorganismos con fenotipos de multirresistencia (Álvarez-Lerma, 2004). Entre los factores que resultan de gran importancia para la aparición y propagación de patógenos multirresistentes, se incluye principalmente la utilización inadecuada de antibióticos (Kollef, 2000; Kollef, 2003) debido a factores como la prescripción innecesaria, la elección inadecuada del antibiótico, incorrecta dosificación, duración excesiva del tratamiento, demora en la administración en pacientes críticos o prescripción de tratamientos empíricos ineficaces por desconocimiento de los agentes etiológicos aislados con mayor frecuencia en los principales procesos infecciosos (Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España, 2010).

Otros factores que influyen en la aparición de microorganismos multirresistentes se podrían clasificar en factores intrínsecos y extrínsecos. Como factores intrínsecos se consideran el incremento de edad de la población hospitalizada o el aumento de la población con algún grado de inmunocompromiso, que le hace especialmente susceptibles a desarrollar procesos infecciosos. Entre los factores extrínsecos se englobarían las pautas terapéuticas (como la inmunosupresión iatrógena) y los procedimientos médicos, tales como los trasplantes, o el aumento de la práctica de instrumentaciones y el empleo de técnicas invasivas o la mayor complejidad de las intervenciones (SEMPSPH, 2010).

La extensa e intensiva utilización de antibióticos en los hospitales, así como los tratamientos prolongados, someten a las bacterias a una presión antibiótica que da lugar a diferentes selecciones clonales de gran virulencia (Gaynes, 1995; White y cols., 2000). Desde el punto de vista epidemiológico, los microorganismos multirresistentes se definen como aquéllos que son resistentes a una o más clases de antibióticos. El concepto puede tener matices diferentes, en función de que el enfoque sea clínico, microbiológico o epidemiológico. Desde un punto de vista general, la definición incluye, al menos, dos condiciones: que exista resistencia a más de una familia o grupo de antibióticos de uso habitual, y que esa resistencia tenga relevancia clínica (es decir, que suponga o pueda suponer una dificultad para el tratamiento) y epidemiológica (posibilidad de brotes, transmisión del mecanismo de resistencia, etc.). Según estas condiciones, el término



“microorganismo multirresistente” se ha utilizado, sobre todo, para bacterias clásicamente hospitalarias, que han desarrollado resistencia a múltiples antibióticos, y que son capaces de ocasionar brotes, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), enterococos resistentes a vancomicina (ERV), enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y bacilos gramnegativos no fermentadores como *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a distintos grupos de antibióticos. Además, se suele calificar como multirresistentes a bacterias intrínseca o naturalmente resistentes a múltiples antibióticos, como *Stenotrophomonas maltophilia* o *Clostridium difficile* (López-Pueyo y cols., 2011).

Debido a las implicaciones clínicas y terapéuticas de la multirresistencia bacteriana a los antibióticos, la estrategia para limitar su efecto debe ser multifactorial e incluir: el uso de prácticas eficaces para prevenir la transmisión de microorganismos desde pacientes infectados o colonizados a los que no lo están, la vigilancia de la resistencia a antibióticos y del uso de éstos, la mejora en las prácticas de inmunización, el desarrollo de terapias alternativas, que a veces pueden evitar la utilización de antibióticos, y la educación de los pacientes y del personal sanitario sobre el uso adecuado de los antibióticos (Barenfanger y cols., 2001; Picazo y cols., 2006).

No hay que olvidar que la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos cambia con el tiempo, varía dependiendo de la zona geográfica, y es diferente según los hospitales y según las diferentes áreas asistenciales dentro de un mismo hospital, ya que los microorganismos implicados habitualmente en las infecciones forman parte de la ecología bacteriana propia de cada medio hospitalario (Rello, 2007). Por ello, es imprescindible llevar a cabo una vigilancia de la etiología microbiana de las IACS durante intervalos de tiempo, y conocer las tendencias en los patrones de resistencia, junto con su evolución. Con todo ello, se puede obtener información útil que ayude al clínico en la toma diaria de decisiones sobre los tratamientos antibióticos empíricos más adecuados, en función de cada hospital, o incluso, de cada unidad hospitalaria (ECDC, 2007). Es por ello, por lo que hay que adaptar las guías y recomendaciones de antibióticos a las resistencias locales (Beardsley y cols., 2006), ya que, en ocasiones, se puede sospechar el microorganismo causante de la infección, pero no su perfil de sensibilidad, con el consiguiente fracaso terapéutico (Ioanas y cols., 2003).



1.3. BACTERIAS FRECUENTEMENTE ASOCIADAS A IACS

1.3.1. Microorganismos grampositivos

1.3.1.1. *Staphylococcus aureus*

A lo largo de los años, *S. aureus* ha desarrollado múltiples mecanismos de resistencia a los antibióticos y, aunque actualmente la resistencia a meticilina constituye el principal problema terapéutico, la variación en los patrones de resistencia a otros antibióticos es uno de los factores preocupantes en cuanto al control y tratamiento de la infección por este microorganismo (Cuevas y cols., 2008).

Dos años después del inicio del uso masivo de la penicilina para el tratamiento de infecciones bacterianas, aparecieron los primeros aislados de *S. aureus* productores de penicilinas. En 1960, prácticamente el 100% de los aislamientos ya eran resistentes a penicilina (Miranda-Navales, 2011). Esta resistencia estimuló el desarrollo de penicilinas semisintéticas resistentes a penicilinasas, como meticilina. Sin embargo, en 1961, al poco tiempo de comenzar a utilizarse, empezaron a aparecer los primeros aislados de SARM. A partir de 1965 en Europa, y de 1974 en Estados Unidos, la infección por SARM creó importantes retos epidemiológicos, terapéuticos y de control de la infección nosocomial (García-Mayorgas y cols., 2005).

En España, los primeros brotes de SARM se comunicaron a finales de la década de 1980 (Pérez Trallero y cols., 1988). Diversos estudios de prevalencia multicéntricos han mostrado aumentos en el porcentaje de resistencia a meticilina en *S. aureus* a lo largo de la década de 1990, hasta alcanzar cifras superiores al 30% (Asensio y cols., 2006; Cuevas y cols., 2004).

Una característica de los aislados SARM es su carácter de multiresistencia. La asociación de resistencia a aminoglucósidos ha sido habitual en SARM, seguida de la resistencia a macrólidos, lincosamidas y fluoroquinolonas. Esta multiresistencia ha limitado las opciones terapéuticas para el tratamiento de las infecciones producidas por SARM y ha obligado a incrementar el consumo de glucopéptidos (Kirst y cols., 1998), lo que ha favorecido, como consecuencia, la aparición de aislados con sensibilidad disminuída a vancomicina y teicoplanina. Así, en 1997, se describió en Japón el primer aislamiento de *S. aureus* con sensibilidad disminuída a vancomicina (VISA, *vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*) y la existencia de cepas con resistencia heterogénea a este antibiótico (Hiramatsu y cols., 1997). Poco tiempo después, aparecieron aislamientos



con este mismo fenotipo en Estados Unidos, Europa, Corea y Sudáfrica, lo que confirmaba la emergencia de éste patógeno por todo el mundo (Hiramatsu, 2001), y constituyendo un motivo de preocupación, si bien, hasta el momento, estas cepas son poco frecuentes en nuestro medio. No obstante, se ha descrito que tanto los aislados VISA como los VRSA (*vancomycin-resistant Staphylococcus aureus*), son habitualmente sensibles a quinupristina/dalfopristina, trimetoprim/sulfametoxazol, linezolid, daptomicina y tigeciclina (Boucher y Sakoulas, 2007).

La resistencia de SARM a linezolid se ha descrito en pacientes tratados con este antibiótico durante largos periodos de tiempo (Besier y cols., 2008). En el caso de daptomicina, aunque este antibiótico sigue siendo muy activo frente a *S. aureus*, y son muy poco frecuentes los aislamientos no sensibles (CMI ≥ 2 mg/L), se han descrito aislados con estas características en pacientes tratados durante largos periodos de tiempo con vancomicina y/o daptomicina, especialmente en portadores de catéteres intravenosos o de otros dispositivos protésicos (Boucher y Sakoulas, 2007).

Por otro lado, la diseminación de SARM desde los hospitales a la comunidad era un hecho predecible; sin embargo, la aparición de nuevas cepas de SARM en la comunidad, genéticamente distintas a las hospitalarias, quizás no lo era tanto (Deurenberg y cols., 2007). Si se mantienen los mismos patrones observados en la evolución de la resistencia de aislados hospitalarios de *S. aureus*, es de esperar que la prevalencia de SARM en la comunidad siga aumentando en la próxima década.

1.3.1.2. Estafilococos coagulasa negativos

Además de su carácter de multiresistencia, en los últimos tiempos los estafilococos coagulasa negativos (SCN) han adquirido un papel creciente como patógenos nosocomiales, especialmente como patógenos causantes de bacteriemia y de infecciones asociadas a dispositivos médicos. La patogenia de estos microorganismos está relacionada con la capacidad que tienen de adherirse a las superficies de diferentes dispositivos, entre ellos catéteres vasculares, y formar biocapas. A diferencia de las infecciones producidas por *S. aureus*, las infecciones causadas por SCN se manifiestan como enfermedades menos graves o subagudas, que raramente se asocian con una elevada mortalidad.

El género *Staphylococcus* está compuesto por 35 especies y 17 subespecies, entre ellas, *Staphylococcus epidermidis*, que es la especie aislada con mayor frecuencia en los



centros sanitarios. Las cinco especies de SCN con mayor porcentaje de aislamientos, en un estudio multicéntrico realizado en España en 2006, fueron *S. epidermidis* (60%), *Staphylococcus hominis* (12%), *Staphylococcus haemolyticus* (10%), *Staphylococcus warneri* (3%) y *Staphylococcus simulans* (3%) (Cuevas y cols., 2008). Las diferentes especies de SCN han sido implicadas en una gran variedad de infecciones, siendo los principales agentes causales de bacteriemias nosocomiales, puesto que se aíslan en el 40% de las mismas (SEMPSPH, 2010).

Los SCN, como se ha comentado anteriormente, son bacterias multirresistentes, y, entre ellos, la resistencia a meticilina es, incluso, más frecuente que la encontrada en *S. aureus*, especialmente en aislados clínicos de origen nosocomial (Casey y cols., 2007). Además, pueden constituir un reservorio de genes para el futuro desarrollo de resistencia en *S. aureus* (Sorlózano y cols., 2010; Ziebuhr y cols., 2006).

En el estudio multicéntrico de Cuevas y cols. (2008), se observó un aumento significativo de la resistencia a meticilina de SCN entre 2002 y 2006, cuando alcanzó el 87,3% de los aislados. Además, esta resistencia se asoció con resistencia a macrólidos, lincosamidas, aminoglucósidos y quinolonas con mayor frecuencia que en SARM. Del mismo modo, y a diferencia de los SARM, es más frecuente entre los SCN meticilina resistentes la resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol y a rifampicina.

La resistencia de SCN a glucopéptidos es muy poco frecuente actualmente, pero tiene una gran importancia epidemiológica. Suele afectar más a teicoplanina que a vancomicina, y es más frecuente en las especies *S. haemolyticus* y *S. epidermidis*. Estas bacterias se suelen aislar en pacientes que han recibido tratamientos prolongados con glucopéptidos (Biavasco y cols., 2000; Cercedano y cols., 1996).

Aunque todavía su aislamiento no es muy frecuente, otra de las complicaciones en el tratamiento de las infecciones por SCN es la emergencia de cepas resistentes a linezolid. La resistencia a este antibiótico se ha asociado con tratamientos prolongados y con la diseminación de clones resistentes, favorecida por la presión selectiva ejercida por su utilización (Cuevas y cols., 2008; Sorlózano y cols., 2010).

1.3.1.3. Género *Enterococcus*

Los microorganismos del género *Enterococcus* se encuentran entre los principales patógenos nosocomiales, debido a su resistencia a la mayoría de los antibióticos y a la



dificultad para tratar infecciones causadas por estos microorganismos. Los enterococos presentan, generalmente, una moderada sensibilidad a penicilinas y se consideran intrínsecamente resistentes a todas las cefalosporinas, a concentraciones terapéuticas de aminoglucósidos, a trimetoprim/sulfametoxazol y a clindamicina. Así mismo, a lo largo de los años, han adquirido resistencia a múltiples antibióticos, aunque la importancia clínica es mayor en el caso de los betalactámicos, aminoglucósidos y glucopéptidos, por constituir el tratamiento de elección de las infecciones enterocócicas graves.

La mayoría de las infecciones por enterococo están causadas por *Enterococcus faecalis*; sin embargo, la especie *Enterococcus faecium* es la que presenta mayores tasas de resistencia y multiresistencia adquirida. En los últimos años, *E. faecium* ha surgido como un importante patógeno nosocomial, principalmente por la expansión del complejo clonal 17 (CC17), que se disemina y se adapta muy fácilmente al medio hospitalario (Oteo y cols., 2007).

La resistencia a ampicilina se ha documentado excepcionalmente en *E. faecalis*. Sin embargo, las cepas de *E. faecium* son, con mucha frecuencia, resistentes a este antibiótico. Esta resistencia se describió en Estados Unidos en la década de los setenta, y en el año 2000, el 90% de las cepas de *E. faecium* ya eran resistentes en ese país. En otros continentes se ha producido un aumento similar, con una década de desfase. El informe EARSS del año 2008 reflejó, en Europa, tasas de *E. faecium* resistentes a ampicilina superiores al 90% en infecciones invasivas (ECDC, 2010). En un estudio realizado en España sobre 3469 cepas de enterococo aisladas en sangre durante el periodo 2001-2006 (80,3% *E. faecalis* y 19,7% *E. faecium*), el porcentaje de resistencia a ampicilina fue del 65,1% para *E. faecium* (49,2% en 2001 y 75,4% en 2006) y 1,3% para *E. faecalis*. La gran mayoría de los aislamientos de *E. faecium* resistentes a ampicilina también lo fueron a quinolonas y eritromicina (Oteo y cols., 2007).

Casi de forma simultánea a la resistencia a los betalactámicos, a finales de los años setenta aparecieron los primeros aislamientos de *E. faecalis* con resistencia de alto nivel (RAN) a aminoglucósidos (Gavaldá y cols., 2007; Smyth y cols., 1989; Spiegel y Huycke, 1989). La RAN a aminoglucósidos aumentó también rápida y globalmente, y actualmente es más frecuente en *E. faecalis* que en *E. faecium*. La RAN para gentamicina viene definida por una CMI >500 mg/L y para estreptomina por una CMI >1000 mg/L (por microdilución) o >2000 mg/L (por dilución en agar). En las infecciones graves por



enterococo (meningitis, endocarditis, bacteriemias), el tratamiento eficaz requiere la asociación de un betalactámico o un gluco péptido con un aminoglucósido, para obtener el suficiente sinergismo bactericida. Sin embargo, cuando existe RAN a aminoglucósidos, el tratamiento no se va a beneficiar con esta asociación, ya que el sinergismo desaparece y, por lo tanto, no debe utilizarse. En España, los porcentajes de RAN a gentamicina varían, según las series, entre 26%-47% en *E. faecalis* y 12%-26% en *E. faecium*. Los porcentajes de RAN a estreptomycin generalmente son más elevados. En Europa, el informe EARSS del año 2008 documentó unas tasas de RAN a gentamicina de *E. faecium* en torno al 30% (ECDC, 2010; Oteo y cols., 2007).

Después de la aparición de enterococos resistentes a ampicilina y con RAN a aminoglucósidos, vancomicina representó la única opción terapéutica frente a las infecciones enterocócicas graves. La utilización excesiva de gluco péptidos para el tratamiento de infecciones causadas por enterococos multirresistentes, SARM y *C. difficile*, provocó la aparición de los primeros aislamientos resistentes a gluco péptidos (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*) en 1987 en Europa y en 1988 en Estados Unidos (Leclercq y cols., 1988; Uttley y cols., 1988; Woodford, 1998). En 1993 la prevalencia de VRE había aumentado 20 veces en las UCIs de los hospitales de Estados Unidos, y entre 2001 y 2004 aumentó más de un 28%, debido, principalmente, al aumento de la resistencia a vancomicina de la especie *E. faecium*, cuya prevalencia actual es superior al 70%. Aunque estas tasas de resistencia parecen haberse estabilizado en las UCIs americanas, los VRE son una causa emergente de infecciones ocasionales en nuevas poblaciones de pacientes, como los pacientes en hemodiálisis y los pacientes pediátricos hospitalizados en unidades de hematología-oncología (McDonald, 2006). En España y otros países de Europa, la prevalencia de enterococos resistentes a gluco péptidos es generalmente baja (Picazo y cols., 2006). Aunque en España se han descrito brotes epidémicos de VRE, las tasas de resistencia en nuestro país permanecen inferiores al 5% (Biedenbach y cols., 2004; Lorenzo-Díaz y cols., 2004; Peset y cols., 2000; Torres y cols., 2009).

Los antibióticos más recientemente comercializados, como quinupristina-dalfopristina, linezolid, daptomicina y tigeciclina, presentan buena actividad frente a los enterococos multirresistentes, incluyendo los resistentes a gluco péptidos. No obstante, hay que destacar que quinupristina-dalfopristina presenta actividad sólo frente a *E. faecium*, no frente a *E. faecalis*, y que es frecuente el desarrollo de resistencias durante el tratamiento



con este antibiótico. Además, España es uno de los países con los índices más elevados de resistencia de *E. faecium* a quinupristina-dalfopristina (23%-45%), lo que ha condicionado su escaso uso (Picazo y cols., 2006; Sánchez-Molina y cols., 2004). Linezolid, daptomicina, tigeciclina, dalbavancina y telavancina son, por el momento, opciones terapéuticas adecuadas para el tratamiento de infecciones causadas por enterococos multirresistentes (Soriano, 2008).

1.3.2. Microorganismos gramnegativos

Las infecciones causadas por bacilos gramnegativos multirresistentes también son un problema creciente, esencialmente en las UCIs, como causa de bacteriemia, neumonía, infecciones de piel y partes blandas e infección del tracto urinario, principalmente. Se podrían considerar tres categorías de bacilos gramnegativos multirresistentes por su importancia clínica: 1) enterobacterias como *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. resistentes a cefalosporinas de amplio espectro (cefotaxima, ceftazidima, cefepima); 2) *P. aeruginosa* resistente a tres o más agentes antipseudomónicos y 3) *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenemas.

Otros patógenos nosocomiales que pueden ocasionar problemas, debido a su multirresistencia, son enterobacterias como *Enterobacter* spp. y otros bacilos gramnegativos no fermentadores como *S. maltophilia*. Respecto a *Enterobacter* spp., además de su resistencia natural, hay que resaltar que la utilización de carbapenémicos puede seleccionar mutantes hiperproductores de la betalactamasa cromosómica inducible AmpC y aparecer resistencia a los mismos durante el tratamiento, aunque pueden conservar niveles aceptables de sensibilidad a cefepime. Además, este microorganismo también puede adquirir BLEEs, que hidrolizan todas las cefalosporinas, y carbapenemasas que inactivan a los carbapenémicos. En cuanto a *S. maltophilia*, su multirresistencia natural inhabilita la utilidad de múltiples antibióticos debido a la baja permeabilidad de su membrana externa junto con su resistencia intrínseca a todas las carbapenemas. En cualquier caso, este microorganismo, generalmente, sigue siendo sensible a trimetoprim/sulfametoxazol, que constituye el tratamiento de elección, y a tigeciclina (Giske y cols., 2008; McDonald, 2006).



1.3.2.1. *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp.

El incremento de la utilización de cefalosporinas como antibióticos de primera elección en múltiples situaciones, ha provocado la emergencia de enterobacterias resistentes a las mismas en las dos últimas décadas. Esta resistencia se debe, en muchas ocasiones, a la producción de BLEEs, que hidrolizan a todas las penicilinas, a las cefalosporinas y al aztreonam, pero no a las cefamicinas ni a las carbapenemas, y que son bloqueadas por los inhibidores de betalactamasas (Paterson y Bonomo, 2005; Puerto y cols., 2006; Sorlózano y cols., 2007a). Además, la resistencia puede ser debida a la hiperproducción del enzima AmpC de codificación plasmídica o cromosómica (Jacoby, 2009).

Los genes que codifican las BLEEs se encuentran en plásmidos y tienen una gran capacidad de diseminación entre las bacterias (Sorlózano y cols., 2004). La resistencia a fluoroquinolonas y cotrimoxazol es también muy frecuente en los aislamientos productores de BLEEs, por tanto, la presencia de estas enzimas es un buen marcador del fenotipo multirresistente (Sorlózano y cols., 2007a; Sorlózano y cols., 2007b). Las carbapenemas se consideran los antibióticos de elección para el tratamiento de las infecciones graves producidas por *E. coli* y *Klebsiella* spp. resistentes a cefalosporinas de amplio espectro (Puerto y cols., 2006), aunque la reciente aparición de carbapenemasas de codificación plasmídica, y por tanto transferibles, ha supuesto un nuevo reto para el tratamiento de las infecciones producidas por estos microorganismos (Sidjabat y cols., 2009).

Las BLEEs presentan una distribución mundial, aunque las tasas de resistencia de *E. coli* y *Klebsiella* spp. a cefalosporinas de amplio espectro varían en el tiempo y según los diferentes lugares del mundo. En España, según los datos del Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria-BLEE (GEIH-BLEE) de 2000, el porcentaje global de cepas de *E. coli* productoras de BLEEs era de un 0,5% (Hernández y cols., 2003), cifra que ascendió en el estudio de 2006 al 4,04% (Ángel Díaz y cols., 2009), si bien es de destacar que el aumento se debió principalmente a aislados de pacientes no hospitalizados, y en su mayoría de origen urinario. Ortega y cols. (2009) publicaron una prevalencia media similar en un estudio retrospectivo entre 1991 y 2007, con el matiz del aumento de la prevalencia hasta el 8% en los 2 últimos años del estudio.

Por otro lado, en España, la resistencia de *E. coli* a fluoroquinolonas también es elevada, y constituye un motivo de preocupación (Sorlózano y cols., 2007a; Sorlózano y



cols., 2007b). En el estudio multicéntrico de Vigilancia de Resistencias a los Antimicrobianos (VIRA) de 2006, la resistencia a ciprofloxacino fue del 26,4% de los aislados de esta especie, y el 12% de las cepas resistentes a ciprofloxacino eran productoras de BLEEs (Picazo y cols., 2006). En Europa, según el informe EARSS, que analiza cepas de origen invasivo, hay también que destacar el significativo incremento de la resistencia a fluoroquinolonas, que alcanzó el 22,3% en el año 2005 (ECDC, 2007).

En el caso de *K. pneumoniae*, los datos del estudio GEIH-BLEE de 2006 mostraron también un aumento de aislados productores de BLEEs (5,04%) respecto al estudio del año 2000 (2,7%) (Ángel Díaz y cols., 2009). En este caso, la adquisición se consideró comunitaria en el 10% de los casos, relacionada con los cuidados sanitarios en el 18% y nosocomial en el 68%, predominando la adquisición en las UCIs. En 2008 se informaron en todo el mundo frecuencias altas de aislamiento de *K. pneumoniae* productora de BLEEs: 9% en Europa y Estados Unidos, 25% en Asia y 45% en Sudamérica (Echeverr-Toro y Catao-Corra, 2010). Según la ECDC, en Europa, los datos del estudio EARSS de 2008 indican un 8,6% de cepas bacteriemicas de *K. pneumoniae* productoras de BLEEs y un 16,5% de resistentes a quinolonas (ECDC, 2008).

Como también se ha indicado anteriormente, es especialmente problemático para el clínico la reciente emergencia de cepas de *E. coli* y *Klebsiella* spp. resistentes a carbapenemas, debido a la producción de carbapenemasas, que también hidrolizan otros betalactámicos. Aunque este hecho todavía no es muy frecuente en nuestro medio, se han descrito varios tipos de carbapenemasas (VIM y KPC) codificadas por plásmidos, que a su vez pueden portar genes que codifican BLEEs. Muchos de estos aislados también llevan los determinantes de resistencia a aminoglucósidos y son resistentes a fluoroquinolonas, convirtiéndolas en aislados multirresistentes. Es de destacar que la detección de las carbapenemasas en el laboratorio es difícil, ya que muchos aislamientos presentan un bajo nivel de resistencia a imipenem y a meropenem, con CMIs incluso inferiores a 1 mg/L (Ramphal y Ambrose, 2006).

Como las carbapenemas se consideraban la última opción terapéutica para el tratamiento de las infecciones por gramnegativos, con la aparición de las resistencias ha resurgido el uso de las polimixinas, especialmente activas frente a bacterias gramnegativas. No obstante, en centros con alta prevalencia de cepas productoras de carbapenemasas,



donde se han utilizado ampliamente las polimixinas, también han aparecido aislados resistentes a estos antibióticos (Giske y cols., 2008).

1.3.2.2. *Pseudomonas aeruginosa*

La resistencia intrínseca a múltiples antibióticos y la capacidad para adquirir nuevos mecanismos de resistencia durante el curso del tratamiento, hacen que las infecciones producidas por *P. aeruginosa* sean particularmente difíciles de tratar. La sensibilidad de *P. aeruginosa* a los diferentes antibióticos es variable dependiendo de las diferentes áreas geográficas, e, incluso, dentro de las diferentes unidades asistenciales en un mismo centro hospitalario, ya que, habitualmente, las cepas aisladas en pacientes de UCI suelen ser más resistentes que las aisladas en otras unidades (Paterson, 2006).

La multirresistencia en este microorganismo se suele definir como la resistencia a tres o más de los siguientes antibióticos: penicilinas antipseudomónicas o sus combinaciones con inhibidores de betalactamasas (piperacilina, piperacilina/tazobactam), cefalosporinas antipseudomonas (ceftazidima, cefepima), carbapenemas (imipenem, meropenem y doripenem), fluoroquinolonas (ciprofloxacino), y aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina o ampicacina). Se puede definir como panresistencia a la completa o casi completa ausencia de opciones terapéuticas frente a estos microorganismos (por ejemplo, cepas de *P. aeruginosa* solamente sensibles a colistina), y como multirresistencia extrema o XDR (*extreme drug resistance*) a las cepas frente a las cuales no existe ninguna opción posible para su tratamiento. Los diferentes mecanismos que confieren la multirresistencia de *P. aeruginosa* incluyen la producción de betalactamasas, de enzimas modificantes de aminoglucósidos, mutaciones en las topoisomerasas, la acción de bombas de expulsión activa sobre los antibióticos y la disminución de la permeabilidad (Paterson, 2006).

La presencia e incremento reciente de las carbapenemasas transmisibles en *P. aeruginosa*, y entre ellas, las denominadas metalo-betalactamasas (MBL), confieren, por sí mismas, el fenotipo de multirresistencia, ya que estas MBL, además de hidrolizar todas las carbapenemas, hidrolizan todos los betalactámicos, con la excepción de aztreonam. Por otra parte, debido a la localización de los genes que codifican las MBL y los que codifican las enzimas modificantes de aminoglucósidos en elementos genéticos móviles, estos aislados son también, con frecuencia, resistentes a aminoglucósidos. En España, las MBL



de *P. aeruginosa* más frecuentes son las denominadas de tipo VIM (*verona integron metalobetalactamasa*) (Maltezou, 2009).

En un estudio multicéntrico español realizado en 2003, los antibióticos más activos frente a *P. aeruginosa* fueron piperacilina, piperacilina-tazobactam y amikacina (menos de un 10% de cepas resistentes). Por el contrario, los antibióticos menos activos fueron ciprofloxacino (28%) y gentamicina (31%). Los porcentajes de resistencia a ceftazidima y cefepima fueron del 16% y del 20%, respectivamente. En cuanto a imipenem y a meropenem, las tasas de resistencia fueron del 18% y del 13%, respectivamente, y solamente una cepa fue productora de MBL (Sánchez-Romero y cols., 2007). En el estudio VIRa de 2006, el porcentaje de resistencia de *P. aeruginosa* a imipenem fue del 13,2%, mientras que a meropenem fue del 6,1%. También se destacó que solamente una cepa fue productora de MBL (Picazo y cols., 2006).

1.3.2.3. *Acinetobacter baumannii*

Es uno de los más importantes patógenos nosocomiales, por su gran capacidad para adquirir nuevos determinantes de resistencia, debido a su facilidad para adquirir ADN exógeno y de realizar intercambio genético. Es muy frecuente su implicación en brotes epidémicos, principalmente en unidades hospitalarias, donde la presión antibiótica es elevada y predominan los pacientes de riesgo. Además, su gran ubicuidad y su capacidad para sobrevivir en diferentes hospedadores y en superficies inertes, le confieren mayor capacidad de diseminación (Bergogne-Bérézin y Towner, 1996).

Las infecciones por *A. baumannii* multirresistente (MDR) suelen producirse en pacientes inmunocomprometidos, con enfermedades de base graves y en aquellos que han sido sometidos a procedimientos invasivos y tratados con antibióticos de amplio espectro. Por lo tanto, las infecciones debidas a este microorganismo suelen darse en pacientes ingresados en UCIs, donde están implicados principalmente en neumonías asociadas a ventilación mecánica, infecciones del tracto urinario y bacteriemias. Menos frecuente es su implicación en infecciones complicadas de piel y partes blandas, infecciones abdominales e infecciones del sistema nervioso central (Cisneros y cols., 2005).

La resistencia a antibióticos entre las distintas especies de *Acinetobacter* se ha incrementado de manera sustancial en la última década (Lockhart y cols., 2007). *A. baumannii* generalmente es resistente a fluoroquinolonas, aminoglucósidos y a todos los



betalactámicos, con la excepción de carbapenemas, y por ello estos se consideran el tratamiento de elección. Sin embargo, este microorganismo puede producir BLEEs y también metalo-betalactamasas, ambas transferibles, así como otras betalactamasas cromosómicas. Por último, es frecuente que produzca otras betalactamasas, denominadas oxacilinasas, de localización cromosómica o plasmídica, que hidrolizan penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y carbapenemas (Fernández-Cuenca, 2003; Hernández Torres y cols., 2010).

En un estudio multicéntrico realizado en 25 hospitales españoles en el año 2000, se observó una gran diferencia en los porcentajes de resistencia entre los diferentes centros participantes. Cabe destacar que, para piperacilina, ceftazidima, cefepima, gentamicina, cotrimoxazol, tetraciclina, ciprofloxacino y gemifloxacino, los porcentajes de resistencia de esta especie fueron superiores al 80%; la resistencia a imipenem fue del 48% y a meropenem del 57% (Fernández-Cuenca y cols., 2004).

Debido a la producción de carbapenemasas, la resistencia a carbapenemas ha aumentado en este microorganismo en muchos lugares del mundo, incluida España, y aunque estos aislados todavía suelen ser sensibles a polimixinas (colistina y polimixina B), sulbactam, y probablemente en muchos casos a tigeciclina, existen también aislados que son resistentes a todos los antibióticos disponibles actualmente para el tratamiento, incluyendo los anteriormente mencionados (Hernández Torres y cols., 2010, Maragakis y Perl, 2008).

Dadas las enormes posibilidades de resistencia de este microorganismo, el tratamiento de las infecciones debe guiarse por los estudios de sensibilidad *in vitro*. En el tratamiento de las infecciones por *A. baumannii* generalmente se emplea terapia antimicrobiana combinada, que se realiza para alcanzar sinergia, principalmente frente a cepas MDR. La monoterapia con ampicilina/sulbactam o una carbapenema (imipenem, meropenem o doripenem) es adecuada para el tratamiento de las infecciones causadas por cepas sensibles a estos antibióticos. Ante el reto actual originado por los aislamientos de *A. baumannii* MDR y la facilidad de este microorganismo para producir brotes, se deben extremar las medidas de precaución para evitar su diseminación (Maragakis y Perl, 2008).

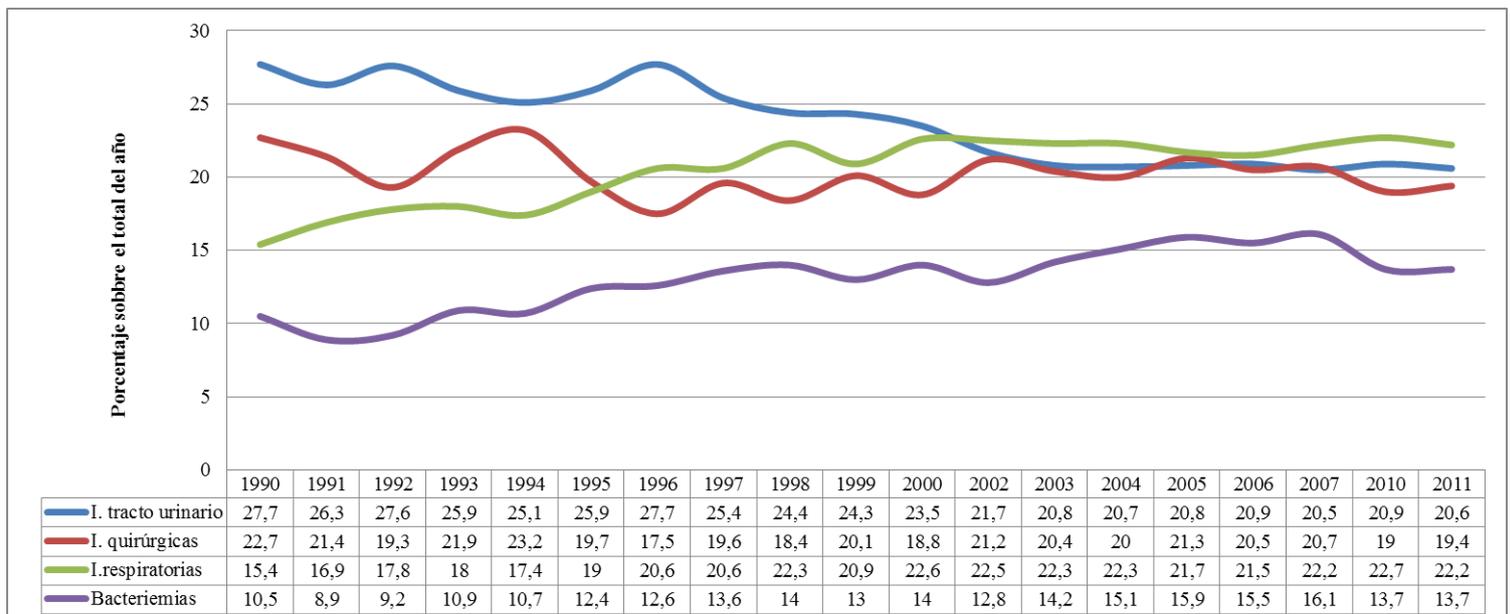


1.4. PRINCIPALES SÍNDROMES CLÍNICOS EN LAS IACS

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son, junto con las infecciones respiratorias de vías bajas (IRVB), los procesos infecciosos de mayor incidencia en patología humana. Ambas, junto con las bacteriemias, constituyen el 80% de las IACS (Blasco Loureiro y cols., 2006).

En el periodo 1990-2011, el Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) puso de manifiesto un cambio epidemiológico en las IACS. Mientras que en 1990 las ITUs eran las infecciones más prevalentes (27,7%), seguidas de las infecciones de la herida quirúrgica (22,7%), las IRVBs (15,4%) y las bacteriemias (10,6%), en 2011 los porcentajes respectivos fueron 20,6%, 19,4%, 22,2% y 13,7% (Armadans y cols., 2008; SEMSPH, 2010; SEMSPH, 2011). En definitiva, como muestra la figura 1, lo que ha ocurrido es una paulatina aproximación de las tasas de ITU, infección de la herida quirúrgica e IRVB (cuya prevalencia actualmente destaca por encima de las anteriores), así como un incremento de la prevalencia de bacteriemias, aunque sin alcanzar las tasas de las otras tres.

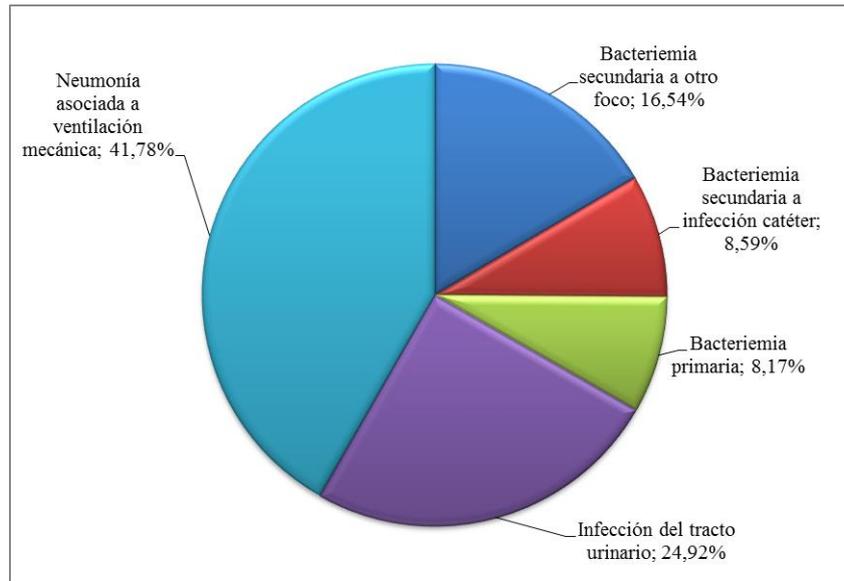
Figura 1. Evolución de las IACS más frecuentes en el periodo 1990-2011



En las UCIs, la distribución de las infecciones más frecuentes adquiridas en estas unidades en el año 2010, como resultado del estudio de vigilancia de las IACS, realizado

por la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y la Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad y Consumo de España, son las que se muestran en la figura 2 (SEMICYUC, 2010).

Figura 2. Distribución de infecciones en UCI, año 2010



1.4.1. Infección del tracto urinario

La prevalencia de las ITUs es variable según la edad y el sexo. Las mujeres jóvenes son especialmente propensas al desarrollo de una ITU, pero en otras poblaciones, incluidas las personas mayores de 65 años y los pacientes con anomalías del tracto urinario, o sometidos a instrumentación, se observa predisposición al desarrollo de una infección. En general, la prevalencia aumenta con la edad: más del 20% de las mujeres mayores de 65 años presentan bacteriuria y, en hombres, también aumenta, generalmente por causa prostática.

Las ITUs pueden clasificarse, según su localización anatómica, en infección baja, en la que la presencia de bacterias se limita a la vejiga (cistitis), próstata (prostatitis) o uretra (uretritis); y en infección alta, con afectación del tejido renal (pielonefritis). Así mismo, pueden distinguirse ITUs complicadas (en pacientes con lesiones del tracto urinario, o en asociación con enfermedades sistémicas como diabetes mellitus y estados de inmunodepresión) y no complicadas (en pacientes sin anomalías que interfieran en el flujo de orina o los mecanismos de vaciado) (Blasco Loureiro y cols., 2006). Una clasificación,



clínicamente más práctica, ya que divide a los pacientes en grupos según características clínicas y su impacto en la morbilidad y tratamiento, es la siguiente: cistitis aguda no complicada en mujeres jóvenes, cistitis recurrente en mujeres jóvenes, pielonefritis aguda no complicada en mujeres jóvenes, ITU complicada, ITU asociada a catéter, ITU en hombres y bacteriuria asintomática (Orenstein y Wong, 1999).

El conocimiento de los patrones de sensibilidad a los antibióticos es fundamental para orientar el tratamiento empírico y elaborar las guías de tratamiento adecuado. En la infección adquirida en la comunidad, *E. coli* es la bacteria que se aísla en más del 70% de los casos, seguida de *Proteus* spp. (7,4%), *Klebsiella* spp. (6,6%) y *Enterococcus* spp. (4,8%) (Andreu y cols., 2005).

En pacientes hospitalizados, con enfermedad de base obstructiva, sometidos a manipulaciones instrumentales y/o con tratamiento antibiótico, el porcentaje de *E. coli* desciende a favor de otras bacterias, detectándose con frecuencia *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. y otros microorganismos como *Candida albicans*. Cuando, además de estas circunstancias, el enfermo está inmunodeprimido, es posible que otros microorganismos como *Aeromonas* spp., *Corynebacterium* spp., *Mycobacterium* spp. y otros hongos, sean los causantes de la infección. La detección de bacterias anaerobias, así como otros microorganismos como adenovirus y BK virus, frecuente en las cistitis hemorrágicas, también es posible, pero de manera poco frecuente (Orenstein y Wong, 1999).

1.4.2. Infección de vías respiratorias bajas

La neumonía se define como la infección del parénquima de las vías respiratorias inferiores por diferentes agentes como bacterias, virus, hongos o parásitos. Clínicamente se caracteriza por síndrome febril, sintomatología respiratoria variada e infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax. La neumonía afecta tanto a pacientes inmunocompetentes como inmunodeprimidos, siendo la morbi-mortalidad en este último grupo mayor, sobre todo en pacientes mayores de 65 años.

En el año 2005 las sociedades americanas de patología torácica y de enfermedades infecciosas (ATS/IDSA, *American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America*) propusieron una terminología consensuada de los diferentes tipos de neumonía (ATS/IDSA, 2005):



- Neumonía hospitalaria o nosocomial (NN) es aquella que aparece 48 horas después del ingreso hospitalario, y no se hallaba en período de incubación en dicho momento, o bien aparece hasta 10 días después del alta. El principal factor de riesgo para su desarrollo es la ventilación mecánica asistida (VMA). Ésta se produce en un paciente ventilado mecánicamente durante más de 48 horas. Su incidencia oscila entre 3 y 14 episodios por cada 1000 días de exposición (The Canadian Critical Care Trials Group, 2006). Esta modalidad de terapia invasiva constituye una de las causas más importantes de morbi-mortalidad en la UCI, que puede llegar a disminuir si se establecen pautas y recomendaciones adecuadas (Gruson y cols., 2000; Muscedere y cols., 2008a; Muscedere y cols., 2008b).
- Neumonía asociada con los cuidados sanitarios (NACS) es aquella que se produce en pacientes no hospitalizados, aunque con contactos importantes con el sistema sanitario, entre los que se incluyen uno o más de los siguientes:
 - ✓ Terapia intravenosa, cuidados de heridas o quimioterapia intravenosa en los 30 días previos.
 - ✓ Residencia en un centro asistido o en cualquier otra institución de estancia prolongada.
 - ✓ Hospitalización en un centro para pacientes agudos por un período de dos o más días en los 90 días previos.
 - ✓ Hemodiálisis en cualquier tipo de institución sanitaria en los 30 días previos.

La NN constituye aproximadamente el 15% de todas las infecciones nosocomiales, y más de una cuarta parte de todas las adquiridas en las UCIs. La mortalidad atribuible de la NN es elevada, con un porcentaje de más del 30% de los pacientes afectados. La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) es una complicación que ocurre entre el 20 y el 25% de los pacientes ventilados durante más de 48 horas, con un incremento adicional del 1% por cada día de ventilación mecánica. Su mortalidad atribuible presenta un amplio rango, que va desde el 30% hasta el 70%, según diferentes estudios (Rosenthal y cols., 2008). Además, se asocia a una importante morbilidad, prolonga la estancia en UCI y ocasiona un aumento considerable del costo sanitario por proceso (Díaz y cols., 2008; Ibrahim y cols., 2001; Safdar y cols., 2005).

La NACS se diagnostica fundamentalmente en personas residentes en instituciones para larga estancia o en centros geriátricos. En estos establecimientos la neumonía



constituye la primera o segunda causa de infección adquirida por los pacientes, según las series. Existe una clara relación estacional con su aparición; así, es más frecuente durante las temporadas de frío, que coinciden con el mayor riesgo de infección gripal. Las tasas de mortalidad pueden alcanzar cifras del 20%. La multirresistencia entre los agentes etiológicos depende del tipo de institución y de la frecuencia de uso de determinados antibióticos, aunque, en general, es muy inferior a la observada en los casos diagnosticados en hospitales para pacientes agudos (ATS/IDSA, 2005).

Las diferentes formas de neumonía pueden estar causadas por una amplia variedad de patógenos y, en ocasiones, pueden ser polimicrobianas. En la mayor parte de las ocasiones las NN y las NAVM están producidas por bacterias de la microbiota del propio paciente o por microbiota ambiental, especialmente la hospitalaria. Según se desprende del análisis de los resultados del programa SENTRY, entre 1997 y 2008, los agentes etiológicos más comunes son, por este orden, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Acinetobacter* spp., y *Enterobacter* spp., que causan, aproximadamente, el 80% de los casos, siendo menos frecuentes otras bacterias como *Serratia* spp., *S. maltophilia*, y patógenos de adquisición comunitaria como neumococos o *Haemophilus influenzae* (Jones, 2010). En los pacientes inmunocomprometidos pueden diagnosticarse neumonías causadas por hongos, en especial *Aspergillus* spp., por virus o por *Legionella* spp. Las neumonías asociadas a broncoaspiración son generalmente de etiología polimicrobiana, con presencia de microbiota mixta, aerobia y anaerobia.

El tratamiento antibiótico empírico de la neumonía debe iniciarse de forma precoz, ante la sospecha y tras la retirada de muestras para cultivo, sin que esto retrase el comienzo. Posteriormente se ajustará según la evolución clínica y los resultados del estudio microbiológico (Muscedere y cols., 2008a; Muscedere y cols., 2008b). El tratamiento inicial inadecuado es un factor de mal pronóstico (Dupont y cols., 2001). La elección del antibiótico depende de la gravedad del cuadro, los factores predisponentes del huésped, la antibioterapia previa, la epidemiología microbiológica del centro y la presentación temporal: precoz (antes de cinco días del ingreso, en ausencia de factores de riesgo, suele deberse a patógenos asociados a neumonía adquirida en la comunidad: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella* spp., *Haemophilus* spp., *S. aureus* meticilin sensible y enterobacterias) o tardía (a partir del quinto día de ingreso, más probablemente causada por bacilos gramnegativos, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*, en ocasiones resistente



a meticilina). Siempre se debe considerar la alta probabilidad de neumonía polimicrobiana y la aparición de resistencias (Aarts y cols., 2008; Castro Añón y cols., 2006).

El tratamiento antibiótico apropiado de la NN mejora claramente su pronóstico. Los antibióticos administrados de forma empírica se han de seleccionar basándose en la etiología más probable de la neumonía. La existencia de uno o varios factores de riesgo asociados a organismos multirresistentes, como serían el tratamiento antibiótico reciente, la estancia prolongada en UCI, la colonización previa en cualquier localización y la existencia de tasas elevadas de colonización en pacientes ingresados en una determinada unidad de hospitalización o institución sanitaria, condiciona la elección del tratamiento antibiótico empírico inicial. Cuando el diagnóstico microbiológico de la NN es conocido, el régimen antibiótico debe adaptarse al agente etiológico causal, generalmente guiado por los estudios de sensibilidad antibiótica, evitando en lo posible la elección de antibióticos de muy amplio espectro, como las carbapenemas. La ausencia de un diagnóstico etiológico obliga, en la mayoría de ocasiones, al mantenimiento de la pauta antibiótica empírica en función de la respuesta clínica de cada paciente (Venditti y cols., 2009).

La importancia de proporcionar un tratamiento antibiótico adecuado en la NN radica en la reducción significativa de las tasas de mortalidad relacionada, aún cambiando a una terapia adecuada en los casos en los que inicialmente el fármaco administrado no era eficaz para el patógeno causal de la neumonía (Lancaster y cols., 2008).

1.4.3. Bacteriemia

La bacteriemia es una entidad clínica que ocasiona una importante y creciente morbi-mortalidad. Se define como la presencia de bacterias viables en sangre, detectada mediante hemocultivo. Según el foco de la infección que da lugar a la bacteriemia, se pueden clasificar en:

- Bacteriemias primarias o de origen desconocido: no se conoce la infección de origen causante de la bacteriemia.
- Bacteriemias secundarias: se desarrollan secundariamente a una infección localizada y documentada microbiológicamente, con el mismo microorganismo aislado en el hemocultivo.

Las condiciones que predisponen a un individuo a presentar una bacteriemia dependen, no sólo de las enfermedades de base que padezca, sino también de otros



factores, como la adecuación del tratamiento y de las características del patógeno responsable. Las enfermedades que se han asociado con un mayor riesgo de sufrir una bacteriemia incluyen las neoplasias hematológicas y sólidas, la diabetes, la insuficiencia renal crónica y en programa de hemodiálisis, la hepatopatía crónica, los síndromes asociados con inmunodeficiencias y otras condiciones que se asocian a la pérdida de la barrera cutánea, como son las quemaduras graves y las úlceras de decúbito.

El ingreso en UCI se asocia a un incremento del riesgo de presentar una bacteriemia nosocomial, que se ha calculado que es hasta 7,4 veces superior a la que presentan los pacientes admitidos en otras áreas hospitalarias (Trilla y cols., 1991). Los estudios realizados sobre bacteriemias en poblaciones de pacientes críticos, han demostrado unas tasas de incidencia de bacteriemia nosocomial que oscilan entre 27 y 68 episodios por cada 1000 ingresos, dependiendo del tipo de UCI evaluada (médica, quirúrgica, coronaria o traumática), de la gravedad de los pacientes, del porcentaje de pacientes con catéter venoso central y de la estancia media en la UCI (Garrouste-Orgeas y cols., 2006). El riesgo de sufrir una bacteriemia nosocomial en la UCI aumenta progresivamente con el tiempo de estancia en la misma, siendo del 39% después de la primera semana, del 75% después de 14 días y del 100% después de una estancia superior a cinco semanas (Corona y cols., 2006).

Se han identificado varios factores asociados a un mayor riesgo de adquirir una bacteriemia nosocomial causada por patógenos específicos. Las bacteriemias por estafilococos coagulasa negativos y *S. aureus* se asocian preferentemente con la utilización de catéteres intravasculares y de soluciones lipídicas. Los bacilos gramnegativos son los principales responsables de las bacteriemias secundarias a infecciones respiratorias, intraabdominales y del tracto urinario. Las infecciones por *Candida* spp. se asocian con la exposición a múltiples antibióticos, a hemodiálisis, a colonización múltiple por *Candida* spp. en diferentes localizaciones, a la utilización de catéteres intravasculares, al uso de nutrición parenteral, cirugía previa y la presencia de una neoplasia sólida (Díaz y cols., 1998; Wenzel, 1995). Los microorganismos más frecuentes causantes de bacteriemia primaria y/o asociadas a catéter en UCI son los estafilococos, principalmente SCN, mientras que en las bacteriemias secundarias a otros focos, *E. coli*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* son los patógenos más frecuentes (SEMPSPH, 2010).



La creciente importancia de la bacteriemia nosocomial por SCN está relacionada con la utilización, cada vez más común, de diferentes y múltiples dispositivos intravasculares y con la utilización de antibióticos frente a infecciones por gramnegativos en los pacientes de UCI, que favorecen la selección de los microorganismos grampositivos. Los SCN, *S. aureus* y enterococos son los principales microorganismos en la mayoría de las series. Únicamente la incidencia de aislados multirresistentes como SARM o VRE difieren significativamente entre las unidades, de acuerdo con las características de cada hospital y dependiendo de la endemia propia de cada UCI (Garrouste-Orgeas y cols., 2006; Pittet, 1993; Vallés y cols., 2008).

La incidencia de las diferentes especies de microorganismos gramnegativos aislados en las bacteriemias nosocomiales en cada UCI muestra una gran variabilidad, dependiendo de situaciones de endemia/epidemia y de la política de antibióticos propia de cada centro (Sabatier y cols., 2009).

En las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios predominan las bacterias gramnegativas (64%) frente a las grampositivas, y, por microorganismos, aquellas producidas por *E. coli* (25%), *S. aureus* (15%) y *Klebsiella pneumoniae* (Sabatier y cols., 2009). Sin embargo, en pacientes procedentes de centros de larga estancia, que han estado ingresados más de 48 horas en los últimos tres meses y que reciben tratamiento con hemodiálisis crónica, la proporción de SARM aumenta hasta el 19-32% (Friedman y cols., 2002; Vallés y cols., 1997; Vallés y cols., 2008).

Diversos estudios prospectivos han mostrado que la frecuencia de sepsis grave como consecuencia de una bacteriemia, es significativamente mayor en las que se desarrollaron en las UCIs que en las que tienen lugar en las salas de hospitalización convencionales (Brun-Buisson y cols., 1996; Friedman y cols., 2002; Vallés y cols., 1997). Los mismos estudios han recogido la diferencia de respuesta sistémica de la bacteriemia en función del origen de la infección. Los episodios de bacteriemia relacionados con catéteres intravasculares se asociaron con menor incidencia de *shock* séptico y sepsis grave, mientras que las bacteriemias secundarias a infecciones del tracto respiratorio inferior, abdominales y urinarias fueron las que se asociaron con mayor incidencia de sepsis grave y *shock* séptico (Vallés y cols., 1997).

Las bacteriemias nosocomiales se asocian a una mayor mortalidad que las adquiridas en la comunidad. La mortalidad media de los pacientes con bacteriemia



nosocomial ingresados en cualquier unidad hospitalaria es del 35%, y la mortalidad media directamente atribuible a la bacteriemia es del 27%. Aunque un tercio de los pacientes con bacteriemia fallecen dentro de las primeras 48 horas del inicio de los síntomas, otros pueden fallecer hasta 14 días después, debido a una mala evolución de la infección inicial, a complicaciones durante la estancia, o a disfunción multiorgánica progresiva (Weinstein y cols., 1983).

Los pacientes ingresados en UCI presentan una mayor incidencia de bacteriemias nosocomiales, comparado con los pacientes ingresados en otras áreas de hospitalización convencional. En UCI, la mortalidad en pacientes con bacteriemia nosocomial oscila entre el 35-60%, mientras que la mortalidad directamente atribuible es del 25%, aunque varía según los microorganismos y el origen de la bacteriemia. Las bacteriemias nosocomiales causan un exceso de mortalidad y morbilidad en los pacientes ingresados en UCI, así como un aumento en el tiempo de hospitalización (Garrouste-Orgeas y cols., 2006; Renaud y cols., 2001; Sabatier y cols., 2009).

La gravedad de las enfermedades que motivan el ingreso en la UCI, la utilización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos, la contaminación de los dispositivos artificiales, el difícil cumplimiento de las técnicas básicas de control de infección en muchos casos (lavado de las manos, medidas de barrera, etc.) y la prevalencia de microorganismos multirresistentes, son los principales factores implicados en la elevada tasa de bacteriemia que se observa en estos pacientes (Sabatier y cols., 2009). El nivel de respuesta sistémica, el tipo de microorganismo y el origen de la bacteriemia, influyen sobre la mortalidad directamente asociada a la infección, mientras que, además de la respuesta sistémica, las enfermedades de base del paciente y su gravedad influyen preferentemente sobre la mortalidad cruda (Ibrahim y cols., 2000). El pronóstico de todas las bacteriemias viene determinado principalmente por la gravedad de la respuesta sistémica y por la adecuación del tratamiento antibiótico empírico (Peralta y cols., 2007; Retamar y cols., 2012).

La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) ha propuesto una guía de tratamiento antibiótico empírico de la bacteriemia de origen desconocido según el lugar de adquisición y según la enfermedad subyacente del paciente. La distribución de los patógenos asociados a las bacteriemias adquiridas en la comunidad es relativamente uniforme. En caso de bacteriemias nosocomiales, el



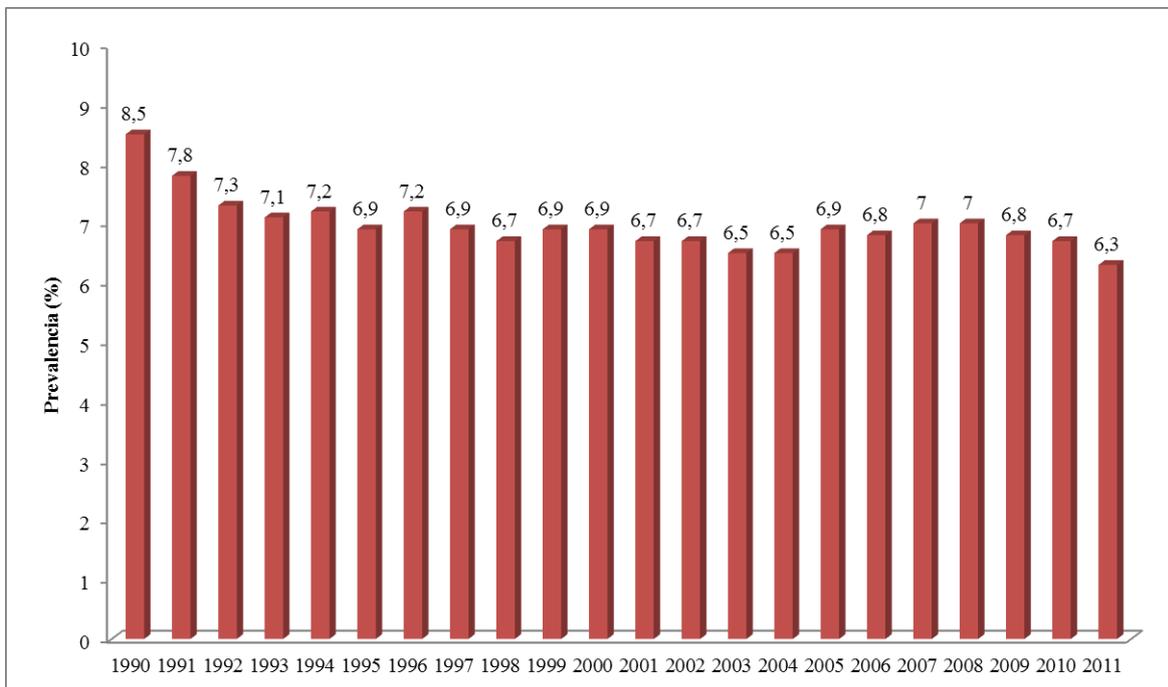
tratamiento empírico apropiado es más difícil, especialmente en las adquiridas en las UCIs, por la mayor frecuencia de bacterias multirresistentes como SARM, enterobacterias productoras de BLEEs e, incluso, potencialmente multirresistentes, como *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, así como por la presencia de especies de *Candida*. En estos casos, y a pesar de las recomendaciones de las guías, es imprescindible conocer la microbiota local predominante en cada área para iniciar un tratamiento antibiótico empírico eficaz (SEIMC, 2006).



1.5. SITUACIÓN DE LAS IACS EN ESPAÑA

El análisis de la evolución de los resultados del estudio EPINE muestra que, en el periodo 1990 a 2011, ha existido una ligera tendencia a la disminución de la prevalencia de infecciones nosocomiales en los hospitales españoles (figura 3), con cifras que han pasado de un 8,5% en 1990 a 6,3% en 2011 (Armadans y cols., 2008; SEMPSPH, 2010; SEMPSPH, 2011).

Figura 3. Prevalencia de IACS en España durante el periodo 1990-2011



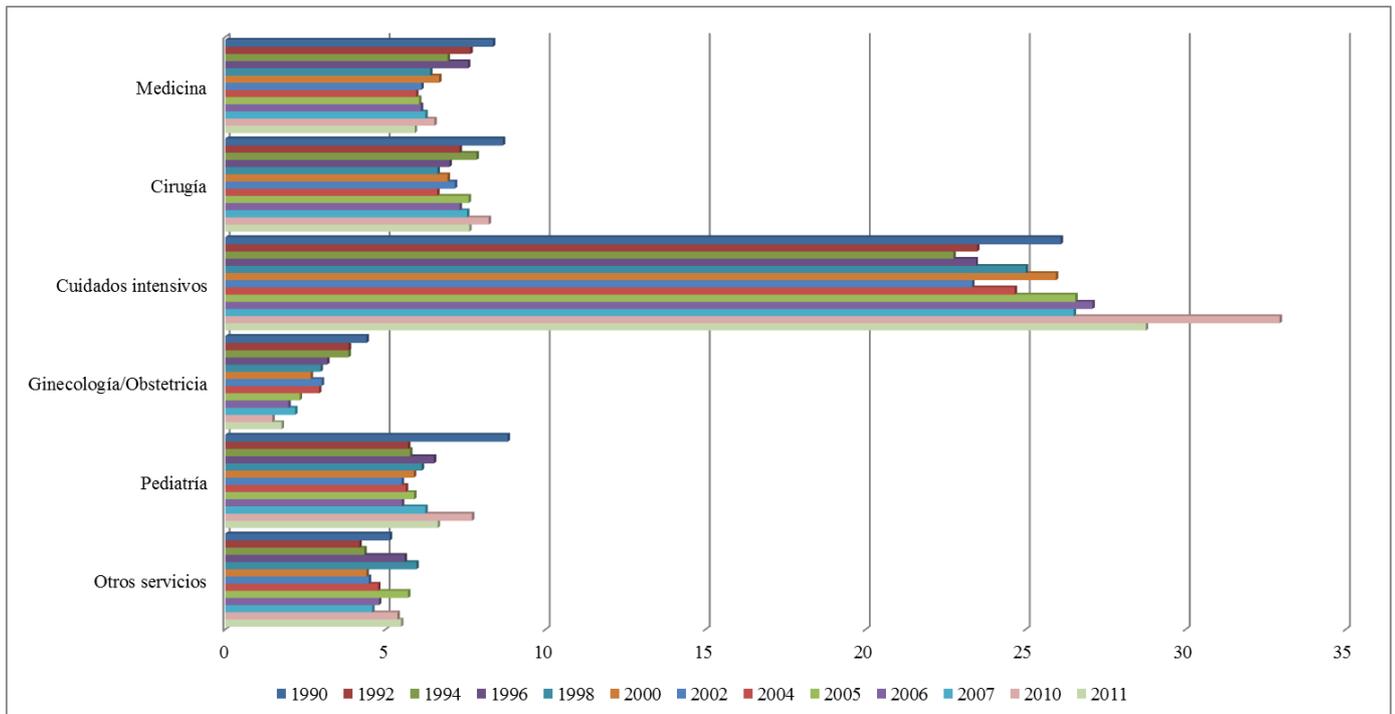
Es frecuente encontrar resultados similares cuando se analizan las cifras de infección nosocomial en los hospitales del entorno europeo en los que se realiza una adecuada vigilancia y control de las infecciones nosocomiales (Bassetti y cols., 2001; Bruun y Loewer, 2007; Di Pietrantonio y cols., 2004; Dumpis y cols., 2003; Ebnöther y cols., 2008; Emmerson y cols., 1995; Eriksen y cols., 2004; Gastmeier y cols., 1997; Gastmeier y cols., 1998; Gastmeier y cols., 2000; Gikas y cols., 2002; Gravel y cols., 2007; Harbarth y cols., 1999; Jepsen, 2001; Kampf y cols., 1997; Lizioli y cols., 2003; Nicastri y cols., 2003; Sartor y cols., 1995; Sax y Swiss-NOSO, 2004; Scheel y Stormark, 1999; Sohn y cols., 2001; The French Prevalence Study Group, 2000). Esta disminución, aunque



sea leve, representa una evolución favorable del sistema asistencial hacia unos mejores niveles de calidad y seguridad para los pacientes (Armada y cols., 2008).

Un dato relevante a considerar, es que la prevalencia de las IACS cambia según el área asistencial. Así, como se muestra en la figura 4, en el período evaluado por el estudio EPINE, se observó que, en las UCIs, se diagnosticaron un 30-35% de todas las infecciones nosocomiales, en especial, aquéllas que tienen mayor impacto en la evolución de los pacientes, como son las neumonías y las bacteriemias (Armada y cols., 2008; SEMSPH, 2010; SEMSPH, 2011).

Figura 4. Prevalencia (en %) de las IACS durante el periodo 1990-2011 según áreas hospitalarias



En el caso de las bacteriemias, el proyecto nacional del Ministerio de Sanidad denominado “Bacteriemia Zero”, ha demostrado que es posible reducir la tasa de bacteriemias relacionadas con catéter en pacientes críticos, en más de la mitad de su valor inicial, mediante una intervención multifactorial (Palomar-Martínez y cols., 2010).

El estudio de la evolución de la prevalencia de la infección nosocomial en las UCIs es particularmente relevante. Los avances en el manejo clínico del paciente crítico hace cada vez más frecuente la presencia de pacientes en situaciones de máxima vulnerabilidad

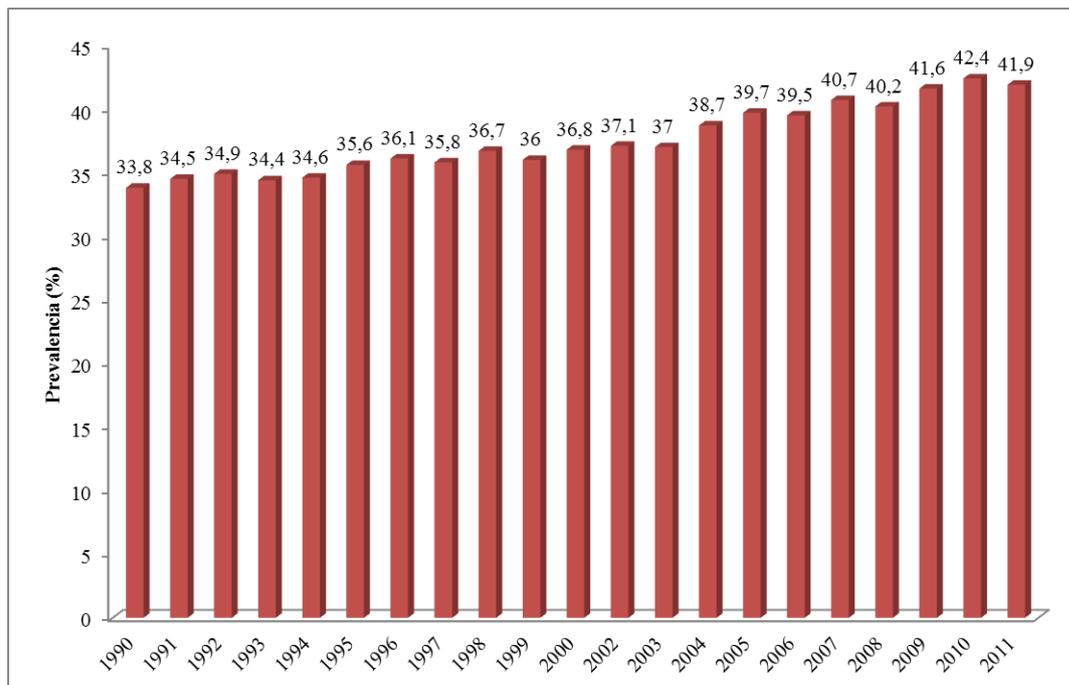


Introducción

en la UCI. En ellos, la gravedad de la patología de base y el extendido uso de dispositivos artificiales (ventiladores mecánicos, nebulizadores, sistemas de monitorización, catéteres...) que alteran las barreras defensivas naturales y favorecen la transmisión cruzada de los agentes patógenos, conllevan una alta susceptibilidad a las infecciones (Vallés y cols., 2012). La complejidad del cuadro clínico dificulta, en muchas ocasiones, el aislamiento del microorganismo o microorganismos causantes de la infección, con el consecuente uso de terapia empírica de amplio espectro y que favorece la selección de microorganismos, lo que supone uno de los principales retos en estas unidades (Armadans y cols., 2008).

Por otra parte, la prescripción antibiótica ha seguido aumentando, tanto para su uso en las infecciones nosocomiales y comunitarias, como con finalidad preventiva. Así, en el estudio EPINE se detectó que, el uso de antibióticos en los pacientes ingresados en los centros hospitalarios españoles en 1990 fue del 33,8%, cifra que ha ido aumentando paulatinamente cada año hasta que en 2010 se situó en el 42,4%, aunque en 2011 descendió hasta el 41,9 % (Armadans y cols., 2008; SEMSPH, 2010; SEMSPH, 2011) (figura 5).

Figura 5. Uso de antibióticos en pacientes ingresados en los centros hospitalarios españoles durante el periodo 1990-2011





1.6. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN EL HOSPITAL TORRECÁRDENAS

Un estudio previo realizado en el Hospital Torrecárdenas de Almería (Navas-Medina, 2010) analizó todos los aislamientos bacterianos recuperados de pacientes ingresados en dicho hospital y, especialmente, en dos unidades significativas para el estudio de IACS: UCI y Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI).

Considerando el hospital en su conjunto, los géneros bacterianos más frecuentemente identificados fueron *Staphylococcus* spp. (30%), *Escherichia* spp. (25%) y *Pseudomonas* spp. (14%). Posteriormente, al estratificar la consulta por tipo de muestra, se pudo determinar que los géneros bacterianos más frecuentemente identificados en las muestras de origen urinario fueron *Escherichia* spp. (53%), *Klebsiella* spp. (13%) y *Enterococcus* spp. (10%); en las muestras de sangre fueron *Staphylococcus* spp. (71%), *Escherichia* spp. (10%), *Pseudomonas* spp. (4%) y *Enterobacter* spp. (4%); y, por último, en las muestras de vías respiratorias bajas fueron *Pseudomonas* spp. (34%), *Staphylococcus* spp. (30%) y *Escherichia* spp. (13%).

Como se ha comentado, tras evaluar la distribución de los microorganismos, considerando todos los servicios hospitalarios, la información se acotó por áreas. Los géneros bacterianos más frecuentemente identificados en las muestras procedentes de UCI fueron *Staphylococcus* spp. (29%), *Pseudomonas* spp. (14%) y *Acinetobacter* spp. (13%). Tras estratificar la información por tipo de muestra, se pudo observar que los géneros bacterianos más frecuentemente identificados en las muestras de origen urinario fueron *Staphylococcus* spp. (30%) y *Enterobacter* spp. (20%), seguidos, con una frecuencia del 10% en todos los casos, por *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. Así mismo, los géneros bacterianos más frecuentemente identificados en las muestras de sangre fueron *Staphylococcus* spp. (63%), *Enterococcus* spp. (13%) y, con una frecuencia del 6% en todos los casos, *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. Y, por último, los géneros bacterianos más frecuentemente identificados en las muestras de vías respiratorias bajas fueron *Pseudomonas* spp. (17%), *Staphylococcus* spp. (17%) y *Acinetobacter* spp. (17%).

Los géneros bacterianos más frecuentemente identificados en las muestras procedentes de pacientes ingresados en UEI fueron *Staphylococcus* spp. (32%), *Escherichia* spp. (27%) y *Pseudomonas* spp. (14%). Tras estratificar por tipo de muestra,



se observó que los géneros bacterianos más frecuentemente identificados en las muestras de origen urinario fueron *Escherichia* spp. (56%), *Klebsiella* spp. (13%) y *Enterococcus* spp. (10%); en las muestras de sangre fueron *Staphylococcus* spp. (71%), *Escherichia* spp. (10%) y *Enterococcus* spp. (6%); y, por último, en las muestras de vías respiratorias bajas, fueron *Pseudomonas* spp. (34%), *Staphylococcus* spp. (30%) y *Escherichia* spp. (13%).

El 45% de los aislados de *S. aureus* obtenidos en muestras procedentes de cualquier área hospitalaria fueron sensibles a oxacilina, en cambio, fueron sensibles el 78% de los aislamientos en UCI y tan solo el 23% de los aislados en UEI. Cuando se consultó en la base de datos la sensibilidad de *S. aureus* a vancomicina se observó que el 97% de los aislados procedentes de cualquier área hospitalaria fueron sensibles, mientras que fueron sensibles el 90% de los aislados en UCI y hasta el 99% en UEI. Cuando se consultó en la base de datos la sensibilidad de esta bacteria a oxacilina, estratificando por el tipo de muestra, se observó que las aisladas de hemocultivos eran sensibles en un 63% de los casos, las aisladas en orina en un 37%, y las obtenidas en esputo presentaban una sensibilidad de tan solo el 31%. Cuando se consultó la sensibilidad de *S. aureus* a oxacilina estratificando por el área hospitalaria y tipo de muestra, el 50% de los aislados obtenidos en muestras de sangre fueron sensibles, tanto en UCI como en UEI, mientras que hubo un 83% y un 22% de bacterias sensibles, en UCI y UEI, cuando se aislaron en muestras de esputo.

Las diferencias observadas en la sensibilidad de *S. aureus* a oxacilina tuvieron una gran variabilidad según el servicio clínico de donde procedieran las muestras. Así, la media de los porcentajes de aislados sensibles entre todos los aislamientos de *S. aureus* del hospital fue del 45%, sin embargo, esta sensibilidad aumentó 55 puntos porcentuales respecto de la media en el servicio de Hematología (100% de aislados sensibles), mientras que en otros servicios se redujeron considerablemente, como ocurrió en los servicios de Reanimación (20%), Medicina Interna (23%) y UCI Pediátrica (20%).

El 64% de los aislados de *E. coli* obtenidos en muestras procedentes de cualquier área hospitalaria fueron sensibles a amoxicilina/clavulánico, en cambio, fueron sensibles el 81% de los aislamientos en UCI y un 60% de los aislados en UEI. El 42% de los aislamientos de *E. coli* procedentes de cualquier área hospitalaria fueron sensibles a ciprofloxacino, mientras que fueron sensibles el 67% de los aislados en UCI y sólo un 37% en UEI.



Cuando se consultó en la base de datos la sensibilidad de esta bacteria a amoxicilina/clavulánico y ciprofloxacino, estratificando por el tipo de muestra, se observó que las aisladas en hemocultivos eran sensibles en un 72% y 55% de los casos, respectivamente, las aisladas en orina en un 71% y 63%, respectivamente, y las obtenidas en esputo presentaban una sensibilidad del 50% y 25%, respectivamente. Al centrar la consulta en los aislados de *E. coli* obtenidos de muestras procedentes de UCI, se pudo apreciar que la sensibilidad a amoxicilina/clavulánico y ciprofloxacino fue del 100% a ambos antibióticos en los aislados obtenidos en hemocultivos, del 75% y 50%, respectivamente, en los aislados obtenidos de orina, y de un 100% y 67%, respectivamente en los obtenidos en esputo. Y cuando se analizaron los mismos resultados en UEI, se observó que la sensibilidad a amoxicilina/clavulánico y ciprofloxacino fue del 54% y 46%, respectivamente, en los aislados obtenidos en hemocultivos, del 67% y 47%, respectivamente, en los aislados obtenidos de orina, y de un 47% y 14%, respectivamente, en los obtenidos en esputo.

El 82% de los aislamientos de *P. aeruginosa* obtenidos en muestras procedentes de cualquier área hospitalaria fueron sensibles a imipenem, en cambio, fueron sensibles el 71% de los aislamientos en UCI y un 85% de los aislados en UEI. La sensibilidad de *P. aeruginosa* a ciprofloxacino fue del 58% de los aislados procedentes de cualquier área hospitalaria, mientras que fueron sensibles el 82% de los aislados en UCI y sólo un 50% en UEI. Cuando se consultó en la base de datos la sensibilidad de esta bacteria a imipenem y ciprofloxacino, estratificando por el tipo de muestra, se observó que las aisladas de hemocultivos eran sensibles en un 93% y 81% de los casos, respectivamente, las aisladas en orina en un 95% y 70%, respectivamente, y las obtenidas en esputo presentaban una sensibilidad del 71% y 53%, respectivamente. Al centrar la consulta en los aislados de *P. aeruginosa* obtenidos de muestras procedentes de UCI, se pudo apreciar que la sensibilidad a imipenem y ciprofloxacino fue del 86% y 71%, respectivamente, aunque referidos sólo a muestras respiratorias, ya que en orina y sangre no se aisló esta bacteria. Cuando se analizaron los mismos resultados en UEI, se observó que la sensibilidad a imipenem y ciprofloxacino fue del 100% para ambos antibióticos en los aislados obtenidos en hemocultivos, del 100% y 22%, respectivamente, en los aislados obtenidos de orina, y de un 82% y 57%, respectivamente, en los obtenidos en muestras respiratorias.



1.7. BASES DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO

La elección del tratamiento antibiótico empírico tiene un importante impacto clínico en los pacientes con IACS. La relación entre las tasas de mortalidad y el tratamiento antibiótico inadecuado de inicio es considerable, especialmente en pacientes con neumonía nosocomial o bacteriemia (Álvarez-Lerma, 1996; Capdevila Morell, 2008; Heyland y cols., 1999; Ibrahim y cols., 2000; Kumar y cols., 2009; Lee y cols., 2005; Luna y cols., 1997; Rello, 2007; Vallés y cols., 2003). Además, se han evidenciado otros efectos desfavorables del uso inadecuado de antibióticos, como son la prolongación de la estancia hospitalaria, el aumento de los costes, el aumento de la toxicidad, el incremento de las resistencias bacterianas y el consecuente fracaso terapéutico (Garmacho-Montero y cols., 2003; Safdar y cols., 2005; Warren y cols., 2003).

El ECDC define el uso apropiado de antibióticos como aquella práctica que maximiza el impacto terapéutico, a la vez que minimiza la toxicidad y el desarrollo de resistencias (ECDC, 2007).

Al rápido aumento de las resistencias bacterianas y el limitado número de antibióticos de los que se dispone, hay que añadir la dificultad de llevar a cabo una correcta elección de antibióticos que esté fundamentada en los perfiles de resistencias de las ecologías bacterianas de cada entorno sanitario de trabajo, basados en los estudios epidemiológicos y las políticas de antibióticos de cada institución (Kollef y cols., 2006), teniendo en cuenta también las políticas de restricción para la prescripción de algunos antibióticos, que en algunos casos comprometen al clínico (Garau, 2006).

Para la elección del tratamiento antibiótico empírico, la utilización de guías de práctica clínica o recomendaciones terapéuticas elaboradas por grupos de expertos de sociedades científicas (ATS/IDSA, 2005; Mermel y cols., 2009; Rotstein y cols., 2008) actualizadas, dirigidas a un proceso infeccioso en particular y adaptadas a las características epidemiológicas de cada hospital (Beardsley y cols., 2006; Zapantis y cols., 2005), permitirá una mejor utilización de los antibióticos (Oteo y Campos, 2003). Para poder llevar a cabo un buen diseño y difusión de las guías es necesario, además de la elaboración de las mismas, un formato accesible al clínico (Pestotnik, 2005) y una serie de programas de formación continuada (Nathwani y Christie, 2007), e incluso reuniones de grupos de trabajo multidisciplinares que ayuden a que estas guías puedan ser correctamente interpretadas por el clínico y utilizadas a lo largo del tiempo, y no sólo en un determinado



espacio de tiempo, coincidiendo con la intervención que se haya realizado (Eiland y cols., 2007). Además, se debe planificar la metodología del seguimiento a estos pacientes, que permita mejorar su situación clínica según el proceso diagnóstico-terapéutico dado (Deuster y cols., 2010; Singh y Yu, 2000).

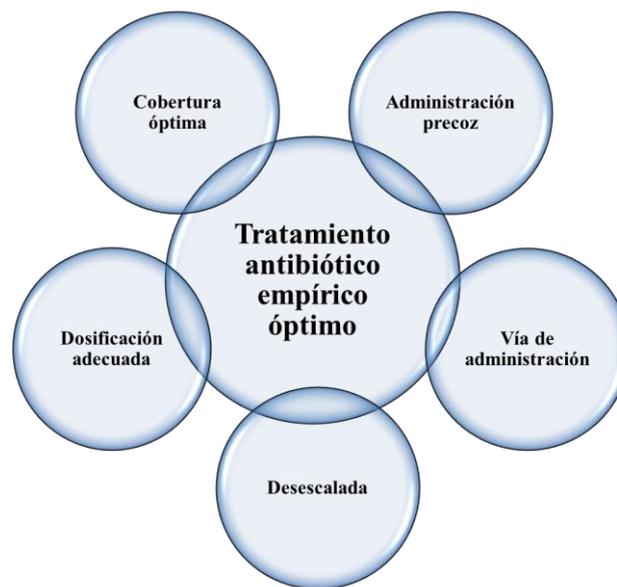
La elección de los diversos antibióticos específicos, especialmente en el ámbito del paciente crítico, se debe realizar atendiendo a las características, gravedad y comorbilidades de los pacientes (Rodríguez-Colomo y cols., 2008). En las enfermedades infecciosas bacterianas, la selección del antibiótico a utilizar dependerá, entre otros, de cual sea el microorganismo más frecuente implicado en cada una de ellas y de las resistencias que desarrolla en el tiempo y en cada zona geográfica. El tratamiento empírico, por tanto, se debe ajustar atendiendo a estos datos de epidemiología microbiológica (Beardsley y cols., 2006; Kollef, 2006; Pakyz, 2007).

La frecuencia de tratamientos empíricos inapropiados en las infecciones graves varía, en diferentes estudios prospectivos, entre el 20% y el 50% (Garnacho-Montero y cols., 2003; Ibrahim y cols., 2000; Leibovici y cols., 1998; Vallés y cols., 2003). La aplicación de guías o recomendaciones terapéuticas publicadas por sociedades científicas, se ha acompañado de una importante reducción de las tasas de tratamientos inapropiados, aunque no siempre se puede demostrar la eficacia clínica de estas intervenciones (Dellit y cols., 2007; Rotstein y cols., 2008).

En el tratamiento antibiótico empírico inicial, el objetivo principal debe ser la administración precoz del fármaco (ATS/IDSA, 2005; Iregui y cols., 2002, Mathevon y cols., 2002; Niederman, 2003; Peleg y Hooper, 2010; Rello, 2007; Steinberg y cols., 2006), y la elección acertada o apropiada del antibiótico (Álvarez-Lerma y cols., 2006; Beardsley y cols., 2006; Garnacho-Montero y cols., 2003; Höffken y Niederman, 2002; Ibrahim y cols., 2000; Kollef, 2003; Kollef, 2006; Kollef y cols., 1999; Kollef y cols., 2008; Lee y cols., 2005; Leibovici y cols., 1998; Rello, 2007), especialmente en los pacientes críticos, ya que se ha demostrado que estos factores se asocian con una mejor evolución de las infecciones y una menor mortalidad en estos pacientes. Todo ello debe acompañarse de otras prácticas clínicas que ayuden a optimizar el tratamiento antibiótico, como son la de iniciar sólo aquellos tratamientos que estén realmente indicados, ajustando la dosis de forma individualizada (ATS/IDSA, 2005) y utilizando la vía de administración adecuada (Rello, 2007). Además, en la actualidad, se aconseja modificar el tratamiento antibiótico

empírico inicial de mayor espectro a uno de menor espectro (desescalada) y acortar en días el uso del mismo, siempre que se haya identificado el agente bacteriano causal de la infección y que el antibiograma evidencie una adecuada actividad del nuevo antibiótico, además de una evolución clínica favorable del paciente (Álvarez-Lerma y cols., 2006; ATS/IDSA, 2005; Höffken y Niederman, 2002; Kollef, 2003; Kollef, 2006, Kollef y cols., 2008; Soo Hoo y cols., 2005; Vidaur y cols., 2005) (figura 6).

Figura 6. Factores que intervienen en la optimización del tratamiento antibiótico empírico.



Cuando se desconoce el agente etiológico de la infección se administran combinaciones de antibióticos de forma empírica, con el objetivo de ampliar la cobertura frente a los posibles microorganismos causantes. En un número importante de casos, los tratamientos iniciales, empíricos o dirigidos, son modificados durante el tratamiento de un proceso infeccioso. Según los datos aportados por el Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial, en UCI, se demuestra que casi una cuarta parte de los antibióticos utilizados como tratamiento empírico o dirigido son sustituidos por otros antes de que finalice su indicación (SEMICYUC, 2008).

El tiempo de espera necesario para decidir que un primer tratamiento administrado no es eficaz, todavía no está muy definido, aunque de manera general, se acepta que, a partir de las 48-72 horas de iniciar un tratamiento, si éste es adecuado, debe producirse una



mejoría clínica y la negativización de los cultivos (ATS/IDSA, 2005; Peleg y Hooper, 2010).

Los motivos del cambio de antibióticos durante el tratamiento de una infección pueden ser diversos. Excluyendo aquellos cambios que se producen para ajustar o desescalar el tratamiento inicial a otros antibióticos de espectro más reducido, con menor toxicidad o más económicos, o por la aplicación de terapia secuencial, en el resto de las ocasiones, el cambio terapéutico suele deberse a una cobertura inapropiada del tratamiento inicial, mala evolución clínica, aparición de nuevos microorganismos o infecciones durante el tratamiento de la infección inicial, o aparición de efectos adversos relacionados o no con el tratamiento previo.

Desde hace algunos años, se están considerando las cualidades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antibióticos para predecir la eficacia clínica de éstos (Soo Hoo y cols., 2005). Así, los antibiogramas que se realizan en los laboratorios de Microbiología Clínica, suponen un dato objetivo sobre la actividad de un determinado antibiótico frente a la bacteria que se haya identificado *in vitro*; pero esto no asegura que tras la administración del fármaco (bien sea por vía oral, parenteral o intravenosa) la concentración y/o el tiempo en contacto con las bacterias en el seno del proceso infeccioso, vaya a ser el óptimo para que resulten eficaces desde el punto de vista clínico (Cantón, 2010). Habitualmente, las dosis de administración se ajustan a unos estándares que pueden verse muy alterados por las situaciones propias de cada individuo, su situación clínica basal (situaciones de shock, insuficiencias renales y/o hepáticas, etc.), administración concomitante de otros fármacos, e, incluso, algunos relacionados con el propio proceso infeccioso, como se ha demostrado en la disminución de la actividad de algunos betalactámicos en infecciones con alto inóculo bacteriano (Cafini y cols., 2006). Díaz-Martin y cols. (2012) también han demostrado que la administración concomitante de antibióticos con distinto mecanismo de acción se relaciona con un descenso de la mortalidad.

Por tanto, los factores más importantes a tener en cuenta al establecer una prescripción antibiótica son (Saavedra-Lozano, 2008):

- Determinar la necesidad real de iniciar o no el tratamiento con antibióticos.
- La localización de la infección, ya que permite sospechar de un grupo de microorganismos como los más frecuentemente causantes de la infección y exige al fármaco unas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que le permitan ser



Introducción

activo en un lugar determinado del organismo. Es importante determinar la existencia de infección mediante la anamnesis, exploración física completa y exploraciones complementarias.

- La etiología más frecuente de cada infección, en parte predecible por la localización de los síntomas y la edad del paciente.
- Adecuar el tratamiento antibiótico a la situación del paciente (alergias, edad, peso, función renal y hepática, embarazo, antecedentes de hospitalización o cirugía reciente...) y a la gravedad del proceso. Los pacientes inmunocomprometidos necesitan un manejo específico con antibióticos bactericidas, prolongación del tratamiento y, en ocasiones, combinaciones antibióticas.
- Disponer de información acerca de las resistencias bacterianas del área geográfica y de la unidad asistencial en particular, mediante guías de resistencias locales.
- Elección adecuada del antibiótico en el inicio de los tratamientos empíricos.
- La correcta vía de administración, las dosis más apropiadas y durante el tiempo adecuado.
- Controlar la eficacia del tratamiento.



1.8. SISTEMAS DE VIGILANCIA Y CONTROL DE LAS IACS

La vigilancia y control de las infecciones hospitalarias representa la aplicación del concepto clásico de "vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles" al ámbito del hospital. Supone la observación sistemática, activa y prolongada de la presencia y distribución de la infección nosocomial en el hospital, y de las circunstancias o factores que influyen, positiva o negativamente, sobre el riesgo de que ésta se presente. Incluye por tanto, la obtención de datos, su análisis y la distribución de la información resultante a los servicios asistenciales, a los profesionales y a los responsables del hospital. Existen diferentes formas de abordar la vigilancia de las resistencias, cada una con sus virtudes e inconvenientes: recoger las cepas y estudiar su sensibilidad de forma centralizada en un único laboratorio (vigilancia activa) y utilizar los datos generados por cada laboratorio con su propia metodología (vigilancia pasiva) (Goldmann y cols., 1996; Peterson y Brossette, 2002; Siegel y cols., 2007).

La vigilancia activa se fundamenta en la obtención de un número representativo de aislados de microorganismos concretos, de diferentes laboratorios, de uno o varios países, y su remisión a un laboratorio centralizado, donde se realizan los estudios de sensibilidad correspondientes, siguiendo normas concretas de actuación y calidad. Este sistema tiene como ventaja que facilita la comparación de los resultados, al unificar la metodología y los criterios de interpretación, permite eliminar duplicados de pacientes, disponer, si así se diseña, de parámetros clínicos, y realizar, con las cepas conservadas adecuadamente, estudios *a posteriori* (como estudios de clonalidad genética, etc.). Sin embargo, la vigilancia activa es difícil de mantener en el tiempo, y manejar un volumen elevado y representativo de casos tiene un elevado coste (Bermejo y cols., 2000). Estos hechos hacen que la mayoría de estudios opten por analizar una muestra de los aislamientos de cada laboratorio o seleccionar un grupo reducido de microorganismos. En este diseño, la selección de los centros y de las cepas que se van a incluir tiene una importancia capital si se desea tener una muestra representativa de la población estudiada.

La vigilancia pasiva aprovecha la información que se genera en cada laboratorio. Al estudiar con métodos propios sus propios aislados, tiene como ventajas la rápida obtención de un gran número de resultados de la práctica totalidad de los aislamientos, es más fácil de asegurar su permanencia en el tiempo, y es más barata, si no se tiene en cuenta la inversión en los sistemas de información, que puede ser elevada. Por otro lado, al estar los



datos dispersos por todo el hospital se retrasa la notificación de brotes, no se realiza el análisis de forma concurrente a la obtención de éstos, y cuando se dispone de resultados, lo más probable es que sea tarde para controlar el brote (Bermejo y cols., 2000). Las principales limitaciones se relacionan con la variabilidad de los métodos empleados en la detección de la resistencia, diferentes criterios de interpretación de resultados, la existencia de varios aislados de un mismo paciente y la no disponibilidad de las cepas para estudios posteriores. Por eso, es necesaria la realización periódica de controles de calidad externos para validar los resultados y que los haga comparables con los obtenidos en otros centros (Siegel y cols., 2007).

Como medida de control, la EARSS analiza los perfiles de sensibilidad de varios tipos de bacterias que sirven como indicadores de la evolución de las resistencias en diferentes países de Europa. Esto permite establecer mapas de resistencias por países, observándose variaciones muy sustanciales de unos a otros, que, en muchos casos, pueden explicarse por los diferentes hábitos de utilización de las distintas clases de antibióticos. Esto proporciona una visión global de la evolución de las resistencias y permite detectar tendencias desfavorables que predicen una pérdida de eficacia de los antibióticos. Por este motivo, algunos tratamientos pueden ser muy eficaces en unos países y escasamente activos en otros (ECDC, 2007).

Actualmente, en nuestro país, la Comunidad Valenciana es la que más avanzada se encuentra respecto al análisis epidemiológico de resistencias de su área sanitaria, desde que se iniciara el funcionamiento de la Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad Valenciana (RedMIVA). Con esta red, a comienzos del año 2005, ya se disponía de información microbiológica en un único sistema, que permite detectar en tiempo real la circulación de los diferentes microorganismos y sus patrones de presentación, identificar enfermedades emergentes y nuevos marcadores epidemiológicos, y definir patrones de resistencia a antibióticos, todo ello con el fin de apoyar a la vigilancia epidemiológica y a la toma de decisiones de los distintos comités hospitalarios responsables del control de las enfermedades infecciosas. No obstante, aunque cuentan con la centralización de todas las bases de datos obtenidas de la mayoría de los laboratorios de Microbiología Clínica, los mapas de resistencias de los que disponen sólo permiten obtener una visión global sobre su comunidad (Muñoz y cols., 2008).



En nuestra Comunidad Autónoma, el Servicio Andaluz de Salud (SAS) recoge las líneas prioritarias de trabajo dentro del “Tercer Plan Andaluz de Salud 2003-2008” y del Contrato Programa 2005-2008 de los hospitales para minimizar el impacto de las IACS y las resistencias bacterianas. Dentro del marco de actuaciones del SAS, se planteó la conveniencia de consensuar líneas generales de un plan de vigilancia y control de las infecciones nosocomiales, consolidándose programas como el “Plan Estratégico de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud 2006-2010” para el estudio de las resistencias bacterianas y los patógenos multirresistentes dentro del entorno de las enfermedades infecciosas, o programas asistenciales de actuación como “Bacteriemia zero”, entre otros (Palomar-Martínez y cols., 2010).



1.9. GUÍAS DE TERAPÉUTICA ANTIMICROBIANA

La elección y administración de antibióticos es una actuación médica muy compleja, que depende de muchas variables, como la situación clínica del paciente, el tipo de infección a tratar, el perfil de sensibilidad en cada entorno sanitario, la cantidad de antibióticos disponibles, y sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas (Carratalá Navas y cols., 2006; Kollef, 2006; Niederman, 2003). Dada la gravedad y la alta incidencia de IACS, es de gran importancia establecer las bases de un tratamiento antibiótico empírico efectivo (Sánchez-Payá y cols., 2009). Por ello, importantes sociedades científicas establecen protocolos y normas específicas para desarrollar programas que mejoren la utilización de los antibióticos (Pestotnik, 2005).

La disponibilidad de estos protocolos y guías en los centros hospitalarios para el adecuado uso de los antibióticos, debería ser habitual entre los facultativos, pues ayudan en la toma de decisiones para la elección de los tratamientos empíricos más eficaces (Ibrahim y cols., 2001; Kollef, 2006). La puesta en marcha de este tipo de programas puede tener consecuencias beneficiosas relevantes en términos de: disminución de la morbi-mortalidad de los pacientes tratados con antibióticos, disminución de la toxicidad de estos fármacos, prevención de la aparición de resistencias bacterianas, selección de determinados microorganismos patógenos, y, finalmente, ahorro de costes y estancia hospitalaria (Dellit y cols., 2007; Evans y cols., 1998). La realización o adaptación de guías terapéuticas es una actividad recomendable, que puede mejorar los tratamientos antibióticos empíricos (Ibrahim y cols., 2001). La elaboración de nuevas guías que no existían previamente y sus repetidas actualizaciones, suponen una dificultad añadida para cualquier hospital, ya que deberían ser actualizadas al menos una vez al año (Dellit y cols., 2007).

Para seleccionar aquel o aquellos antibióticos más activos frente a los potenciales agentes patógenos bacterianos que pueden estar produciendo cada proceso infeccioso, es imprescindible conocer el mapa de resistencias bacterianas en cada entorno de trabajo y referido a cada localización de la patología infecciosa. El laboratorio de Microbiología Clínica debe contribuir, no sólo en la identificación y estudio de sensibilidad antibiótica de los microorganismos implicados en cada proceso infeccioso, sino también en la actualización periódica de los resultados que se utilizan para el diseño y adaptación de las guías (Dellit y cols., 2007). Para ello, es necesario el análisis epidemiológico de los resultados microbiológicos en cada entorno diferente de trabajo, lo cual no queda recogido



en las recomendaciones de guías internacionales y, por lo tanto, es necesario analizar la microbiología propia de cada centro de trabajo para diseñar guías específicas que deberían actualizarse atendiendo a las variaciones propias de los agentes etiológicos y sus fenotipos de sensibilidad a los diferentes antibióticos (Soo Hoo y cols., 2005).

Es importante que la revisión y elaboración de guías y protocolos se realice de manera organizada, para evitar que existan diversos protocolos en un mismo centro. Por ello, es necesaria la colaboración entre diferentes profesionales que participen en los comités de enfermedades infecciosas del hospital, siendo los clínicos dedicados a las enfermedades infecciosas, los farmacéuticos y los microbiólogos, los más destacados (Beardsley y cols., 2006).

La actual complejidad en el manejo de las enfermedades infecciosas y el aumento de las resistencias, hace imprescindible el establecimiento de programas de optimización del uso de antibióticos en los hospitales (PROA). La elaboración de protocolos de profilaxis y tratamiento antibiótico empírico y dirigido debe hacerse por parte de cada hospital. Para su realización, se puede recurrir a las guías de sociedades científicas, pero además es imprescindible un profundo conocimiento de la epidemiología local. Es importante la participación multidisciplinaria, incluyendo la participación de todas las especialidades implicadas en el proceso, para así favorecer su aceptabilidad y posterior seguimiento. Estos protocolos deben, además, actualizarse periódicamente, incluyendo las posibles nuevas opciones terapéuticas y adaptándose a los cambios de los patrones de resistencias. Los protocolos deben incluir el tratamiento de primera línea y al menos un tratamiento alternativo, así como contemplar situaciones particulares o frecuentes, tales como insuficiencia renal, hepática, alergia a betalactámicos o el embarazo. Además, debe contemplarse el tratamiento dirigido y la duración del mismo (Rodríguez-Baño y cols., 2012).

Para elegir los antibióticos que se deben incluir en las guías, es necesario tener en cuenta sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas (PK/PD) ya que son las que determinan la eficacia clínica según cada clase farmacológica, en cada paciente y localización del foco infeccioso. Dichas características son las determinantes de la distribución del fármaco hacia los tejidos infectados que, para ser eficaces, necesitan alcanzar concentraciones por encima de la CMI de la/s bacteria/s que estén provocando el cuadro clínico infeccioso en dicho foco o tejido (Eiros Bouza y cols., 2006).



Las guías y protocolos deben estar basados en la mejor evidencia clínica disponible, y en su elaboración se debe tener en cuenta una serie de factores como la utilidad, la adaptación a la realidad de la epidemiología microbiológica local, la sencillez de manejo, el consenso entre profesionales y la actualización permanente (Beardsley y cols., 2006). Por ello, deben ser diseñadas en un formato cómodo, sencillo y accesible al clínico, a la vez que fácil de actualizar. En este sentido, las aplicaciones informáticas son las que adquieren mayor relevancia, ya que los avances tecnológicos actuales permiten el manejo y acceso a una gran cantidad de información especializada (Garg y cols., 2005).

Además, las guías y protocolos no son útiles si no se les da la adecuada difusión, si no se realizan tareas periódicas de promoción y si no se llevan a cabo acciones encaminadas a comprobar su nivel de aceptación y cumplimiento (Cabana y cols., 1999; Eiland y cols., 2007). Finalmente, es necesario hacer un seguimiento, tanto del proceso de diseño de las guías y de su impacto clínico, como de las tendencias de las resistencias en el período de desarrollo y la utilización de las mismas, ya que su utilización puede ser determinante en las estrategias a seguir para mejorar el uso de los antibióticos (Dellit y cols., 2007).

Hasta el momento, los tipos de guías desarrolladas, según su formato, se pueden dividir en cuatro tipos: antibiogramas acumulados, tarjetas o formularios, guías clínicas y software aplicados al uso de los antibióticos (*computer-assisted program*).

1.9.1. Antibiogramas acumulados

La información de los antibiogramas se puede utilizar para monitorizar la tendencia de las resistencias, y puede ser una herramienta de gran ayuda para orientar la terapia empírica de los antibióticos en cada uno de los centros sanitarios (Wilson y cols., 2010). Así lo recomiendan *The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*, *The Joint Commission Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO)*, *The College of American Pathologists (CAP)* y *The Center for Disease Control and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (CDC-HICPAC)*.

Los antibiogramas que contribuyen al diseño de las guías son los antibiogramas de microorganismos aislados en el momento del diagnóstico, no los aislados como consecuencia de la vigilancia nosocomial; además, hay que tener en cuenta una adecuada



gestión de los duplicados, en la que no se repitan los aislamientos microbiológicos del mismo paciente, en el mismo tipo de muestra, dentro del mismo año (Pakyz, 2007).

La presentación de los datos debe ser como porcentaje de sensibilidad y porcentaje de resistencia, para cada antibiótico en cuestión, de los habitualmente testados. Los porcentajes de sensibilidad intermedia se deben tener en cuenta como porcentajes de resistencia. El número de aislamientos mínimo por especie, para que sean tenidos en cuenta, ha de ser de 10 a 30 aislamientos. Además, hay que separar los antibiogramas acumulados según cada proceso infeccioso (CLSI, 2009).

1.9.2. Formularios o tarjetas

Algunos autores han publicado guías de tratamiento antibiótico en formato de formulario. Según los días de estancia hospitalaria y los factores de riesgo asociados a cada paciente, el tratamiento antibiótico que recomienda siguen las recomendaciones de las guías internacionales, pero adaptadas a la ecología bacteriana del centro sanitario, teniendo en cuenta la sensibilidad antibiótica de los aislamientos en los pacientes de ese mismo centro sanitario en concreto (Beardsley y cols., 2006).

También existen guías en formato tarjeta, que pueden resultar complejas de interpretar desde el punto de vista clínico, donde se observa la sensibilidad de los antibióticos testados en código de colores y por tipo de microorganismo, sin hacer distinción del tipo de proceso infeccioso (Deuster y cols., 2010).

1.9.3. Guías de práctica clínica

La utilización de guías clínicas, especialmente en el tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica, pueden mejorar la terapia antibiótica empírica y disminuir la duración del tratamiento antibiótico (Ibrahim y cols., 2001).

Se han escrito multitud de guías terapéuticas en formato papel, para el correcto uso de los antibióticos, diseñadas por diversos autores y sociedades científicas, que, en el mejor de los casos, se actualizan anualmente, permitiendo al clínico poder basarse en un documento de apoyo para el abordaje de los tratamientos antibióticos en los principales procesos infecciosos. En general, suelen tener un diseño similar, en el que aparecen diversos capítulos que clasifican los agentes etiológicos más frecuentemente aislados en los principales procesos infecciosos, actividad de los antibióticos frente a las diferentes



microorganismos, indicaciones (distinguiendo la primera elección, segunda elección, etc.) y pautas de administración. También suele haber un capítulo adicional dedicado a los nombres comerciales de los diferentes fármacos, formas de presentación, preparación, conservación y vías de administración. Entre las guías más usadas por los profesionales médicos en este formato podemos encontrar dos: una de ámbito internacional, *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* (Gilbert y cols., 2012), y otra de ámbito nacional, la *Guía de Terapéutica Antimicrobiana* (Mensa y cols., 2012).

Pero quizá las guías más destacadas en numerosas publicaciones de la última década han sido las elaboradas por *The American Thoracic Society and The Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA). Estas importantes sociedades han establecido unas pautas específicas dirigidas a la prevención de las neumonías nosocomiales, ya que este proceso clínico, además de asociarse a los cuidados de pacientes críticos, suele ser una patología muy grave. Es por ello, que estas recomendaciones se centran fundamentalmente en la epidemiología y la patogenia de la neumonía bacteriana asociada a la ventilación mecánica en adultos, haciendo especial hincapié en los factores de riesgo prevenibles. Además, revisa la etiología bacteriana de las mismas, especialmente la dirigida a microorganismos patógenos multirresistentes. Por otra parte, estas guías reconocen la variabilidad de la bacteriología entre un hospital y otro, por lo que aconsejan adaptar sus recomendaciones a los datos de sensibilidad local de cada centro (ATS/IDSA, 2005).

1.9.4. Sistemas informatizados de apoyo a la decisión clínica

Muchos de los sistemas informáticos desarrollados hasta la fecha, que sirven de apoyo al clínico, han mejorado la práctica profesional (Garg y cols., 2005). Evans y cols. (1998) propusieron la puesta en marcha de un programa informático específico como herramienta de soporte para el clínico, que le permitiera optimizar y adecuar el uso hospitalario de antibióticos. En este programa se contemplan parámetros demográficos, bioquímicos y clínicos, calculados para cada tipo de paciente que requiera tratamiento antibiótico empírico. Se formulan recomendaciones expresas sobre el tipo de antibiótico a utilizar, la dosis y la pauta de administración más idónea para cada tipo de paciente y proceso infeccioso. Para hacer dichas recomendaciones el programa accede a un histórico de datos del laboratorio de Microbiología Clínica. En el caso de conocer el agente



etiológico bacteriano, el programa selecciona fácilmente el antibiótico más idóneo según su base de datos.

Como se demostró en este estudio, se alcanzaron entre un 74% y un 100% de tratamientos empíricos adecuados, lo que significó que se alcanzaron óptimas coberturas con antibióticos eficaces frente a los aislamientos bacterianos que se obtuvieron después de iniciar dicho tratamiento, cuando se compararon los resultados de los antibiogramas finales con los antibióticos utilizados empíricamente. No obstante, no quedó bien reflejado el método utilizado para estas selecciones automatizadas, refiriéndose para ello los autores a citas previas que reconocen la gestión de estos datos (Evans y cols., 1993).

Otros estudios han desarrollado estrategias informáticas similares, orientadas específicamente a los tratamientos antibióticos empíricos (Evans y cols., 1994; Pestotnik, 2005; Pestotnik y cols., 1996; Thursky y Mahemoff, 2007). Todos ellos tienen en común, en su base de datos, una clasificación de las resistencias antibióticas bacterianas en función de los diferentes microorganismos aislados, en las distintas áreas hospitalarias. Los listados aparecen por tipo de microorganismo y enfrentados a los diferentes porcentajes de sensibilidad o resistencias de todos los antibióticos ensayados en el laboratorio. Se obtienen resultados satisfactorios para la elección de antibióticos basados en el análisis epidemiológico de la base de datos almacenada. Esta información, a pesar de ser muy precisa y amplia, requiere cierto tiempo para su elaboración y entrenamiento para su correcta interpretación. Sin embargo, ya se han diseñado los primeros softwares con una tecnología que actualiza a tiempo real el antibiograma acumulado, y de manera sencilla. Además, son capaces de excluir los aislamientos duplicados (Wilson y cols., 2010).

Actualmente, en España, la Comunidad Valenciana es la que más avanzada se encuentra respecto al análisis epidemiológico de resistencias de su área sanitaria desde que se inició el proyecto ViResiST en 1996, en el Hospital Vega Baja. ViResiST (información disponible en http://www.viresist.org/?page_id=20) es el sistema de vigilancia de las resistencias bacterianas y de uso de antibióticos que utiliza técnicas de análisis de series temporales para estudiar y predecir el comportamiento de las resistencias en 6 hospitales de la Comunidad Valenciana, uno de Madrid y varios hospitales de Escocia, Holanda, Francia, Bélgica y EE.UU. Las técnicas de análisis de series temporales permiten, además, identificar el efecto del uso de antibióticos sobre las resistencias, cuantificarlo y estimar el intervalo de tiempo que debe pasar para que los cambios en el uso de antibióticos tengan su



Introducción

repercusión en los porcentajes de resistencia. Por otra parte, se dispone de la Red de Vigilancia Microbiológica de la Comunidad Valenciana (RedMIVA) cuyo desarrollo se inició en 2005. Se trata de un sistema de información de la Consejería de Sanidad de Valencia orientado a la vigilancia y la investigación, que se encarga de registrar diariamente todos los resultados de análisis de los servicios y unidades de microbiología de dicha Comunidad, almacenarlos, analizarlos en un sistema centralizado y difundir posteriormente la información generada a los distintos interesados (Muñoz y cols., 2008).

2. OBJETIVOS



Como se ha comentado previamente, la resistencia de los microorganismos a los antibióticos se modifica con el tiempo, varía dependiendo de la zona geográfica, y, más concretamente, es diferente de unos hospitales a otros, incluso es distinta de unos servicios a otros, en un mismo hospital. Como se ha puesto de manifiesto en diversas publicaciones centradas en el estudio de infecciones graves en pacientes hospitalizados, especialmente en UCI, un tratamiento antibiótico inapropiado desde el inicio, conduce al incremento de las resistencias bacterianas, de la morbi-mortalidad de los pacientes, de los días de estancia hospitalaria, y, en general, de los costes hospitalarios. Por ello, para elegir un tratamiento antibiótico empírico adecuado, es importante conocer, en cada área hospitalaria, los cambios en la etiología de los procesos infecciosos, así como los patrones de resistencia antibiótica y su evolución.

Es habitual que, para la elección de los tratamientos empíricos, se recurra a la utilización de guías de práctica clínica actualizadas o recomendaciones terapéuticas elaboradas por grupos de expertos de sociedades científicas, adaptadas, normalmente, a las características epidemiológicas de cada país o área sanitaria. Posteriormente, una vez confirmados los resultados microbiológicos, y tras una óptima evolución clínica del paciente, se aconseja realizar un desescalado de la terapia antibiótica, siempre que sea posible según el antibiograma de la/s bacteria/s identificada/s.

El Servicio de Microbiología debe contribuir, no sólo a la identificación y estudio de la sensibilidad de los microorganismos, sino también a la actualización periódica de los resultados, que deben utilizarse para el diseño y adaptación de las guías de tratamiento antibiótico empírico a la epidemiología microbiana local. Estas guías deben estar basadas en la mejor evidencia clínica disponible, fundamentada en los perfiles de resistencias de cada entorno sanitario, y en su elaboración se han de tener en consideración factores como la utilidad clínica, la sencillez de su manejo, el consenso entre profesionales y la actualización permanente, entre otros. Además, las guías son más útiles si se les da la adecuada difusión, si se realizan tareas periódicas de promoción, y si se llevan a cabo acciones encaminadas a comprobar su nivel de aceptación y cumplimiento.

Por todo lo anteriormente expuesto, nos hemos propuesto los siguientes objetivos en este trabajo:



Objetivo general

Implantar, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Complejo Hospitalario Torrecárdenas, una nueva aplicación electrónica, de desarrollo propio, basada en el análisis de la epidemiología local de la sensibilidad bacteriana a los antibióticos (Guía Electrónica de Resistencias Bacterianas, GERB[®]), y evaluar la utilidad de la información que esta aplicación proporciona al médico para la elección precoz del tratamiento antibiótico empírico más adecuado en los pacientes hospitalizados con sospecha de infección nosocomial.

Objetivos específicos

1. Evaluar el nivel de acierto en la prescripción de tratamientos antibióticos empíricos en pacientes con sospecha de infección nosocomial ingresados en UCI, entendido como la adecuación de cada antibiótico prescrito al antibiograma final de la bacteria o bacterias aisladas en cada paciente, utilizando para ello la información acumulada sobre sensibilidad bacteriana en ese entorno de trabajo y en tres procesos clínicos concretos (infecciones de vías respiratorias bajas, infecciones del tracto urinario y bacteriemias) aportada por el análisis que, de la epidemiología local, realiza la GERB[®].
2. Comparar el nivel de acierto en la recomendación o prescripción de antibióticos empíricos mediante la utilización de la información proporcionada por la GERB[®] y el acierto obtenido cuando se usan criterios diferentes.
3. Determinar el grado de adherencia de los médicos al uso de la información proporcionada por la GERB[®] y establecer su relación con el nivel de acierto.
4. Valorar el impacto clínico de los tratamientos empíricos instaurados en función del criterio empleado para la prescripción antibiótica.

3. MATERIAL Y MÉTODO



3.1. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Este proyecto se desarrolló durante 3 años, comprendidos entre enero de 2008 y diciembre de 2010, en el Hospital Torrecárdenas, que forma parte del Complejo Hospitalario público Torrecárdenas (CHT), situado en la ciudad de Almería. Se trata de un hospital general de especialidades, de tercer nivel, que cuenta con 821 camas, y que comprende las zonas básicas de salud de Almería, Níjar, Carboneras, Sorbas, Tabernas, Bajo Andarax, Alto Andarax y Río Nacimiento, con una población total de 350.000 habitantes. Está acreditado para labores docentes y es gestionado por el Servicio Andaluz de Salud, organismo público perteneciente a la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

Para la realización del actual proyecto, fue necesaria la participación del Servicio de Microbiología y de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de dicho hospital. El primero fue responsable de los estudios microbiológicos para el diagnóstico etiológico de los procesos infecciosos, del análisis y difusión de los perfiles de resistencias bacterianas (según la unidad clínica y proceso infeccioso en cuestión) y de la realización de los informes microbiológicos con recomendación expresa de antibióticos (informes preliminares y definitivos). La UCI es una unidad clínica con una representación importante en cuanto a número de pacientes con infecciones a tratar, relacionada con la cantidad de dispositivos extracorpóreos que se utilizan y la gravedad de los pacientes.



3.2. GUÍA ELECTRÓNICA DE RESISTENCIAS BACTERIANAS (GERB[®])

El Servicio de Microbiología del CHT utiliza el sistema Omega3000[®] (Roche Diagnostics, España) como sistema de gestión común de trabajo en todos los laboratorios del complejo hospitalario: Bioquímica, Hematología, Inmunología, Genética y Microbiología. Aun siendo muy similar su funcionamiento para todos ellos, existe un módulo específico para los datos derivados del trabajo propio del laboratorio de Microbiología, que permite la incorporación de peticiones, muestras, pruebas diagnósticas, resultados de identificación bacteriana y resultados de antibiogramas, entre otras tareas. Además, especifica algunos formatos de trabajo, y permite acceder, en todo momento, al histórico analítico completo de cada paciente, desde cualquier terminal informática del laboratorio conectada a la intranet, independientemente de la sección en la que se esté trabajando.

Previamente al desarrollo de este proyecto, y como describió en su tesis doctoral “Propuesta de una guía electrónica de resistencias bacterianas locales como estrategia para la optimización de los tratamientos antibacterianos empíricos” Dña. Petra María Navas Medina, en el CHT se elaboró una aplicación basada en Microsoft.NET Framework con Visual C# y SQL, con conexión Open DataBase Connectivity (ODBC) a Omega3000[®] que permitió actualizar y analizar los datos registrados en Omega3000[®], actuando éste a modo de servidor (Navas-Medina, 2010). Esta aplicación, instalada en un ordenador central, se denominó *Guía Electrónica de Resistencias Bacterianas* (GERB[®]), y permite procesar los datos almacenados en Omega3000[®], filtrarlos a través de criterios definidos, actualizar los nuevos registros en la base de datos, y construir tablas y gráficos para una fácil interpretación y visualización, en un entorno web.

A través de este nuevo software se pueden consultar, entre otros, los resultados de todos los antibiogramas registrados en Omega3000[®], acotándolos por el criterio de selección deseado (fecha o intervalo entre fechas, pacientes, muestras, diagnósticos, microorganismos aislados, antibióticos ensayados, servicios hospitalarios solicitantes, etc.). Cada vez que se ejecuta la aplicación GERB[®], se produce una consulta actualizada a los datos almacenados en Omega3000[®].

Si bien, esta aplicación permite acceder a una información muy amplia, nuestro trabajo se centró en analizar y evaluar un aspecto importante de su funcionalidad: la utilidad de la información que las GERB[®] proporciona al clínico, basada en el análisis de



la epidemiología de la resistencia bacteriana local a los antibióticos, acotada por servicios hospitalarios y patologías infecciosas, para la elección del tratamiento antibiótico empírico más adecuado en los pacientes hospitalizados que desarrollaron un proceso infeccioso tras su ingreso.

Para ello, a partir de las GERB[®], se han desarrollado dos aplicaciones: los mapas de resistencias locales (MRL) y los informes microbiológicos preliminares con recomendación terapéutica (IMPRT), que fueron, ambos, evaluadas en su capacidad de recomendar la mejor opción terapéutica, atendiendo a cuál es el microorganismo más prevalente según el tipo de infección considerada, y cuál el perfil de sensibilidad antibiótica en cada área hospitalaria.

Las GERB[®] y sus dos aplicaciones (MRL e IMPRT) permiten gestionar una información muy amplia, no solo acerca de la epidemiología de las resistencias en el ámbito hospitalario, sino también en el extrahospitalario. Actualmente, como experiencia piloto, la aplicación sólo está disponible en los servicios de UCI y Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) de nuestro hospital, y para evaluar su funcionalidad nuestro estudio se centró en los pacientes ingresados en UCI (24 camas), y en tres procesos infecciosos frecuentes: infecciones de vías respiratorias bajas (IVRB), infecciones del tracto urinario (ITU) y bacteriemias.

3.2.1. Mapas de resistencias locales (MRL)

Se trata de una aplicación informática, de desarrollo propio, a partir de las GERB[®], que permite monitorizar, a tiempo real, las resistencias bacterianas a los antibióticos. Dicha información se muestra, a través de monitores, a los facultativos de la UCI (y de la UEI). La información mostrada en los MRL es variable a lo largo del tiempo y adaptable al entorno asistencial de los pacientes, de forma que dicha aplicación nos permitió conocer, en cada momento, y en cada unidad asistencial, los porcentajes de resistencia bacteriana a cada uno de los antibióticos.

Los MRL se basan, fundamentalmente, en los aislamientos bacterianos y antibiogramas correspondientes, registrados en el sistema Omega3000[®] desde el mismo momento en que éste se instaló como sistema de gestión de trabajo en el laboratorio de Microbiología del CHT en septiembre de 2005. De esta forma, a partir de los resultados de los antibiogramas acumulados, obtenidos de aislamientos bacterianos de pacientes



ingresados en UCI (y UEI), estos mapas o guías permiten conocer la epidemiología de las resistencias bacterianas a los antibióticos en cada servicio, para, en función de esta información, elegir el tratamiento antibiótico empírico más adecuado ante un paciente que desarrolle alguno de los procesos infecciosos, previamente descritos, tras su ingreso.

Por tanto, para el diseño de los MRL, se seleccionaron sólo los antibióticos con características farmacocinéticas y farmacodinámicas más favorables en cada tipo de proceso infeccioso, debido a la importancia que tiene la adecuada difusión a los distintos órganos y tejidos diana donde deben ejercer su efecto antibacteriano: vías respiratorias, vías urinarias y sangre (Navas-Medina, 2010).

Presentar la información sobre resistencia bacteriana a los antibióticos a través de esta aplicación informática, nos permitió:

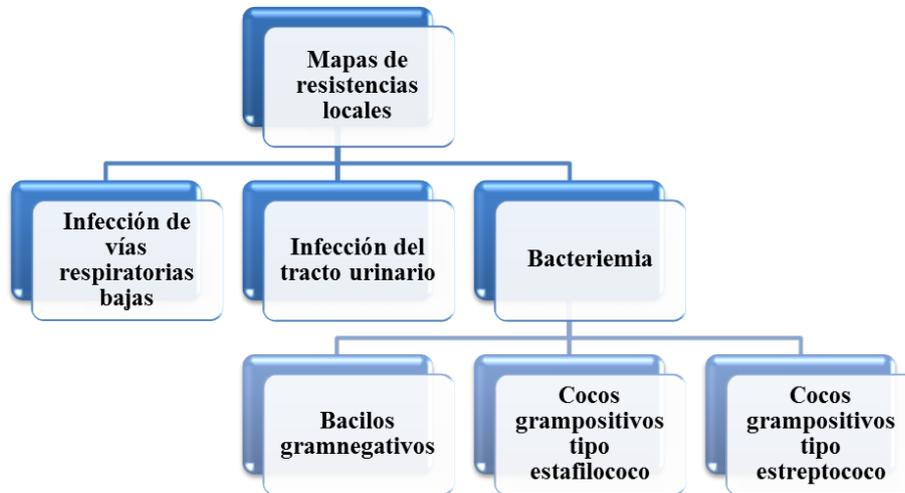
1. Estructurar los datos epidemiológicos por áreas hospitalarias y especialidades.

Si bien, la información recogida en el sistema Omega3000[®], y, por tanto, susceptible de ser visualizada a través de los MRL, engloba a todos y cada uno de los servicios hospitalarios del CHT, en este proyecto, y por las razones anteriormente expuestas, la unidad asistencial seleccionada para evaluar su eficacia fue la UCI.

2. Estructurar los datos epidemiológicos por patologías infecciosas.

Se estratificaron los resultados por muestras microbiológicas con aislamientos bacterianos, distribuyéndolas en tres grandes grupos: muestras de origen respiratorio (esputos, lavados broncoalveolares, broncoaspirados y cepillados bronquiales), de origen urinario (cualquier método de obtención) y sangre (hemocultivos). Como resultado de este proceso, y como se puede observar en la figura 7, la estratificación de esta información permitió desarrollar cinco gráficos (que son diferentes para cada uno de los servicios en los que actualmente está disponible la aplicación): una guía para el tratamiento de infecciones de vías respiratorias bajas, otra para el tratamiento de infecciones del tracto urinario y una tercera guía para el tratamiento de las bacteriemias (en este último caso se generaron tres guías según los resultados de la tinción de Gram de los microorganismos aislados en hemocultivos: bacilos gramnegativos, cocos grampositivos en racimo o cocos grampositivos en cadena).

Figura 7. Mapas de resistencias locales (MRL) disponibles



3. Presentar, a través de una herramienta web, la información contenida en los MRL.

Todos los MRL disponibles se incorporaron a la intranet del CHT, y se mostraron a través de monitores (como muestra la siguiente imagen), disponiendo, así, los facultativos, de accesibilidad vía web.



4. Actualizar diariamente, y de forma automática, la información acumulada.

Dicha actualización de los datos mostrados se hacía, diariamente, y de forma programada, a las 23:50 horas. De esta manera se podían incorporar a los MRL los datos recogidos en el sistema Omega3000® en las últimas 24 horas, respetando la gestión de exclusiones y duplicados que se comentarán a continuación.

5. Mostrar la información sobre sensibilidad-resistencia bacteriana a los antibióticos indicados para cada patología infecciosa, expresándola mediante un gráfico de columnas y una codificación de color que resultara fácilmente interpretable (rojo: resistencia; amarillo: sensibilidad intermedia, y verde: sensible).



Material y método

Para cada antibiótico, el gráfico refleja el porcentaje de sensibilidad de los microorganismos que más habitualmente son responsables de ese proceso infeccioso. Cada antibiótico mostrado debía tener, al menos, 30 ensayos de sensibilidad *in vitro* frente a los diferentes microorganismos causantes de infección, siguiendo las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Se han excluido de este análisis los resultados obtenidos a partir de los cultivos de vigilancia nosocomial, así como los aislamientos duplicados de un mismo paciente obtenidos en las mismas muestras biológicas en el período de seis meses. Por último, se consideró, de forma genérica, que un antibiótico estaba indicado para el tratamiento del proceso infeccioso considerado, cuando el porcentaje de sensibilidad de los microorganismos aislados históricamente a partir de muestras obtenidas de pacientes con tales procesos infecciosos fuese igual o superior al 75%. Las figuras 8 a 12 muestran los cinco MRL disponibles en UCI.

Figura 8. MRL, en UCI, para tratamiento empírico de IVRB (septiembre 2012)

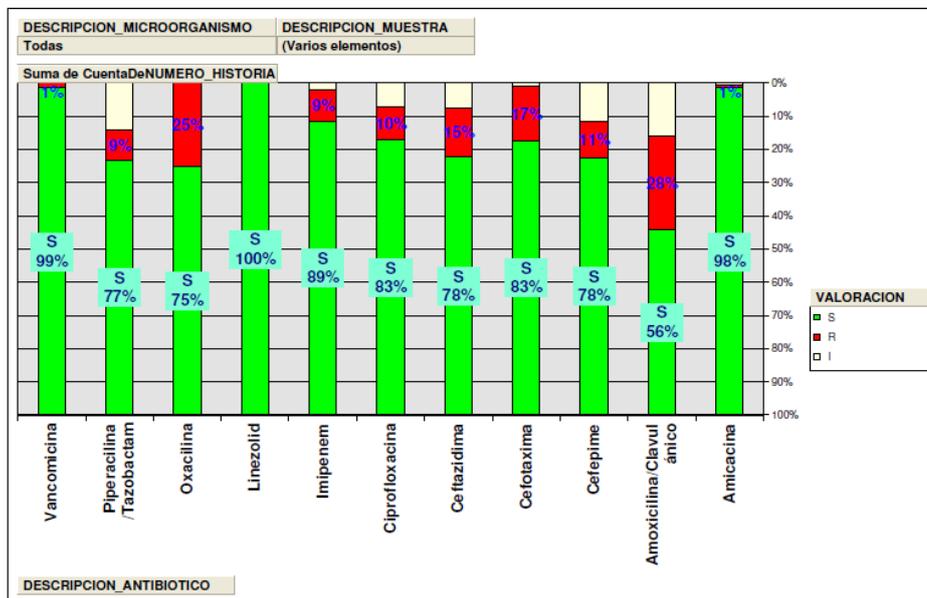




Figura 9. MRL, en UCI, para tratamiento empírico de ITU (septiembre 2012)

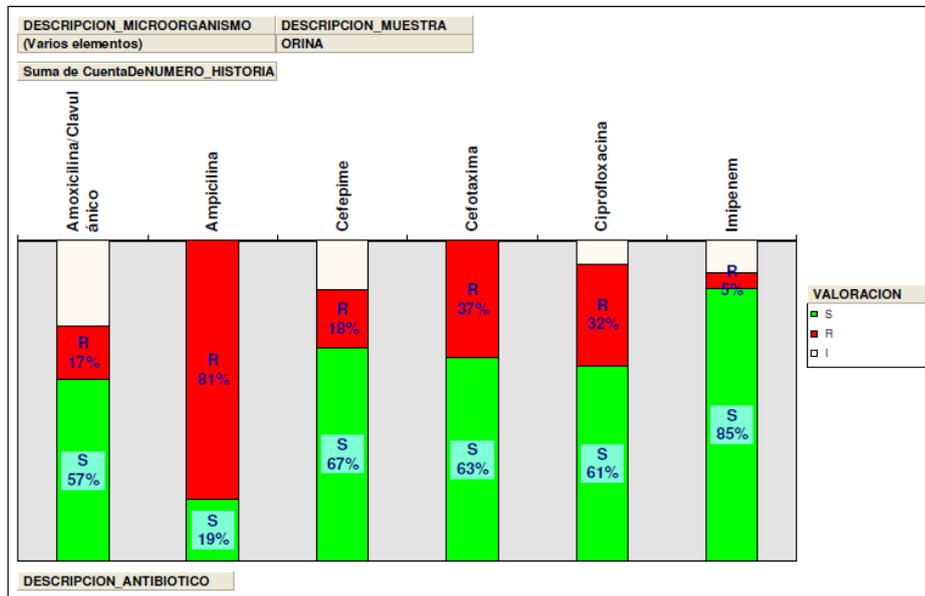
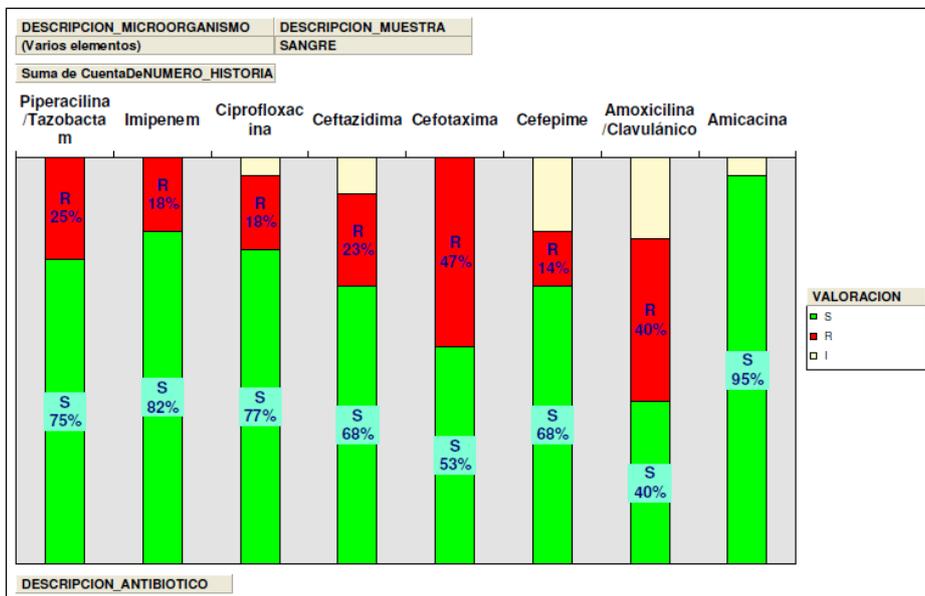


Figura 10. MRL, en UCI, para tratamiento empírico de bacteriemias por bacilos gramnegativos (septiembre 2012)





Material y método

Figura 11. MRL, en UCI, para tratamiento empírico de bacteriemias por cocos grampositivos tipo estafilococo (septiembre 2012)

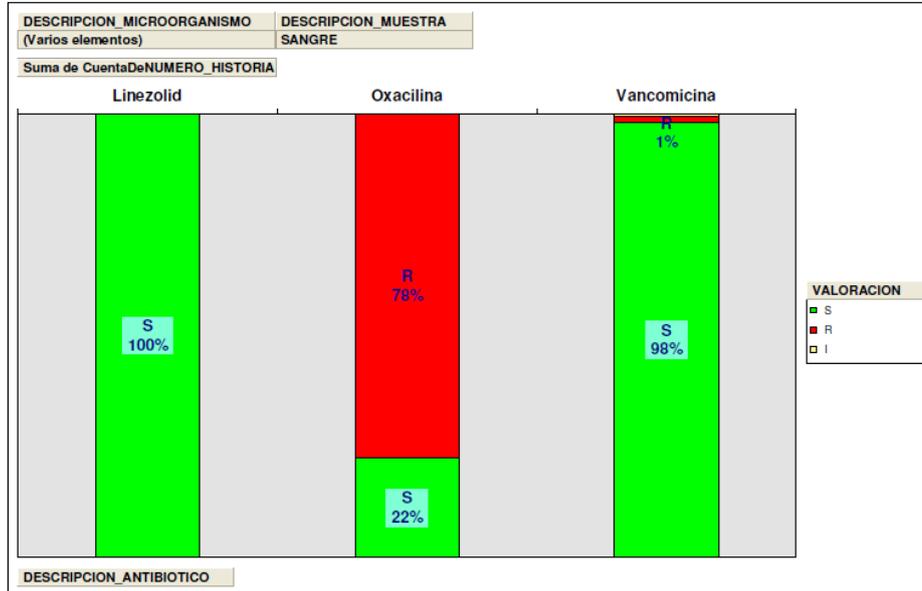
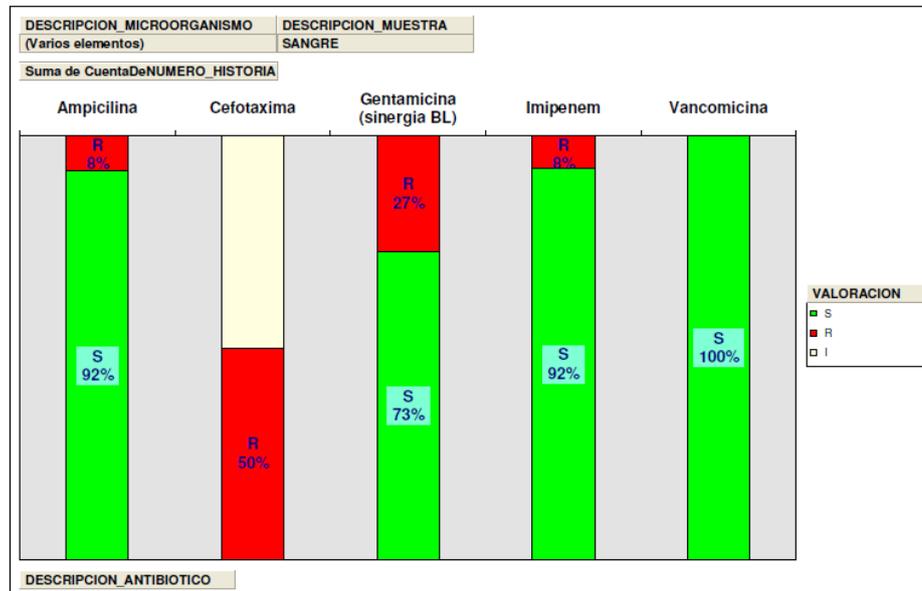


Figura 12. MRL, en UCI, para tratamiento empírico de bacteriemias por cocos grampositivos tipo estreptococo (septiembre 2012)





Para el correcto uso de los antibióticos, como tratamiento empírico de los procesos infecciosos, según las recomendaciones de los MRL, se tuvo en cuenta que (Álvarez-Lerma y cols., 2006; ATS/IDSA, 2005; Cantón, 2010; Höffken y Niederman, 2002; Kollef, 2003; Kollef, 2006; Peleg y Hooper, 2010; Rello, 2007; Saavedra Lozano, 2008; Soo Hoo y cols., 2005):

- La elección y mantenimiento de un tratamiento antibiótico empírico siempre se ajustó a la situación clínica del paciente, y se tuvo en consideración limitaciones terapéuticas tales como alergias, interacciones medicamentosas, toxicidad, funciones renal y hepática, vías de administración, dosis e intervalos entre dosis.
- Según los MRL, se consideró que un antibiótico podía ser utilizado en el tratamiento de una infección cuando el porcentaje de actividad era igual o superior al 75% sobre los microorganismos frecuentemente responsables de dicho proceso infeccioso. En función de los criterios citados anteriormente, se utilizaron aquellos antibióticos que mayor porcentaje de actividad presentaron; siendo recomendables, para los casos de pacientes más críticos, aquellos antibióticos que superaron el 85% de actividad.
- Siempre que se trató de una infección grave, y especialmente en infecciones respiratorias de vías bajas y bacteriemias, se utilizó un antibiótico de amplio espectro, que cubriera bacterias grampositivas y gramnegativas.
- Antibióticos como vancomicina o linezolid, con un porcentaje de actividad muy alto, se usaron sólo en procesos infecciosos susceptibles de estar producidos por cocos grampositivos.
- Los aminoglucósidos no se usaron nunca en monoterapia, sino combinados con un betalactámico como piperacilina-tazobactam o imipenem.
- Una vez recibida la identificación del microorganismo responsable de la infección, así como su antibiograma, se realizó un desescalado del tratamiento antibiótico empírico, seleccionando el antibiótico más adecuado para dicho microorganismo y con el espectro de actividad más ajustado.
- En cualquier caso, la elección del tratamiento antibiótico más idóneo, empírico o específico, siempre quedó sujeta al criterio del clínico, pudiendo éste, en el primero de los casos, ser coincidente o no con la mejor opción terapéutica según los MRL.



3.2.2. Informe microbiológico preliminar con recomendación terapéutica (IMPRT)

Tras procesar una muestra en el laboratorio de Microbiología, procedente de algún paciente de UCI, y en caso de que los cultivos fuesen positivos, el microbiólogo emitió un informe preliminar a través del sistema Omega3000[®], en el que se informó al clínico, a través de impresora remota, sobre el género del microorganismo o microorganismos aislados (o resultado de la tinción de Gram en su defecto), junto con las recomendaciones terapéuticas basadas en el perfil de sensibilidad más probable según la epidemiología local de la UCI y la patología infecciosa concreta, definida a través de la GERB[®]. Este informe se denominó “Informe microbiológico preliminar con recomendación terapéutica” o IMPRT. Dichas recomendaciones incluyeron los antibióticos con mayor porcentaje de actividad (siempre igual o superior al 75%) según la patología infecciosa y unidad de ingreso del paciente, y con mejores características PK/PD, como se observa en la figura 13. En la figura 14 se muestra un ejemplo de IMPRT.

Figura 13. Ejemplo de GERB[®] que se utilizó para elaborar un IMPRT (en este caso se trata de un paciente de UCI con infección respiratoria de vías bajas en el que, a partir de los cultivos, se evidenció crecimiento de *Pseudomonas* spp. La recomendación de tratamiento fue levofloxacino y amicacina)

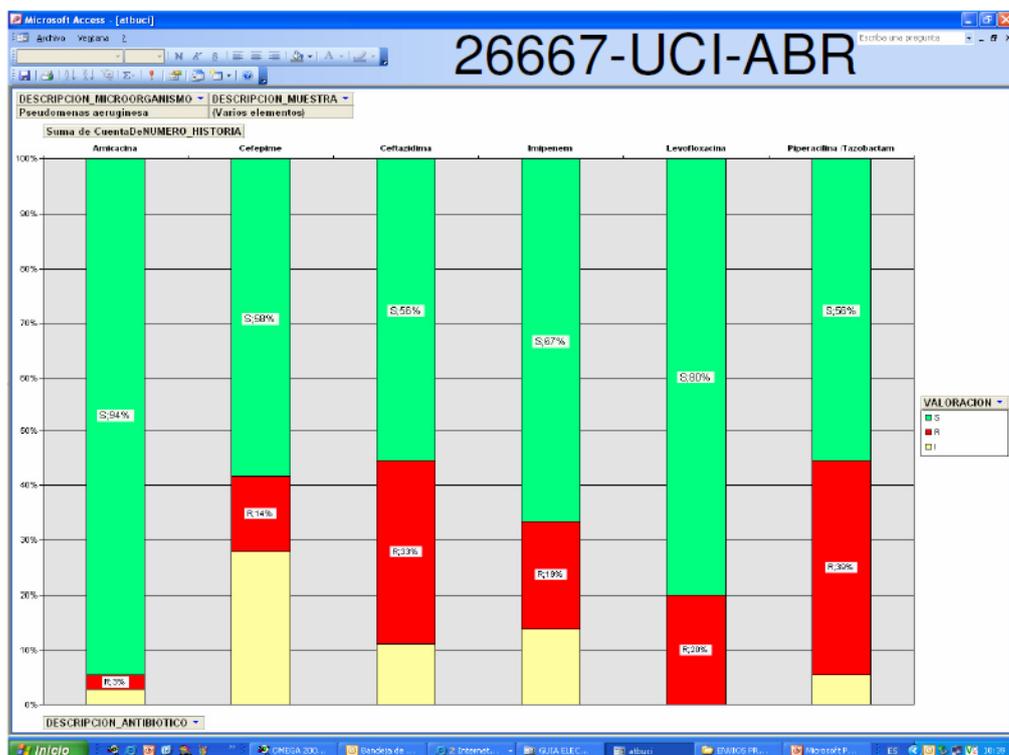




Figura 14. Ejemplo de informe preliminar (mismo paciente que en figura 13)

	
Junta de Andalucía. SAS Servicio Microbiología H.Torrecardenas. Almería	
Nombre paciente :	Petición : 26667
Apellidos :	Doctor :
Num. Historia :	Servicio : UCI POLIVALENTES
Edad (años) : 70	Origen : UCI-POLIVALENTES
Sexo (H/M) : Hombre	Destino : UCI-POLIVALENTES
Fecha registro : 25/01/2010	Cama : POL-2
Observaciones :	Diagnóstico :
	Fecha de extracción:

MICROBIOLOGIA

MUESTRA: **BRONCOASPIRADO**

Validado por:

No recibe antibiótico según se indica

Dr. M. Rodríguez Mareca

Tinción de Gram

Se observan algunos leucocitos

Dr. M. Rodríguez Mareca

Informe Preliminar

Abundante desarrollo de : Pseudomonas species
Pendiente de identificación y antibiograma

Dr. M. Rodríguez Mareca

Valoración mapa resistencias

ANTIBIOT. MÁS ACTIVOS (> %SENSIBILIDAD)
Levofloxacino
Amikacina

Dr. M. Rodríguez Mareca

Se han analizado (a tiempo real) los perfiles de resistencias de antibióticos (del área hospitalaria en cuestión) ajustados al informe microbiológico preliminar emitido. Esta información queda siempre sujeta al criterio de interpretación clínica de cada médico.

Nuevamente, la elección del tratamiento antibiótico más idóneo siempre quedó sujeta al criterio del clínico, pudiendo éste ser coincidente o no con la opción terapéutica propuesta por el IMPRT.



3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Entre enero de 2008 y diciembre de 2010, tras la correspondiente aprobación del protocolo de actuación por el Comité de Ética del CHT (ver apartado 3.7), se realizó un estudio prospectivo y cuasi-experimental, en tres fases:

Fase 1: Durante el primer año se desarrollaron los MRL e IMPRT a partir de la nueva aplicación informática, GERB[®].

Fase 2: Entre enero y octubre de 2009 se organizó un minucioso plan de divulgación y difusión de los MRL e IMPRT entre los clínicos de UCI participantes en el proyecto (aunque también participaron los servicios de Microbiología, Medicina Preventiva, Farmacia Hospitalaria y UEI), para el aprendizaje correcto de su uso y de la adecuada interpretación clínica, potenciando así su utilización. Se llevaron a cabo una serie de sesiones clínicas formativas con la finalidad de difundir las nuevas guías diseñadas para la prescripción de tratamientos antibióticos empíricos y educar a los clínicos participantes en su utilización. Además, estas sesiones sirvieron para dar información al clínico acerca de las resistencias bacterianas de cada unidad clínica en particular. Los contenidos y fechas de dichas sesiones fueron:

Sesión 1, celebrada el 27 de enero de 2009. Se realizó la presentación del proyecto a los representantes de las distintas áreas: servicios de UCI, UEI, Microbiología, Farmacia y Medicina Preventiva del CHT, y Departamento de Microbiología de la Universidad de Granada.

Sesión 2, celebrada el 24 de febrero de 2009. Se realizó un taller dirigido a los clínicos de UCI (y UEI) para conocer el manejo e interpretación de los MRL e IMPRT.

Sesión 3, celebrada el 15 de junio de 2009. Se realizó una revisión de los parámetros de evolución clínica que se estaban registrando en el proyecto, comparándolos con los del estudio ENVIN-HELICS (SEMICYUC, 2008).

Sesión 4, celebrada el 17 de junio de 2009. Se celebró una reunión con los médicos de UCI (y UEI) para evaluar el trabajo hecho por todos hasta el momento.



Sesión 5, celebrada el día 22 de octubre de 2009. Se discutieron los resultados preliminares del uso de MRL e IMPRT, especialmente en cuanto a porcentajes de acierto de los antibióticos prescritos con ayuda de ambos procedimientos, respecto al antibiograma final.

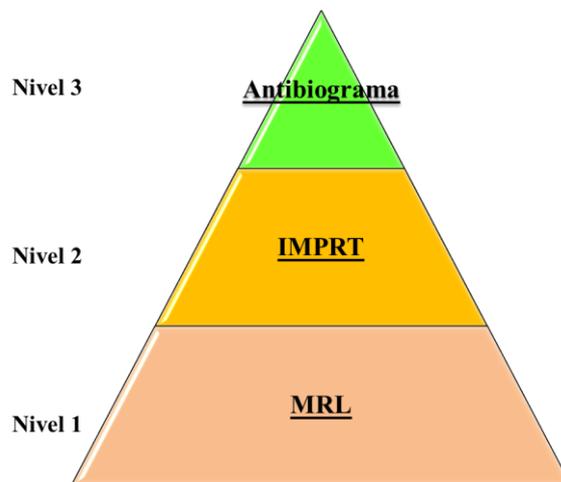
Fase 3: Por último, entre octubre de 2008 y diciembre de 2010 se implantó el nuevo sistema, se realizó el seguimiento de pacientes incluidos en el estudio, y se analizaron y evaluaron los resultados.

3.4. PACIENTES

Para la inclusión de un paciente en este estudio se consideró el siguiente criterio: paciente con sospecha clínica de infección de vías respiratorias bajas, tracto urinario o bacteriemia, de origen nosocomial, definida como la aparición de sintomatología compatible con un proceso infeccioso tras 48 horas de ingreso en UCI, y susceptible de tratamiento con antibióticos. Se excluyeron los pacientes que, al ingreso, presentaron infección, indicios de infección o estaban en periodo de incubación, los trasladados de otros servicios hospitalarios u otros centros sanitarios, y los menores de 14 años. En los pacientes en UCI la severidad de la situación clínica del paciente al inicio del proceso se evaluó, antes de las 24 horas, mediante la escala APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) (Knaus y cols., 1985).

El proyecto se estructuró en tres niveles de actuación fundamentales, encaminados a tratar al enfermo, en el menor tiempo posible, con el antibiótico más adecuado según el foco de infección y la situación clínica del paciente. Estos niveles se pueden representar gráficamente como aparecen en la figura 15.

Figura 15. Representación gráfica de los niveles de actuación



Nivel 1: Es el nivel básico de actuación, determinado por la prescripción de un tratamiento antibiótico empírico ante la sospecha de infección. El médico dispuso de una herramienta analítica útil, vía web, los MRL, para establecer, si así lo decidía, la mejor opción terapéutica atendiendo al porcentaje de actividad de diversos



antibióticos frente a microorganismos habituales de ese proceso infeccioso, en ese área hospitalaria.

Nivel 2: Tras obtener un aislamiento o identificación presuntiva de uno o varios microorganismos a partir de una muestra obtenida de dicho paciente, el médico recibió un IMPRT, en el que, con anterioridad al antibiograma, se estableció una recomendación terapéutica atendiendo al tipo de microorganismo aislado y al porcentaje de actividad de diversos antibióticos frente a dicho microorganismo o tipo de microorganismo en ese área hospitalaria. Por tanto, se trató de una recomendación más dirigida que en el nivel anterior.

Nivel 3: Una vez obtenida la identificación bacteriana, se emitió un informe con el antibiograma correspondiente. Por tanto, se consideró tratamiento antibiótico óptimo en los niveles 1 (empírico) y 2 (recomendado) a aquel o aquellos antibióticos que correspondían con la mejor opción obtenida tras el estudio *in vitro* de la sensibilidad.

Cada médico pudo decidir libremente si elegir un tratamiento antibiótico empírico en función de los MRL (siempre disponibles por acceso web) o no, y, posteriormente, pudo decidir si seguir las recomendaciones terapéuticas del IMPRT, o no, generándose así varias cohortes prospectivas de estudio en cada área hospitalaria (tabla 1):

- Los pacientes incluidos en las cohortes A y B recibieron tratamiento empírico. En la cohorte A no se usaron los MRL para prescribirlos, y en la cohorte B sí se utilizaron. No se emitió IMPRT.
- En los pacientes incluidos en las cohortes C y D no se usaron los MRL para la prescripción del tratamiento empírico, o bien no se hizo tratamiento empírico. En ambas cohortes hubo IMPRT disponible para la prescripción de un tratamiento dirigido. En la cohorte C no se usaron estas recomendaciones terapéuticas para iniciar o modificar el tratamiento, y en la cohorte D sí se hizo, salvo en aquellas ocasiones en las que no se modificó el tratamiento previo.
- En la cohorte E no se hizo ningún tratamiento empírico, ni hubo IMPRT disponible. Por tanto, el tratamiento que se realizó fue específico, basado en el antibiograma del microorganismo aislado.



Material y método

- En la cohorte F se realizó tratamiento antibiótico empírico siguiendo los MRL. Posteriormente, el tratamiento se modificó, en caso necesario, siguiendo los IMPRT.

Tabla 1. Definición de las diferentes cohortes de estudio

Cohorte	Nivel 1			Nivel 2			Nivel 3
	¿Hay MRL disponible?	¿Inicia tratamiento empírico?*	¿Usa MRL para prescribir tratamiento empírico?	¿Hay IMPRT disponible?	¿Inicia o cambia ahora el tratamiento?***	¿Usa IMPRT?	¿Hubo microorganismo aislado?
A	SI	SI	NO	NO	NO	-	SI
							NO
B	SI	SI	SI	NO	NO	-	SI
							NO
C	SI	SI	NO	SI	SI	NO	SI
		NO	-		NO		
					SI		
					NO		
D	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI
		NO	-		NO		
					SI		
					NO		
E	SI	NO	-	SI	NO	-	SI
F	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

* Los casos afirmativos indican que el tratamiento antibiótico empírico se inició ante la sospecha de infección

** Tras la emisión del IMPRT por el Laboratorio de Microbiología, el clínico pudo: iniciar tratamiento empírico en ese momento, si no lo había hecho anteriormente, modificar el tratamiento antibiótico empírico previo o mantenerlo



3.5. RECOGIDA DE DATOS

Se elaboró una plantilla de recogida de datos, por paciente y día, mediante la aplicación Microsoft Office Access 2003. Dicha aplicación, instalada en el mismo PC en el que estaban instaladas las GERB®, capturaba, de forma automática, los datos demográficos y analíticos de todos los pacientes incluidos en el estudio a partir del programa informático del laboratorio Omega3000®. Desde el momento en que un paciente ingresó en UCI, se recogieron diferentes datos:

- Nombre y apellidos
- Número de historia clínica
- Sexo y edad
- Fecha de ingreso
- Fecha de fallecimiento o alta
- Días de estancia
- Diagnóstico principal al ingreso
- Patologías de base
- Otros tratamientos no antibióticos
- Antecedentes personales de interés (alergias, otras patologías, medicación previa, etc.)
- Grado de insuficiencia hepática, renal, pulmonar, cardiovascular e inmunosupresión definidas por la escala APACHE II.
- Tipo de infección desarrollada durante el ingreso (vías respiratorias bajas, vías urinarias o bacteriemia)
- Muestras que se tomaron y resultado de los cultivos
- Microorganismos identificados, si los hubo, y resultados del antibiograma
- También se registró el tratamiento antibiótico empírico seleccionado (indicando si se siguieron o no las recomendaciones de las MRL), cambio de tratamiento si lo hubiera y el motivo del mismo (incluyendo si fue por recomendación de IMPRT o no), y tratamiento específico cuando hubo aislamiento e identificación bacteriana con su correspondiente antibiograma.
- Fecha de inicio y fin de cada uno de estos tratamientos
- Dosis, intervalos entre dosis, vía de administración y posible toxicidad.



Material y método

- Además, diariamente se registraron todos los resultados analíticos de los pacientes (hemograma, bioquímica, cultivos, etc.) y temperaturas.
- Diariamente los pacientes fueron evaluados mediante una escala semicuantitativa, con una puntuación que abarca desde -2 hasta +2 (-2, -1, 0, +1, +2) siempre en relación a la situación del día anterior. Así:
 - ✓ -2 indicó empeoramiento clínico significativo
 - ✓ -1 indicó empeoramiento clínico leve
 - ✓ 0 indicó estabilidad clínica
 - ✓ +1 indicó mejoría clínica
 - ✓ +2 indicó importante mejoría clínica



3.6. PARÁMETROS EVALUADOS

3.6.1. Microorganismos aislados en los pacientes incluidos en el estudio

Tras la inclusión de un paciente según los criterios previamente definidos, se le tomaron muestras de diferentes localizaciones, con la finalidad de aislar el microorganismo o microorganismos responsables del proceso infeccioso. Para nuestro estudio, basado en la elaboración de guías electrónicas para el tratamiento de las IVRBs, ITUs y bacteriemias, sólo se consideraron los resultados obtenidos a partir de tres tipos diferentes de muestras: respiratoria de vías bajas (esputos, lavados broncoalveolares, broncoaspirados o cepillados bronquiales), urinaria (cualquier método de obtención) o sangre (hemocultivos).

Los resultados de los cultivos correspondientes de estas muestras pudieron ser negativos, cuando no se aisló ningún microorganismo, o positivos cuando se aisló, al menos, un microorganismo con significación clínica. En este último caso se realizó identificación del microorganismo, y antibiograma en caso de que fuese una bacteria. En el caso de los estafilococos coagulasa negativos aislados en hemocultivos, estos se consideraron con significación clínica cuando se aisló la misma bacteria en, al menos, 2 frascos pertenecientes a diferentes tandas, y, además, fue el único microorganismo identificado en ese paciente.

3.6.2. Terapia antibiótica empírica y valoración del acierto en la prescripción mediante MRLs

Se consideraron los siguientes criterios para valorar el grado de acierto en la prescripción de los tratamientos antibióticos empíricos:

- Pacientes en los que se realizó tratamiento antibiótico empírico, definiéndose, en cada paciente, los antibióticos prescritos y si se usaron los MRL u otros criterios para su prescripción.
- Pacientes en los que se identificó, según los criterios descritos anteriormente, y en cualquiera de las muestras de origen respiratorio, urinario o sangre, algún microorganismo causante de la patología infecciosa.
- Se dispusiese del antibiograma correspondiente, para cada uno de los microorganismos identificados, una vez estudiada la sensibilidad *in vitro*.



- Se excluyeron microorganismos repetidos en un mismo paciente, es decir, con la misma identificación y antibiograma, tanto si se obtuvieron de la misma muestra, como si se aislaron en muestras diferentes.

Se valoró el acierto en la prescripción de los tratamientos antibióticos empíricos comparando, en cada paciente, de forma individualizada, cada uno de los antibióticos prescritos, con el antibiograma de cada una de las bacterias aisladas en el paciente. Se consideró “acierto” a cada ocasión en la que el antibiótico utilizado empíricamente fue activo, según el antibiograma final, frente a cada uno de los microorganismos aislados en el paciente. De esta forma, cada antibiótico pudo ser activo frente a ninguno de los microorganismos aislados, frente a 1, a 2, etc., siendo el valor máximo de acierto cuando el antibiótico fue activo frente a todos los microorganismos aislados en el paciente, ya que esta situación supondría que la cobertura antibiótica del paciente frente al microorganismo o microorganismos causantes de la infección sería del 100%.

3.6.3. Recomendaciones terapéuticas a través de IMPRTs y valoración del acierto en la prescripción antibiótica basada en éstas

Tras la obtención de un cultivo positivo, se emitió un IMPRT con la identificación presuntiva del microorganismo aislado y las recomendaciones terapéuticas basadas en el perfil de sensibilidad más probable, según la epidemiología local de la UCI y la patología infecciosa concreta, definida a través de la GERB[®]. Para valorar el grado de acierto en la recomendación de los tratamientos antibióticos dirigidos a través de los IMPRTs, se comparó, en cada paciente, de forma individualizada, cada uno de los antibióticos recomendados, con el antibiograma de cada una de las bacterias aisladas en el paciente. Se consideró “acierto” a cada ocasión en la que el antibiótico recomendado fue activo frente a la bacteria o bacterias identificadas. De esta forma, cada antibiótico pudo ser activo (1) o no (0) frente a dichas bacterias, siendo el valor máximo de acierto cuando todos los antibióticos recomendados en un IMPRT fueron activos frente al total de microorganismos identificados en esa muestra, en ese paciente.

3.6.4. Adherencia al uso de las GERB[®]

La adherencia al uso de las GERB[®] se definió como la adecuación del tratamiento elegido por el clínico a las opciones mostradas por las guías (MRL y/o IMPRT) para cada



caso concreto, y siempre según los criterios de uso de antibióticos previamente definidos. No se consideraron los motivos por los que un médico eligió un tratamiento antibiótico no recomendado por MRL y/o IMPRT, ni se investigó cuál fue el criterio seguido. En este caso se consideró, siempre, que se seguía un criterio clínico o facultativo para dicha elección.

3.6.5. Valoración clínica del uso de las GERB®

Los pacientes incluidos en este protocolo clínico de actuación fueron seguidos hasta su fallecimiento (exitus) o hasta su alta del servicio. La mortalidad y los días de ingreso fueron las principales variables de impacto clínico evaluadas.



3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El procesamiento de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 17.0. adaptado al entorno WINDOWS.

Se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson con un nivel de significación de 0,05 para comparar la distribución de los porcentajes de aciertos en los tratamientos antibióticos prescritos, según se hiciese siguiendo un criterio exclusivamente facultativo, las recomendaciones de los MRLs o las recomendaciones de los IMPRTs. También se usó esta prueba para el análisis comparativo de las tasas de mortalidad de los pacientes en cada una de las situaciones anteriores, así como cuando no recibieron tratamiento empírico. Cuando en menos del 20% de las casillas el valor de la frecuencia esperada fue inferior a 5, se utilizó la prueba Chi-cuadrado con corrección por continuidad o corrección de Yates. Cuando la muestra fue demasiado pequeña, y no se cumplieron las condiciones necesarias para que la aplicación de la prueba Chi-cuadrado fuese adecuada, se usó el test exacto de Fisher para tablas 2x2.

Se utilizó la prueba t de Student con un nivel de significación de 0,05 para comparar el promedio de los días de estancia en UCI de los pacientes, en función del criterio utilizado para la prescripción de los tratamientos antibióticos (facultativo, MRLs o IMPRTs), así como cuando no recibieron tratamiento empírico. Previamente se estudió la normalidad de la muestra utilizando la prueba de Shapiro-Wilks. Si alguna de las variables no siguió una distribución normal, se aplicó, en este caso, la prueba U de Mann-Whitney.



3.8. APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE ACTUACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA DEL CHT

Este trabajo se desarrolló con el mayor respeto hacia los pacientes, personas objeto del estudio, garantizando la protección de sus derechos fundamentales, que prevalecieron sobre el interés de la sociedad o de la ciencia, comprometidos con los acuerdos de la Declaración de Helsinki y enmiendas posteriores (1964 y posteriores), así como los demás acuerdos y declaraciones sobre Bioética y Derechos Humanos reconocidos, nacional e internacionalmente, en materia de investigación con seres humanos (Carlson y cols., 2004; Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, 2004; Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, 2004; Informe Belmont, 1978; Pulido, 2004). Las recomendaciones en la utilización de antibióticos estuvieron sujetas siempre a criterios ya establecidos en la comunidad científica.

El consentimiento de las personas y la manipulación de muestras biológicas se realizaron conforme a lo establecido en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. La protección de los datos personales y el deber de confidencialidad para con la información que se recabó de las historias clínicas y de los propios pacientes se realizó en estricto cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Por último, el presente proyecto fue sometido a la aprobación de la comisión de Ética e Investigación del CHT antes de su inicio, que dio su correspondiente autorización para la realización del mismo, como se observa en el documento adjunto.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

DICTAMEN DEL COMITÉ LOCAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

Don/doña
CARMEN FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, Vicepresidenta del Comité Local de Ensayos Clínicos del Complejo Hospitalario Torrecárdenas (Almería)

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor para que se realice:

CÓDIGO: **ETES. P108/90354**

VERSIÓN: **1 de julio de 2008**

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE VERSIÓN: Versión 1 de fecha 1 de julio de 2008.

TÍTULO: **“Análisis de los niveles de Antibióticos y su Aplicación en las Guías Electrónicas de Resistencias como Estrategia para Optimizar su Uso Clínico”.**

PROMOTOR: **Manuel Ángel Rodríguez Maresca.**

-El Estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio de Investigación Biomédica.

-Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

-El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos versión/fecha y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados.

-La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Por tanto, este CLEC actuando como Comité implicado, acepta que dicho estudio clínico sea realizado en el Hospital Torrecárdenas y en el Distrito Atención Primaria de Almería por el **Dr. Manuel Ángel Rodríguez Maresca** como investigador principal.

Lo que firmo en Almería, a 10 de febrero de 2009

Don/doña Carmen Fernández Sánchez

Complejo Hospitalario Torrecárdenas

- HOSPITAL TORRECÁRDENAS. Paraje Torrecárdenas, s/n. 04009 Almería. Tfno. 950 016000
- HOSPITAL PROVINCIAL. Calle Hospital, s/n. 04002 Almería. Tfno. 950 017600
- HOSPITAL CRUZ ROJA. Ctra. de Ronda nº 196, 04009 Almería. Tfno. 950 017400
- CENTRO PERIF. ESPECIALIDADES. Ctra. de Ronda nº 226, 04008 Almería. Tfno. 950 017200

4. RESULTADOS



4.1. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES Y AGRUPACIÓN POR COHORTES

Entre octubre de 2008 y diciembre de 2010 fueron incluidos en el estudio 218 pacientes, ingresados, por diferentes motivos, en la UCI del Complejo Hospitalario Torrecárdenas, según los criterios definidos previamente (apartado 3.4). La distribución de estos pacientes, atendiendo a las cohortes que habían sido definidas, se muestra detalladamente en la tabla 2.

Tabla 2. Inclusión de los pacientes en las diferentes cohortes de estudio

Cohorte	Nivel 1			Nivel 2			Nivel 3	Número de pacientes
	¿Hay MRL disponible?	¿Inicia tratamiento empírico?*	¿Usa MRL para prescribir tratamiento empírico?	¿Hay IMPRT disponible?	¿Inicia o cambia ahora el tratamiento?***	¿Usa IMPRT?	¿Hubo microorganismo aislado?	
A	SI	SI	NO	NO	NO	-	SI	30
							NO	52
B	SI	SI	SI	NO	NO	-	SI	7
							NO	29
C	SI	SI	NO	SI	SI	NO	SI	3
		NO	-		NO			12
			SI		4			
D	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	29
		NO	-		NO			3
			SI		28			
E	SI	NO	-	SI	NO	-	SI	2
				NO				11
F	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	7
					NO			1

* Los casos afirmativos indican que el tratamiento antibiótico empírico se inició ante la sospecha de infección

** Tras la emisión del IMPRT por el Laboratorio de Microbiología, el clínico pudo: iniciar tratamiento empírico en ese momento, si no lo había hecho anteriormente, modificar el tratamiento antibiótico empírico previo o mantenerlo

En la cohorte A se incluyeron 82 pacientes. En todos ellos se inició un tratamiento empírico ante la sospecha de infección, y, en ningún caso, se usaron los MRLs para la prescripción de los antibióticos (nivel 1). En 30 de estos pacientes se aisló, en alguna de las muestras tomada para estudio del posible proceso infeccioso, al menos, un microorganismo; mientras que, en los 52 pacientes restantes no hubo aislamientos positivos. En ningún paciente hubo IMPRT disponible (salvo en 4 pacientes, en los que el



IMPRT se emitió después del alta de UCI o fallecimiento y, por tanto, de la salida de los mismos del estudio), por lo que el tratamiento empírico no se modificó en ningún momento (nivel 2), a excepción de los 30 pacientes con aislamiento positivo (entre los que se incluyen los 4 anteriores), cuando se consideró necesario atendiendo al antibiograma final (nivel 3). Como veremos más adelante, se analizó el nivel de acierto de las prescripciones antibióticas empíricas comparándolas con los antibiogramas de los microorganismos identificados.

En la cohorte B se incluyeron 36 pacientes. En todos ellos se inició un tratamiento empírico ante la sospecha de infección, usando las recomendaciones de los MRLs para la prescripción de los antibióticos (nivel 1). En 7 de estos pacientes se aisló, en alguna de las muestras tomada para estudio del posible proceso infeccioso, al menos, un microorganismo; mientras que, en los 29 pacientes restantes no hubo aislamientos positivos. En ningún paciente hubo IMPRT disponible (salvo en 3 pacientes, en los que el IMPRT se emitió después del alta de UCI y, por tanto, de la salida de los mismos del estudio), por lo que el tratamiento empírico no se modificó en ningún momento (nivel 2), a excepción de los 7 pacientes con aislamiento positivo (entre los que se incluyen los 3 anteriores), cuando se consideró necesario atendiendo al antibiograma final (nivel 3). También en esta cohorte, se analizó el nivel de acierto de las prescripciones antibióticas empíricas comparándolas con los antibiogramas de los microorganismos identificados.

En la cohorte C se incluyeron 19 pacientes, en todos los cuales se aisló, al menos, un microorganismo. En 15 de estos pacientes se inició un tratamiento empírico ante la sospecha de infección, sin usar las recomendaciones de los MRLs para la prescripción de los antibióticos empíricos (nivel 1). Posteriormente, cuando se emitieron los IMPRTs (nivel 2), en 3 de estos pacientes se modificó el tratamiento inicial, aunque sin seguir estas recomendaciones, mientras que, en 12 pacientes, se mantuvo el tratamiento inicial. En los 4 pacientes restantes el tratamiento antibiótico se inició cuando hubo IMPRT (por tanto, cuando se confirmó el aislamiento bacteriano), no antes, aunque no se siguieron estas recomendaciones. Por último, si fue necesario, se volvió a modificar el tratamiento para ajustarlo a la mejor opción terapéutica según el antibiograma definitivo (nivel 3). Se analizó el nivel de acierto de las prescripciones antibióticas empíricas y de los antibióticos recomendados por los IMPRTs comparándolos con los antibiogramas de los microorganismos identificados.



En la cohorte D se incluyeron 60 pacientes, en todos los cuales se aisló, al menos, un microorganismo. En 32 de estos pacientes se inició un tratamiento empírico ante la sospecha de infección, sin usar las recomendaciones de los MRLs para la prescripción de los antibióticos (nivel 1). Posteriormente, cuando se emitieron los IMPRTs (nivel 2), en 29 de estos pacientes se modificó el tratamiento inicial, siguiendo estas recomendaciones, mientras que, en 3 pacientes, se mantuvo el tratamiento inicial, por ajustarse a las mismas. En los 28 pacientes restantes el tratamiento antibiótico se inició cuando hubo IMPRT (por tanto, cuando se confirmó el aislamiento bacteriano), no antes, y se siguieron estas recomendaciones. Por último, si fue necesario, se volvió a modificar el tratamiento para ajustarlo a la mejor opción terapéutica según el antibiograma definitivo (nivel 3). Nuevamente, se analizó el nivel de acierto de las prescripciones antibióticas empíricas y de los antibióticos recomendados por los IMPRTs comparándolos con los antibiogramas de los microorganismos identificados.

En la cohorte E se incluyeron 13 pacientes, en todos los cuales se aisló, al menos, un microorganismo. En ninguno de ellos se realizó tratamiento empírico (nivel 1), por lo que no se usaron ni las recomendaciones de los MRLs, ni tampoco de los IMPRTs en los 2 pacientes en que éstas estuvieron disponibles (nivel 2). El tratamiento antibiótico no se prescribió hasta que no se confirmó el aislamiento y se tuvo el antibiograma definitivo (nivel 3).

En la cohorte F se incluyeron 8 pacientes, en todos los cuales se aisló, al menos, un microorganismo. En todos ellos se realizó tratamiento empírico siguiendo las recomendaciones de los MRLs (nivel 1). Posteriormente, cuando hubo IMPRTs, atendiendo a los mismos, se modificó dicho tratamiento en 7 pacientes, para ajustarlo a estas nuevas recomendaciones (nivel 2). Por último, si fue necesario, se volvió a modificar el tratamiento para ajustarlo a la mejor opción terapéutica según el antibiograma definitivo (nivel 3). También en este último caso se analizó el nivel de acierto de las prescripciones antibióticas empíricas y de los antibióticos recomendados por los IMPRTs comparándolos con los antibiogramas de los microorganismos identificados.

En la tabla 3 se resumen los datos clínicos más relevantes de los pacientes reclutados en el estudio, según la cohorte de inclusión: fecha de ingreso hospitalario; distribución por sexo e intervalos de edad; principales causas de ingreso hospitalario; gravedad de los pacientes al ingreso, determinada mediante la escala APACHE II; número



Resultados

de pacientes fallecidos durante el ingreso hospitalario (exitus) y porcentaje respecto a su cohorte; rango y promedio de los días de estancia (incluyendo los pacientes que fueron exitus); y, por último, número de episodios clínicos monitorizados durante el ingreso y promedio de éstos por cada paciente.

Tabla 3. Principales datos de los 218 pacientes ingresados en UCI

DATOS		COHORTES						TOTAL
		A	B	C	D	E	F	
Fecha de ingreso hospitalario	Octubre 2008 - Mayo 2009	15	13	6	22	8	6	70
	Junio 2009 – Diciembre 2009	32	5	7	16	0	2	62
	Enero 2010 – Junio 2010	24	5	6	21	3	0	59
	Julio 2010 – Diciembre 2010	11	13	0	1	2	0	27
Distribución por sexo	Varón	42	22	14	49	8	4	139
	Mujer	40	14	5	11	5	4	79
Distribución por edad	De 14 a 29 años	5	4	0	6	1	0	16
	De 30 a 49 años	19	5	7	17	2	4	54
	De 50 a 69 años	38	13	7	23	4	3	88
	Más de 70 años	20	14	5	14	6	1	60
Causas principales de ingreso hospitalario	Cardiovasculares	5	3	0	3	2	2	15
	Cerebrovasculares	15	5	4	22	6	1	53
	Endocrinológicas	1	1	0	0	0	0	2
	Hematológicas	2	0	0	0	0	0	2
	Hepatobiliares	1	0	1	2	0	0	4
	Multiorgánicas	5	5	3	4	1	1	19
	Neurológicas	7	1	1	4	0	0	13
	Respiratorias	25	8	2	3	1	0	39
	Tóxicas	0	2	0	1	0	0	3
	Traumáticas	10	6	5	16	0	4	41
Otras causas	11	5	3	5	3	0	27	
Gravedad de los pacientes al ingreso (escala APACHE II)	0-4 (hasta 4% de mortalidad)	2	2	0	1	0	0	5
	5-9 (hasta 8% de mortalidad)	18	4	1	7	1	0	31
	10-14 (hasta 15% de mortalidad)	21	10	3	12	2	3	51
	15-19 (hasta 25% de mortalidad)	22	11	6	18	5	0	62
	20-24 (hasta 40% de mortalidad)	10	3	4	15	4	3	39
	25-29 (hasta 55% de mortalidad)	4	4	3	3	1	0	15
	30-34 (hasta 75% mortalidad)	4	2	1	2	0	2	11
	> 34 (hasta 85% mortalidad)	1	0	1	2	0	0	4
Valor promedio del APACHE II	15	16	19	18	18	21	17	
Número de pacientes fallecidos	Valor absoluto	21	7	7	17	2	3	57
	Porcentaje respecto a su cohorte	25,6%	19,4%	36,8%	28,3%	15,4%	37,5%	26,1%
Días de estancia en UCI (rango)	2-65	2-33	3-54	3-64	3-56	6-21	2-65	
Días de estancia en UCI (promedio)	12	13	20	21	19	12	16	
Episodios clínicos monitorizados (total)	405	152	176	544	77	37	1391	
Episodios clínicos monitorizados por cada paciente (promedio)	4,9	4,2	9,3	9,1	5,9	4,6	6,4	



Como se puede observar en esta tabla, el 51,4% de los pacientes se incluyeron en el estudio durante el año 2009, frente al 9,2% de pacientes incluidos entre los meses de octubre y diciembre de 2008, y el 39,4% durante el año 2010. La mayoría de pacientes fueron varones (63,8%). Los diagnósticos principales más frecuentes, que motivaron el ingreso en UCI, fueron los accidentes cerebrovasculares, seguidos de las causas traumáticas y las respiratorias.

Las cohortes C y D fueron las que presentaron un valor promedio más elevado para el número de días de estancia (20 y 21, respectivamente), y un mayor número de episodios clínicos monitorizados por paciente (9,3 y 9,1, respectivamente). Por tanto, sin ser estas las cohortes con una situación más crítica de los pacientes al ingreso en UCI (el valor promedio de la escala APACHE II fue 19 y 18, respectivamente), sin embargo, necesitaron un periodo de ingreso más prolongado, así como un mayor número de diferentes procedimientos clínicos y analíticos.

El valor promedio en la puntuación de la escala APACHE II se situó entre 15 y 19 en las cohortes A, B, C, D y E, por tanto, con una predicción de mortalidad, al ingreso, de hasta el 25%. Destaca, especialmente, la elevada mortalidad entre los pacientes de la cohorte C, que fue del 36,8%, situándose muy por encima de la que cabría esperar según el promedio del valor APACHE II para esta cohorte. Sin embargo, en la cohorte F el valor promedio de esta escala fue 21, que incluye a estos pacientes en el escalón inmediatamente superior al anterior, con una mortalidad previsible de hasta el 40%. Esta previsión de la escala APACHE II se correspondió, en esta cohorte, con una de las mortalidades más elevadas de toda la serie, ya que fallecieron, durante su ingreso en UCI, 3 de los 8 pacientes (37,5%); sin embargo, fue la cohorte con menor número de días de ingreso y episodios monitorizados por paciente, al mismo tiempo (12 y 4,6, respectivamente).



4.2. MICROORGANISMOS AISLADOS EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

En los 218 pacientes ingresados en UCI y que desarrollaron un proceso clínico compatible con infección de vías respiratorias bajas, del tracto urinario y/o bacteriemia, se tomaron un total de 1574 muestras de diferentes localizaciones. En 137 de estos pacientes se obtuvieron aislamientos positivos en muestras respiratorias de vías bajas, de orina o de sangre, identificándose, finalmente, 262 microorganismos distintos, sin contabilizar los microorganismos duplicados en un mismo tipo de muestra. Estos microorganismos se aislaron en 185 muestras de origen respiratorio (esputo, lavado broncoalveolar, broncoaspirado o cepillado bronquial), 26 muestras de orina y 51 hemocultivos. La distribución de estos pacientes con aislamientos positivos, según la cohorte de inclusión, fue:

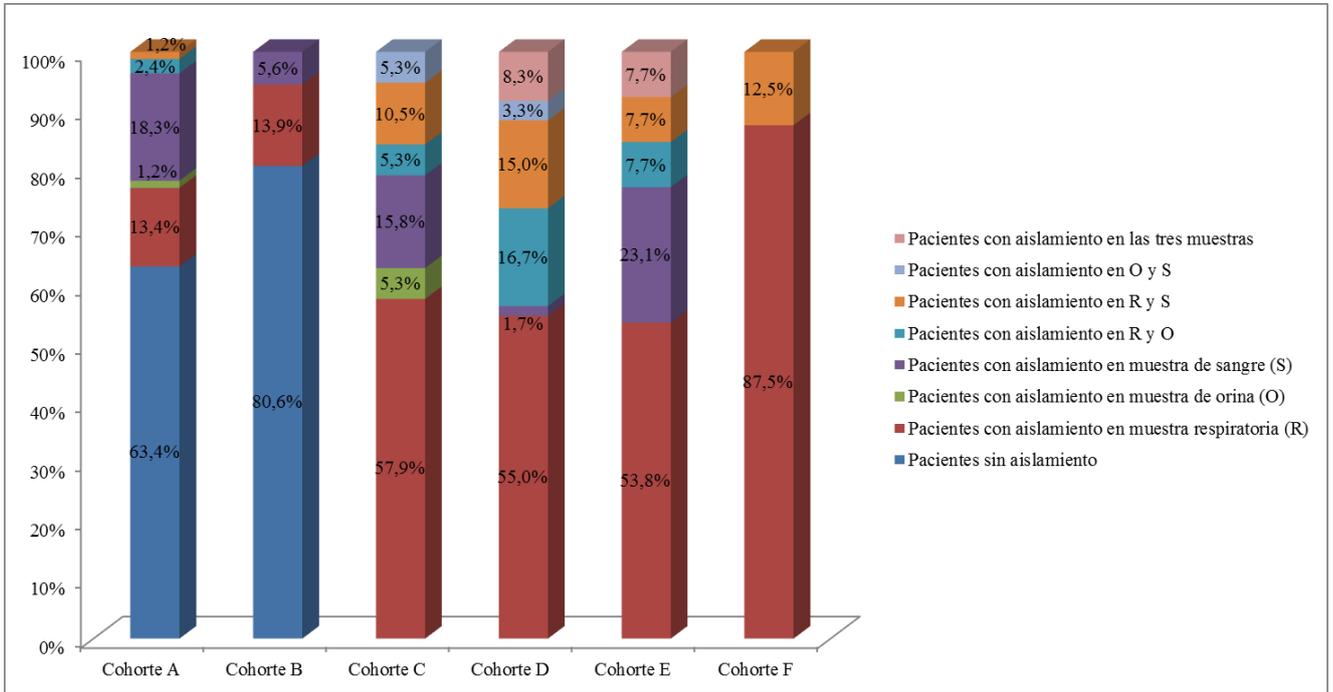
- Cohorte A: 30 pacientes, con 46 microorganismos diferentes aislados.
- Cohorte B: 7 pacientes, con 9 microorganismos diferentes aislados.
- Cohorte C: 19 pacientes, con 32 microorganismos diferentes aislados.
- Cohorte D: 60 pacientes, con 137 microorganismos diferentes aislados.
- Cohorte E: 13 pacientes, con 24 microorganismos diferentes aislados.
- Cohorte F: 8 pacientes, con 14 microorganismos diferentes aislados.

En los 81 pacientes restantes (52 incluidos en la cohorte A y 29 en la cohorte B) no se consiguió aislar ningún microorganismo, en ninguna de las muestras enviadas al laboratorio de Microbiología, relacionada con estos tres cuadros clínicos.

La distribución de los pacientes, según la cohorte de inclusión y el tipo de muestra en la que se aisló algún microorganismo, se muestra en la figura 16.

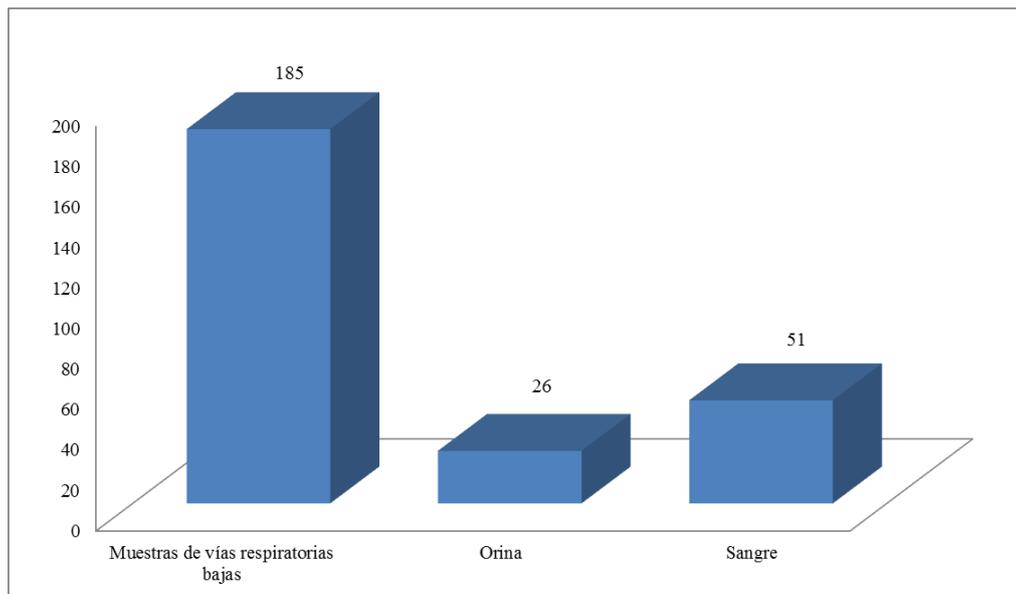


Figura 16. Porcentaje de pacientes con algún microorganismo aislado, según el tipo de muestra



La distribución de estos resultados positivos por tipo de muestra y cohorte de inclusión de los pacientes se muestra en la figura 17 y en la tabla 4.

Figura 17. Muestras en las que se aisló, al menos, un microorganismo





Resultados

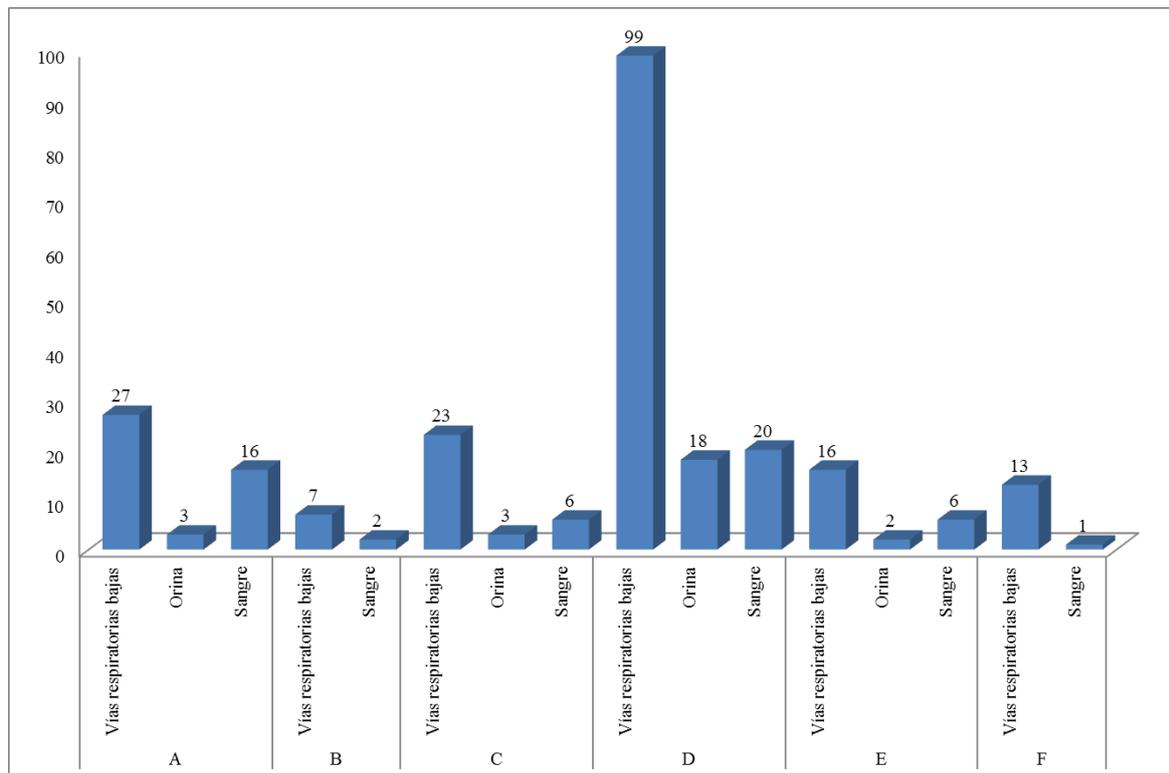
Tabla 4. Distribución, según las cohortes de estudio, de las 262 muestras en las que se aislaron los microorganismos

MUESTRA	COHORTE						TOTAL
	A	B	C	D	E	F	
Muestras respiratorias de vías bajas	27	7	23	99	16	13	185
Orina	3	0	3	18	2	0	26
Sangre	16	2	6	20	6	1	51

La mayor parte de las muestras con aislamiento positivo, concretamente el 52,3%, se obtuvieron de pacientes incluidos en la cohorte D, seguidos de los pacientes de las cohortes A (17,6%), C (12,2%), E (9,2%), F (5,3%) y B (3,4%).

La distribución de los diferentes tipos de muestras por cohorte se observa en la figura 18.

Figura 18. Distribución de las 262 muestras con aislamiento positivo, según la cohorte de inclusión de los pacientes





La distribución de los 262 microorganismos distintos que se identificaron, según el tipo de muestra y las diferentes cohortes de inclusión de los pacientes, se resume en las tablas 5 y 6, respectivamente.

Tabla 5. Distribución de los microorganismos aislados según el tipo de muestra

Microorganismo	Muestras respiratorias	Orina	Sangre	TOTAL
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	1	3	6
<i>Bacteroides fragilis</i>			3	3
<i>Candida albicans</i>	4	5		9
<i>Candida parapsilosis</i>		1	1	2
<i>Candida tropicalis</i>			2	2
<i>Citrobacter koseri</i>	5		1	6
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4		1	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	10			10
<i>Enterobacter sakazakii</i>	1			1
<i>Enterococcus faecalis</i>	2		7	9
<i>Enterococcus faecium</i>	1		1	2
<i>Escherichia coli</i>	22	7	2	31
<i>Haemophilus influenzae</i>	8			8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4			4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	3		21
<i>Morganella morganii</i>	1			1
<i>Proteus mirabilis</i>	7	3	1	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29	5	5	39
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1			1
<i>Serratia liquefaciens</i>		1		1
<i>Serratia marcescens</i>	7		2	9
<i>Serratia plymuthica</i>	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	32		6	38
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			10	10
<i>Staphylococcus hominis</i>			4	4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	12			12
<i>Streptococcus grupo viridans</i>			2	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14			14
TOTAL	185	26	51	262



Resultados

Tabla 6. Distribución de los microorganismos aislados según la cohorte de inclusión de los pacientes

Microorganismo	COHORTE						TOTAL
	A	B	C	D	E	F	
<i>Acinetobacter baumannii</i>			1	4	1		6
<i>Bacteroides fragilis</i>	1		1		1		3
<i>Candida albicans</i>	5		1	3			9
<i>Candida parapsilosis</i>	1	1					2
<i>Candida tropicalis</i>	1			1			2
<i>Citrobacter koseri</i>			1	4	1		6
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1		2	2			5
<i>Enterobacter cloacae</i>		1		7	2		10
<i>Enterobacter sakazakii</i>						1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>			1	4	2	2	9
<i>Enterococcus faecium</i>	1			1			2
<i>Escherichia coli</i>	4		1	19	5	2	31
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2		4			8
<i>Klebsiella oxytoca</i>		1	2			1	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			7	12		2	21
<i>Morganella morganii</i>				1			1
<i>Proteus mirabilis</i>	4			7			11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2	5	22	5	2	39
<i>Pseudomonas stutzeri</i>						1	1
<i>Serratia liquefaciens</i>				1			1
<i>Serratia marcescens</i>	2			5		2	9
<i>Serratia plymuthica</i>				1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	6	23	4	1	38
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	1					10
<i>Staphylococcus hominis</i>	4						4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2		3	6	1		12
<i>Streptococcus grupo viridans</i>					2		2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3		1	10			14
TOTAL	46	9	32	137	24	14	262

La descripción detallada de los microorganismos aislados, por paciente y tipo de muestra, se observa en las tablas 7 a 12.



Tabla 7. Microorganismos aislados en 30 de los 82 pacientes incluidos en la COHORTE A

Código de paciente / Microorganismos	Muestras respiratorias de vías bajas	Orina	Sangre	TOTAL
09050006	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
09120006	1	1		2
<i>Candida albicans</i>	1	1		2
09120004			1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1	1
10060001	1			1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1			1
09010009	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
09030004			1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1	1
09070002	1			1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1			1
09090002			1	1
<i>Staphylococcus hominis</i>			1	1
09110008			1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1	1
10010003			1	1
<i>Staphylococcus hominis</i>			1	1
10020014	3			3
<i>Proteus mirabilis</i>	2			2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
09090007			1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1	1
10060005		1		1
<i>Escherichia coli</i>		1		1
10060006	3			3
<i>Candida albicans</i>	2			2
<i>Enterococcus faecium</i>	1			1
09080005			1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1	1
09090004			1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1	1
09110003			1	1
<i>Staphylococcus hominis</i>			1	1
09040009	1			1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1			1
10040006			1	1
<i>Bacteroides fragilis</i>			1	1
10090006	6		1	7
<i>Candida tropicalis</i>			1	1
<i>Escherichia coli</i>	2			2
<i>Proteus mirabilis</i>	2			2
<i>Staphylococcus aureus</i>	2			2



Resultados

Tabla 7. Continuación

Código de paciente / Microorganismos	Muestras respiratorias de vías bajas	Orina	Sangre	TOTAL
09100010			1	1
<i>Staphylococcus hominis</i>			1	1
09020007	3			3
<i>Escherichia coli</i>	1			1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2			2
09040001			1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1	1
09050004			1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1	1
09060005	1			1
<i>Candida albicans</i>	1			1
09090005			1	1
<i>Serratia marcescens</i>			1	1
10020007	2	1		3
<i>Candida parapsilosis</i>		1		1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1			1
10050002	2			2
<i>Haemophilus influenzae</i>	1			1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1			1
10050004	1			1
<i>Serratia marcescens</i>	1			1
10060010			1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1	1
TOTAL	27	3	16	46



Tabla 8. Microorganismos aislados en 7 de los 36 pacientes incluidos en la COHORTE B

Código de paciente / Microorganismos	Muestras respiratorias de vías bajas	Sangre	TOTAL
0902001	2		2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		1
09010011	1		1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1		1
09010001		1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		1	1
10020008		1	1
<i>Candida parapsilosis</i>		1	1
10060009	2		2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1		1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1		1
09080004	1		1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1		1
10020003	1		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		1
TOTAL	7	2	9



Resultados

Tabla 9. Microorganismos aislados en los 19 pacientes incluidos en la COHORTE C

Código de paciente / Microorganismos	Muestras respiratorias de vías bajas	Orina	Sangre	TOTAL
10020011	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
09040005	2			2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2			2
09100003	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
09020006		1	1	2
<i>Candida albicans</i>		1		1
<i>Staphylococcus aureus</i>			1	1
09060002		1		1
<i>Escherichia coli</i>		1		1
09050005			1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1	1
09060009	3			3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1			1
10010009			1	1
<i>Bacteroides fragilis</i>			1	1
09070006	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
10010004	1		1	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1		1	2
08110013			1	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>			1	1
09040007	2			2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
09040008	2	1		3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1		2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1			1
09060006	2			2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2			2
09080002	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
09120008	2			2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
10010013	2			2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2			2
10020005	2		1	3
<i>Citrobacter koseri</i>	1			1
<i>Enterococcus faecalis</i>			1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
10020012	1			1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1			1
TOTAL	23	3	6	32



Tabla 10. Microorganismos aislados en los 60 pacientes incluidos en la COHORTE D

Código de paciente / Microorganismos	Muestras respiratorias de vías bajas	Orina	Sangre	TOTAL
08110016		1	1	2
<i>Candida albicans</i>		1		1
<i>Escherichia coli</i>			1	1
10010005	1	1		2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1		1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
08110014	1			1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1			1
09100001	2			2
<i>Escherichia coli</i>	1			1
<i>Proteus mirabilis</i>	1			1
08110008	1			1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1			1
10030002	1			1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1			1
10010012	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
10020010	1	1	1	3
<i>Candida albicans</i>		1		1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		1	2
10100006			1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1	1
10040002	1			1
<i>Serratia marcescens</i>	1			1
09070005	1	1		2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1			1
<i>Proteus mirabilis</i>		1		1
10010010	1			1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1			1
09010006	1			1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1			1
08120003	1	1		2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1		1
09110007	1			1
<i>Morganella morganii</i>	1			1
10040004	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
09100005	1			1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1			1
09070004	4		1	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2			2
<i>Serratia marcescens</i>	2		1	3



Resultados

Tabla 10. Continuación

Código de paciente / Microorganismos	Muestras respiratorias de vías bajas	Orina	Sangre	TOTAL
0909003	2			2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
1001006	1	1		2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1		1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
0911001	1		1	2
<i>Candida tropicalis</i>			1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1			1
0908007	4	1		5
<i>Citrobacter koseri</i>	1			1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1			1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1		2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
0901002	4		1	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	2			2
<i>Enterococcus faecalis</i>			1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2			2
0811006	1	1		2
<i>Escherichia coli</i>		1		1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1			1
1002004	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
0812001	1			1
<i>Serratia plymuthica</i>	1			1
0906001	2		1	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		1	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
1006004	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
0906003	1			1
<i>Escherichia coli</i>	1			1
1001001	2		1	3
<i>Enterococcus faecalis</i>			1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
09010014	1	2		3
<i>Escherichia coli</i>		1		1
<i>Proteus mirabilis</i>		1		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
1003004	1			1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1			1
10010008	2			2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1			1
<i>Escherichia coli</i>	1			1



Tabla 10. Continuación

Código de paciente / Microorganismos	Muestras respiratorias de vías bajas	Orina	Sangre	TOTAL
09020003	1			1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1			1
08110015	3	1	1	5
<i>Acinetobacter baumannii</i>		1	1	2
<i>Escherichia coli</i>	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
09010003	1			1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1			1
09060007	2		2	4
<i>Acinetobacter baumannii</i>			1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>			1	1
09050007	4			4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2			2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2			2
09080003		1	1	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1	1
08110007	2			2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
08110010	3	1		4
<i>Escherichia coli</i>	1	1		2
<i>Haemophilus influenzae</i>	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
09010004	2			2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1			1
<i>Escherichia coli</i>	1			1
09010012	3	1		4
<i>Escherichia coli</i>	2			2
<i>Serratia liquefaciens</i>		1		1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1			1
09010013	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
09030011	2			2
<i>Escherichia coli</i>	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
09020005	1	1	1	3
<i>Enterococcus faecium</i>			1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1		1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1			1
09100004	1			1
<i>Serratia marcescens</i>	1			1



Resultados

Tabla 10. Continuación

Código de paciente / Microorganismos	Muestras respiratorias de vías bajas	Orina	Sangre	TOTAL
0904002	2			2
<i>Haemophilus influenzae</i>	1			1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1			1
0904004	2			2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
0907011	3		1	4
<i>Citrobacter koseri</i>	2		1	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	1			1
0910002	2			2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
10010015	5		1	6
<i>Escherichia coli</i>	2			2
<i>Staphylococcus aureus</i>	2		1	3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1			1
10020002	2	1	2	5
<i>Enterococcus faecalis</i>			1	1
<i>Escherichia coli</i>		1		1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		1	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1			1
10020001	2	1		3
<i>Candida albicans</i>		1		1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1			1
10020009	2			2
<i>Escherichia coli</i>	2			2
10030009	1		1	2
<i>Proteus mirabilis</i>	1		1	2
10050001	2			2
<i>Escherichia coli</i>	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
10040001	1			1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1			1
10050003	2	1	2	5
<i>Enterococcus faecalis</i>			1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1	1	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	2			2
09060004	2			2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1			1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1			1
TOTAL	99	18	20	137



Tabla 11. Microorganismos aislados en los 13 pacientes incluidos en la COHORTE E

Código de paciente / Microorganismos	Muestras respiratorias de vías bajas	Orina	Sangre	TOTAL
0810001	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
10060007	1	1		2
<i>Citrobacter koseri</i>	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1		1
10080001	2			2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
10040005	1	1	1	3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1			1
<i>Escherichia coli</i>		1		1
<i>Staphylococcus aureus</i>			1	1
10020013	2			2
<i>Escherichia coli</i>	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1
09020002	1			1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1			1
08110002			2	2
<i>Bacteroides fragilis</i>			1	1
<i>Escherichia coli</i>			1	1
08120002			1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>			1	1
09030002	5			5
<i>Enterobacter cloacae</i>	1			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2			2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1			1
08110004			1	1
<i>Streptococcus grupo viridans</i>			1	1
09010005	1		1	2
<i>Escherichia coli</i>	1			1
<i>Streptococcus grupo viridans</i>			1	1
09010010	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1			1
10090005	1			1
<i>Escherichia coli</i>	1			1
TOTAL	16	2	6	24



Resultados

Tabla 12. Microorganismos aislados en los 8 pacientes incluidos en la COHORTE F

Código de paciente / Microorganismos	Muestras respiratorias de vías bajas	Sangre	TOTAL
08110005	2	1	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	2
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1		1
09070003	1		1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1		1
09030009	1		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		1
09030006	2		2
<i>Serratia marcescens</i>	1		1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		1
09100009	1		1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1		1
09030008	2		2
<i>Escherichia coli</i>	2		2
08110009	3		3
<i>Enterobacter sakazakii</i>	1		1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		1
09050003	1		1
<i>Serratia marcescens</i>	1		1
TOTAL	13	1	14



4.3. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS EMPÍRICOS

En 173 de los 218 pacientes incluidos en el estudio (79,4%) se realizó, como hemos descrito anteriormente, tratamiento antibiótico empírico, prescrito, según criterio exclusivamente clínico en 129 pacientes (74,6%), o siguiendo las recomendaciones de los MRLs en 44 pacientes (25,4%). La descripción de todos estos tratamientos, por paciente y cohorte, se muestra en las tablas 13 a 17.

Tabla 13. Tratamientos antibióticos empíricos prescritos en los 82 pacientes de la COHORTE A. En ninguno de estos pacientes el tratamiento se fundamentó en las recomendaciones de los MRLs

Código de paciente	ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4	¿Aislamiento?
10100010	Levofloxacino				NO
09050006	Ceftriaxona				SÍ
09070007	Amoxicilina-clavulánico				NO
09080006	Cefuroxima	Linezolid	Vancomicina		NO
09120006	Ceftriaxona	Levofloxacino			SÍ
09120004	Vancomicina	Tobramicina	Meropenem		SÍ
10060001	Levofloxacino	Linezolid	Meropenem	Tobramicina	SÍ
09010008	Ceftriaxona	Levofloxacino			NO
08110012	Ceftriaxona	Levofloxacino			NO
10110001	Ciprofloxacino				NO
10010002	Amoxicilina-clavulánico				NO
09010009	Amoxicilina-clavulánico	Ceftazidima	Gentamicina		SÍ
09030004	Amoxicilina-clavulánico				SÍ
09100007	Amoxicilina-clavulánico				NO
09070002	Cefotaxima	Levofloxacino			SÍ
09090002	Amoxicilina-clavulánico				SÍ
10040003	Imipenem				NO
09110008	Vancomicina	Levofloxacino			SÍ
10010003	Amoxicilina-clavulánico				SÍ
10110002	Amoxicilina-clavulánico				NO
09110004	Ceftriaxona	Ceftazidima	Levofloxacino		NO
10110003	Ceftriaxona				NO
10010014	Tobramicina	Cefazolina			NO
09120001	Ceftriaxona	Levofloxacino			NO
10010007	Amoxicilina-clavulánico				NO
10020014	Amoxicilina-clavulánico	Cefotaxima	Cefazolina	Vancomicina	SÍ
09100008	Levofloxacino				NO
09090001	Amoxicilina-clavulánico	Linezolid			NO
10060002	Piperacilina-tazobactam				NO
09070012	Tobramicina	Metronidazol	Cefazolina		NO
09100006	Levofloxacino	Linezolid	Meropenem		NO



Tabla 13. Continuación

Código de paciente	ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4	¿Aislamiento?
10030008	Ceftriaxona				NO
09090007	Linezolid	Piperacilina-tazobactam	Amicacina		SÍ
10090001	Amoxicilina-clavulánico				NO
10060005	Ciprofloxacino				SÍ
10030006	Amoxicilina-clavulánico				NO
09030005	Amoxicilina-clavulánico	Meropenem	Tobramicina	Vancomicina	NO
10070002	Amoxicilina-clavulánico				NO
10060006	Meropenem				SÍ
09050009	Cefalotina				NO
10100001	Levofloxacino				NO
09070009	Linezolid	Metronidazol			NO
09080005	Amoxicilina-clavulánico				SÍ
09090004	Linezolid	Levofloxacino			SÍ
09110003	Amoxicilina-clavulánico				SÍ
09040009	Amoxicilina-clavulánico				SÍ
10020006	Ceftriaxona				NO
10100002	Amoxicilina-clavulánico				NO
10040006	Meropenem	Tobramicina	Teicoplanina		SÍ
09020004	Levofloxacino				NO
10090006	Amoxicilina-clavulánico				SÍ
09100010	Vancomicina	Imipenem			SÍ
08110003	Ceftriaxona				NO
09020007	Amoxicilina-clavulánico				SÍ
09030001	Amoxicilina-clavulánico				NO
09070013	Ceftriaxona	Levofloxacino			NO
09030010	Cefepime	Vancomicina			NO
09040001	Amoxicilina-clavulánico				SÍ
09050004	Amoxicilina-clavulánico				SÍ
10030003	Imipenem	Linezolid			NO
09060005	Amoxicilina-clavulánico				SÍ
09070010	Ceftriaxona	Levofloxacino			NO
09090005	Amicacina	Levofloxacino	Vancomicina		SÍ
09090006	Cefalotina				NO
09110005	Ceftriaxona	Levofloxacino	Piperacilina-tazobactam	Vancomicina	NO
09110002	Ceftriaxona	Levofloxacino	Vancomicina		NO
09110006	Ceftriaxona	Levofloxacino	Vancomicina		NO
09120002	Amoxicilina-clavulánico				NO
09120003	Ceftriaxona	Imipenem	Meropenem	Vancomicina	NO
09120005	Ceftriaxona	Levofloxacino			NO
09120007	Ceftriaxona	Levofloxacino			NO
10010011	Amicacina	Imipenem			NO



Tabla 13. Continuación

Código de paciente	ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4	¿Aislamiento?
10030005	Amoxicilina-clavulánico				NO
10020007	Vancomicina	Amicacina	Meropenem		SÍ
10020015	Amoxicilina-clavulánico				NO
10050002	Amoxicilina-clavulánico				SÍ
10050004	Levofloxacino				SÍ
10060008	Ceftriaxona	Vancomicina	Metronidazol		NO
10060010	Amicacina	Ciprofloxacino			SÍ
10100008	Ceftriaxona				NO
10100004	Amoxicilina-clavulánico				NO
10030001	Meropenem	Tobramicina	Piperacilina-tazobactam		NO



Resultados

Tabla 14. Tratamientos antibióticos empíricos prescritos en los 36 pacientes de la COHORTE B. En todos estos pacientes el tratamiento se fundamentó en las recomendaciones de los MRLs

Código de paciente	ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4	¿Aislamiento?
10070003	Piperacilina-tazobactam	Vancomicina			NO
10060003	Piperacilina-tazobactam	Vancomicina			NO
08110011	Piperacilina-tazobactam	Tobramicina			NO
10080003	Amicacina	Piperacilina-tazobactam	Vancomicina		NO
09020001	Vancomicina	Piperacilina-tazobactam	Levofloxacino		SÍ
09040003	Amicacina	Imipenem			NO
09050008	Imipenem	Tobramicina			NO
09010011	Vancomicina	Meropenem	Amicacina		SÍ
09060008	Cloxacilina	Piperacilina-tazobactam			NO
09050001	Amoxicilina-clavulánico	Levofloxacino			NO
09010001	Linezolid	Amicacina	Meropenem		SÍ
10090007	Ceftriaxona	Tobramicina	Vancomicina		NO
10080004	Amicacina	Meropenem			NO
10070001	Amicacina	Imipenem	Linezolid	Piperacilina-tazobactam	NO
10020008	Amicacina	Meropenem	Vancomicina		SÍ
10030007	Ceftriaxona	Vancomicina			NO
09030003	Levofloxacino				NO
09040006	Piperacilina-tazobactam	Vancomicina			NO
10090004	Piperacilina-tazobactam				NO
09070008	Meropenem				NO
08110001	Imipenem	Linezolid			NO
09030007	Cefotaxima	Cefepime	Vancomicina		NO
09010007	Amicacina	Piperacilina-tazobactam	Vancomicina		NO
09050002	Imipenem	Vancomicina			NO
09070001	Linezolid	Amicacina	Meropenem		NO
10060009	Meropenem	Amicacina	Vancomicina		SÍ
09080004	Imipenem	Linezolid			SÍ
09080001	Piperacilina-tazobactam				NO
10020003	Imipenem				SÍ
10100003	Amicacina	Meropenem	Teicoplanina		NO
10080002	Amicacina	Meropenem	Vancomicina		NO
10090002	Levofloxacino				NO
10090003	Levofloxacino	Teicoplanina			NO
10100005	Ceftazidima	Vancomicina			NO
10100007	Meropenem	Teicoplanina			NO
10100009	Meropenem	Tobramicina	Vancomicina		NO



Tabla 15. Tratamientos antibióticos empíricos prescritos en 15 de los 19 pacientes de la COHORTE C. En ninguno de estos pacientes el tratamiento se fundamentó en las recomendaciones de los MRLs. En todos ellos se aisló, al menos, un microorganismo

Código de paciente	ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4
10020011	Vancomicina	Amicacina	Meropenem	
09040005	Amicacina	Cefotaxima	Metronidazol	
09020006	Imipenem			
09060002	Vancomicina			
09050005	Ceftriaxona	Vancomicina		
09060009	Cefotaxima	Linezolid	Tobramicina	Metronidazol
10010009	Cefazolina			
09070006	Ceftriaxona			
08110013	Amicacina	Piperacilina-tazobactam	Claritromicina	Linezolid
09040007	Amoxicilina-clavulánico			
09040008	Cefalotina			
09060006	Ceftriaxona	Tobramicina		
09080002	Gentamicina	Amoxicilina-clavulánico		
10010013	Meropenem	Piperacilina-tazobactam	Tobramicina	Vancomicina
10020005	Vancomicina	Meropenem	Amicacina	



Resultados

Tabla 16. Tratamientos antibióticos empíricos prescritos en 32 de los 60 pacientes de la COHORTE D. En ninguno de estos pacientes el tratamiento se fundamentó en las recomendaciones de los MRLs. En todos ellos se aisló, al menos, un microorganismo

Código de paciente	ATB 1	ATB 2	ATB 3
10010005	Vancomicina	Amicacina	Cefotaxima
08110014	Amoxicilina-clavulánico	Ceftriaxona	Metronidazol
10020010	Clindamicina	Amoxicilina-clavulánico	Levofloxacino
10100006	Amoxicilina-clavulánico		
09070005	Amoxicilina-clavulánico		
10010010	Vancomicina	Cefotaxima	Tobramicina
09110007	Amicacina	Cefotaxima	Vancomicina
09100005	Amoxicilina-clavulánico	Tobramicina	
09090003	Cefotaxima	Vancomicina	
10010006	Amoxicilina-clavulánico		
09110001	Meropenem	Amicacina	Vancomicina
09080007	Imipenem	Vancomicina	
08110006	Amoxicilina-clavulánico		
09060001	Amoxicilina-clavulánico		
10060004	Levofloxacino	Ceftazidima	
09060003	Amoxicilina-clavulánico		
10010001	Amicacina	Meropenem	Vancomicina
10030004	Amoxicilina-clavulánico		
09020003	Amoxicilina-clavulánico		
09050007	Amoxicilina-clavulánico		
09010012	Imipenem	Ceftazidima	Amicacina
09010013	Amoxicilina-clavulánico		
09030011	Amoxicilina-clavulánico		
09020005	Imipenem		
09100004	Amoxicilina-clavulánico		
09040002	Amoxicilina-clavulánico		
09040004	Amoxicilina-clavulánico		
09070011	Amoxicilina-clavulánico		
09100002	Vancomicina	Cloxacilina	Ceftazidima
10010015	Meropenem	Amoxicilina-clavulánico	
10020002	Vancomicina	Imipenem	
09060004	Amoxicilina-clavulánico		

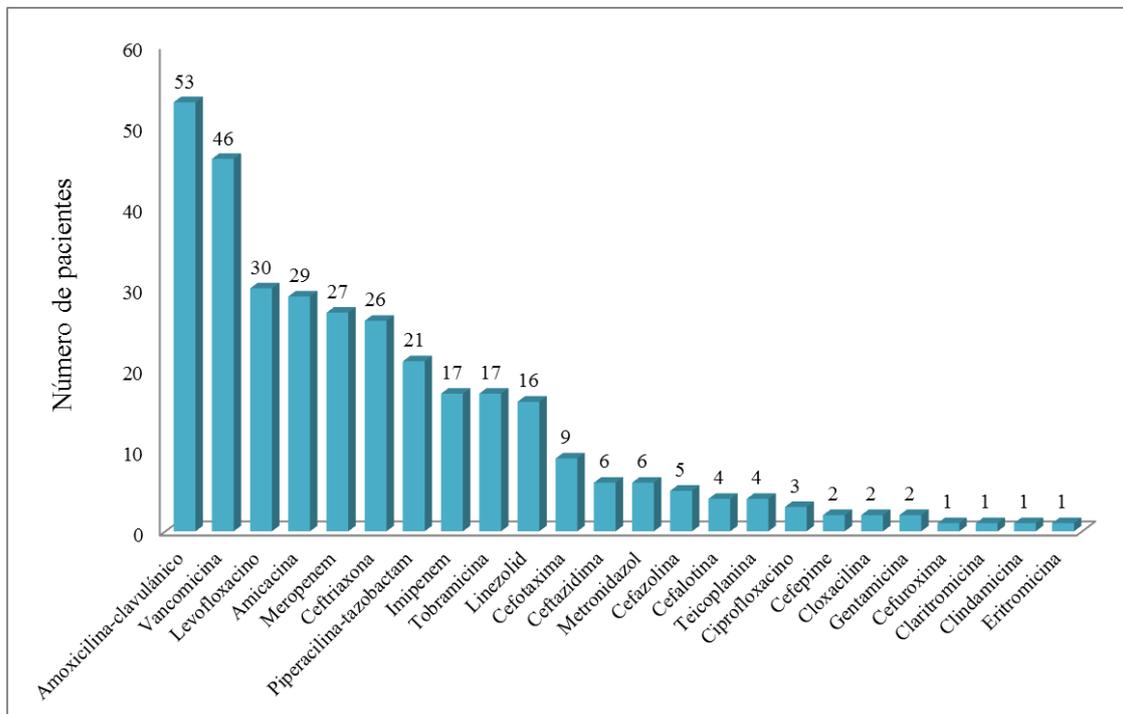


Tabla 17. Tratamientos antibióticos empíricos prescritos en los 8 pacientes de la COHORTE F. En todos estos pacientes el tratamiento se fundamentó en las recomendaciones de los MRLs. En todos ellos se aisló, al menos, un microorganismo

Código de paciente	ATB 1	ATB 2	ATB 3
08110005	Amicacina	Linezolid	Meropenem
09070003	Piperacilina-tazobactam		
09030009	Amicacina	Vancomicina	
09030006	Amicacina	Eritromicina	Piperacilina-tazobactam
09100009	Tobramicina	Cefazolina	
09030008	Cefalotina		
08110009	Piperacilina-tazobactam		
09050003	Piperacilina-tazobactam	Vancomicina	

Los antibióticos más empleados fueron amoxicilina-clavulánico (prescrito en 53 pacientes) y vancomicina (en 46). En la figura 19 se muestra el número de pacientes en los que se prescribió cada antibiótico, independientemente de que fuese una prescripción por criterio exclusivamente clínico, o siguiendo las recomendaciones de los MRLs.

Figura 19. Frecuencia de prescripción de cada uno de los antibióticos empíricos

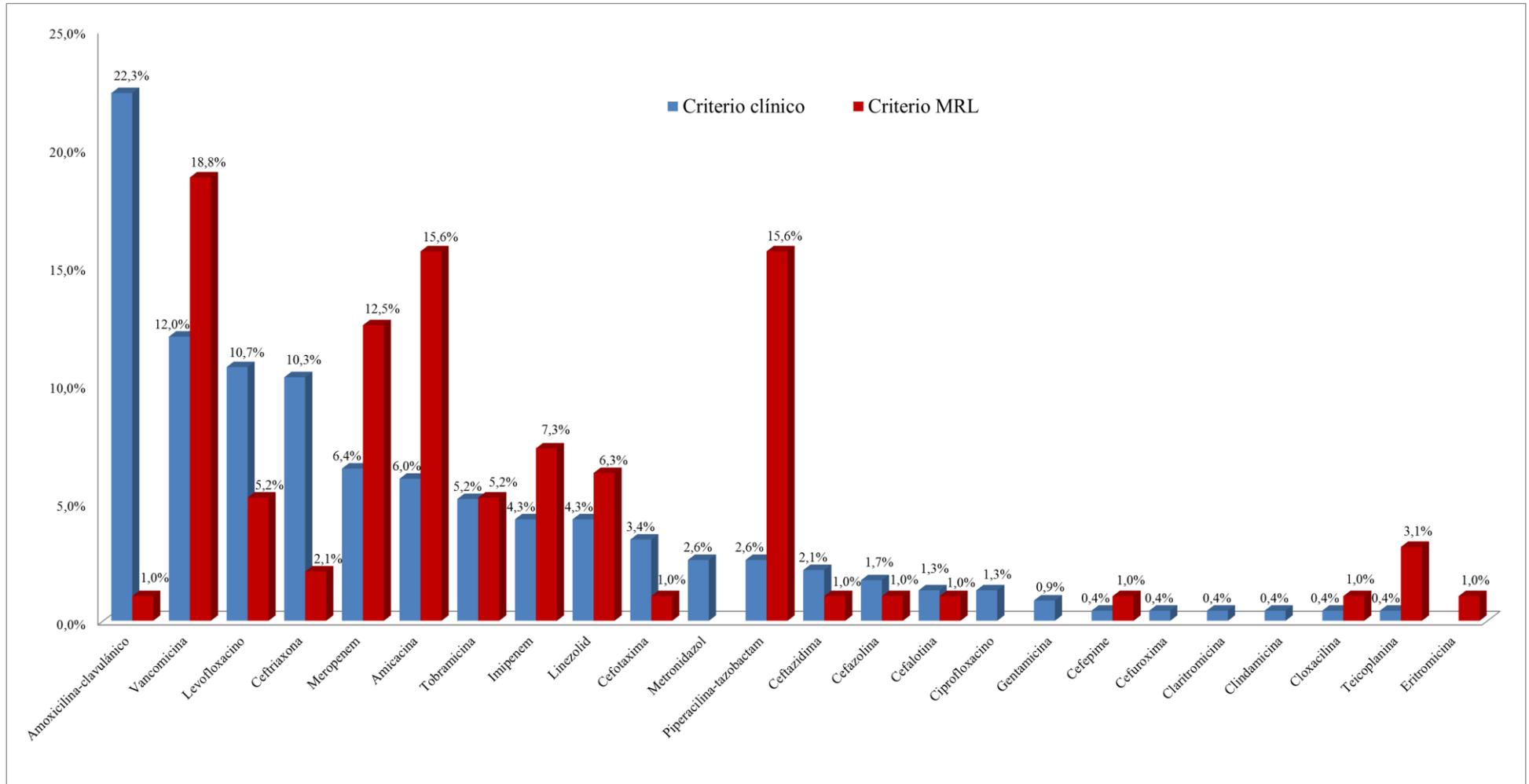


En la figura 20 se observa la frecuencia de prescripción de los antibióticos empíricos según se siguiera un criterio clínico o basado en los MRLs.



Resultados

Figura 20. Porcentaje de prescripción de cada antibiótico empírico según el criterio empleado: criterio clínico vs. criterio MRL





Como se puede observar en la figura 20, cuando las prescripciones se basaron en los MRLs, se prescribieron, más frecuentemente, antibióticos como vancomicina, piperacilina-tazobactam, ampicilina, carbapenémicos (meropenem e imipenem) o linezolid, que cuando el criterio fue exclusivamente facultativo. Sin embargo, otros antibióticos como amoxicilina-clavulánico, levofloxacino o ceftriaxona se prescribieron con mucha mayor frecuencia (especialmente el primero de ellos) cuando el criterio fue clínico.

Por otro lado, en 76 pacientes (43,9%) se prescribió, como tratamiento empírico, un único antibiótico (en 43 de estos pacientes este antibiótico fue amoxicilina-clavulánico, lo que representa el 56,6% de pacientes con monoterapia), en 47 (27,2%) se prescribieron 2 antibióticos, en 41 (23,7%) se prescribieron 3 antibióticos y en 9 (5,2%) se prescribieron 4 antibióticos. La distribución de estas agrupaciones terapéuticas según la cohorte de inclusión de los pacientes se muestra en la tabla 18.

Tabla 18. Distribución, por cohortes, del número y porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico empírico, según el número de antibióticos prescritos

Número de antibióticos	COHORTE					Total (%)
	A	B	C	D	F	
1	44 (53,6%)	6 (16,7%)	6 (40,0%)	17 (53,1%)	3 (37,5%)	76 (43,9%)
2	19 (23,2%)	16 (44,4%)	3 (20,0%)	6 (18,8%)	3 (37,5%)	47 (27,2%)
3	14 (17,1%)	13 (36,1%)	3 (20,0%)	9 (28,1%)	2 (25,0%)	41 (23,7%)
4	5 (6,1%)	1 (2,8%)	3 (20,0%)	0	0	9 (5,2%)

Si analizamos estos resultados en función del criterio de selección de los tratamientos (tabla 19) podemos observar que, en las prescripciones por criterio clínico predominó la monoterapia (más del 50% de estos pacientes) siendo amoxicilina-clavulánico el antibiótico prescrito en el 64,2% de las ocasiones.

Tabla 19. Distribución, según el criterio de prescripción, del número y porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico empírico según el número de antibióticos prescritos

Número de antibióticos	COHORTE		Total (%)
	Criterio clínico A + C + D	Criterio MRL B + F	
1	67 (51,8%)	9 (20,5%)	76 (43,9%)
2	28 (21,7%)	19 (43,2%)	47 (27,2%)
3	26 (20,2%)	15 (34,1%)	41 (23,7%)
4	8 (6,2%)	1 (2,3%)	9 (5,2%)



4.4. VALORACIÓN GLOBAL DEL ACIERTO EN LA PRESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS EMPÍRICOS

Como se ha definido previamente, para evaluar los aciertos en la prescripción de los tratamientos antibióticos empíricos, se comparó, de forma individualizada, cada uno de los antibióticos prescritos en los 92 pacientes con tratamiento empírico y en los que se aisló algún microorganismo, con el antibiograma de cada uno de estos. Se excluyeron microorganismos repetidos, es decir, con la misma identificación y antibiograma, tanto si se obtuvieron de la misma muestra, como si se aislaron en muestras diferentes.

Se consideró “acierto” a cada ocasión en la que el antibiótico utilizado empíricamente fue activo frente a cada uno de los microorganismos aislados en el paciente. De esta forma, cada antibiótico pudo ser activo frente a 0 de los microorganismos aislados, frente a 1, a 2, etc., siendo el valor máximo de acierto cuando el antibiótico fue activo frente a todos los microorganismos aislados en el paciente.

En las tablas 20 a 24 se muestra, para cada uno de los 92 pacientes, distribuidos según la cohorte de inclusión, los siguientes parámetros:

- Primera columna: código del paciente
- Segunda columna: número de microorganismos diferentes aislados en distintas muestras
- Tercera columna: número de antibióticos prescritos como tratamiento empírico
- Cuarta a séptima columna: número de microorganismos aislados en cada paciente frente a los que fue activo cada antibiótico, desde ATB 1 a ATB 4 (siguiendo el mismo orden de descripción de los antibióticos empíricos en las tablas 13 a 17)
- Octava columna: suma total de aciertos en la prescripción
- Novena columna: porcentaje de acierto, es decir, proporción de microorganismos sensibles al total de los antibióticos prescritos, en relación al total de microorganismos aislados en cada paciente



Tabla 20. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los 30 pacientes de la COHORTE A en los que se aisló algún microorganismo

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Nº de antibióticos prescritos	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09050006	1	1	0	-	-	-	0	0%
09120006	1	2	0	0	-	-	0	0%
09120004	1	3	1	0	0	-	1	100%
10060001	1	4	1	0	0	0	1	100%
09010009	1	3	0	0	0	-	0	0%
09030004	1	1	0	-	-	-	0	0%
09070002	1	2	1	1	-	-	2	100%
09090002	1	1	1	-	-	-	1	100%
09110008	1	2	1	0	-	-	1	100%
10010003	1	1	0	-	-	-	0	0%
10020014	2	4	1	1	1	0	3	50%
09090007	1	3	1	1	1	-	3	100%
10060005	1	1	0	-	-	-	0	0%
10060006	2	1	0	-	-	-	0	0%
09080005	1	1	0	-	-	-	0	0%
09090004	1	2	1	0	-	-	1	100%
09110003	1	1	0	-	-	-	0	0%
09040009	1	1	0	-	-	-	0	0%
10040006	1	3	1	0	0	-	1	100%
10090006	4	1	2	-	-	-	2	50%
09100010	1	2	1	1	-	-	2	100%
09020007	2	1	2	-	-	-	2	100%
09040001	1	1	0	-	-	-	0	0%
09050004	1	1	0	-	-	-	0	0%
09060005	1	1	0	-	-	-	0	0%
09090005	1	3	1	0	0	-	1	100%
10020007	3	3	1	0	0	-	1	33,3%
10050002	2	1	1	-	-	-	1	50%
10050004	1	1	1	-	-	-	1	100%
10060010	1	2	0	0	-	-	0	0%

Los tratamientos empíricos empleados en los pacientes de la cohorte A fueron activos frente a todos los microorganismos aislados en 12 de los 30 pacientes (40,0%), no fueron activos frente a ninguno de los microorganismos en 14 pacientes (46,7%) y se obtuvieron coberturas parciales en los 4 pacientes restantes (13,3%), como se muestra en la figura 21.



Resultados

Tabla 21. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los 7 pacientes de la COHORTE B en los que se aisló algún microorganismo

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Nº de antibióticos prescritos	Aciertos con ATB1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09020001	2	3	1	1	1	-	3	100%
09010011	1	3	1	1	0	-	2	100%
09010001	1	3	1	0	0	-	1	100%
10020008	1	3	0	0	0	-	0	0%
10060009	2	3	2	2	0	-	4	100%
09080004	1	2	1	0	-	-	1	100%
10020003	1	1	1	-	-	-	1	100%

Los tratamientos empíricos empleados en los pacientes de la cohorte B fueron activos frente a todos los microorganismos aislados en 6 de los 7 pacientes (85,7%), y no fueron activos frente a ninguno de los microorganismos en 1 paciente (14,3%), como se muestra en la figura 21.



Tabla 22. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los 15 pacientes de la COHORTE C en los que se aisló algún microorganismo

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Nº de antibióticos prescritos	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
10020011	1	3	1	1	1	-	3	100%
09040005	1	3	1	1	0	-	2	100%
09020006	2	1	0	-	-	-	0	0%
09060002	1	1	0	-	-	-	0	0%
09050005	1	2	0	0	-	-	0	0%
09060009	3	4	0	0	0	0	0	0%
10010009	1	1	0	-	-	-	0	0%
09070006	1	1	0	-	-	-	0	0%
08110013	1	4	1	0	0	0	1	100%
09040007	2	1	1	-	-	-	1	50%
09040008	2	1	0	-	-	-	0	0%
09060006	1	2	0	0	-	-	0	0%
09080002	1	2	1	0	-	-	1	100%
10010013	1	4	0	0	0	0	0	0%
10020005	3	3	2	2	1	-	5	100%

Los tratamientos empíricos empleados en los pacientes de la cohorte C fueron activos frente a todos los microorganismos aislados en 5 de los 15 pacientes (33,3%), no fueron activos frente a ninguno de los microorganismos en 9 pacientes (60,0%) y se obtuvieron coberturas parciales en 1 paciente (6,7%), como se muestra en la figura 21.



Resultados

Tabla 23. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los 32 pacientes de la COHORTE D en los que se aisló algún microorganismo

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Nº de antibióticos prescritos	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09060004	2	1	1	-	-	-	1	50%
10010005	2	3	1	1	0	-	2	100%
08110014	1	3	1	1	0	-	2	100%
10020010	2	3	1	0	0	-	1	50%
10100006	1	1	0	-	-	-	0	0%
09070005	2	1	1	-	-	-	1	50%
10010010	1	3	1	1	1	-	3	100%
09110007	1	3	1	1	0	-	2	100%
09100005	1	2	1	1	-	-	2	100%
09090003	2	2	1	0	-	-	1	50%
10010006	2	1	0	-	-	-	0	0%
09110001	2	3	1	1	0	-	2	50%
09080007	4	2	4	1	-	-	5	100%
08110006	2	1	0	-	-	-	0	0%
09060001	2	1	0	-	-	-	0	0%
10060004	1	2	1	1	-	-	2	100%
09060003	1	1	0	-	-	-	0	0%
10010001	3	3	3	2	0	-	5	100%
10030004	1	1	1	-	-	-	1	100%
09020003	1	1	0	-	-	-	0	0%
09050007	2	1	0	-	-	-	0	0%
09010012	3	3	3	2	2	-	7	100%
09010013	1	1	0	-	-	-	0	0%
09030011	2	1	1	-	-	-	1	50%
09020005	3	1	2	-	-	-	2	66,7%
09100004	1	1	0	-	-	-	0	0%
09040002	2	1	1	-	-	-	1	50%
09040004	2	1	1	-	-	-	1	50%
09070011	2	1	1	-	-	-	1	50%
09100002	2	3	1	1	1	-	3	100%
10010015	3	2	2	2	-	-	4	66,7%
10020002	4	2	3	2	-	-	5	75%

Los tratamientos empíricos empleados en los pacientes de la cohorte D fueron activos frente a todos los microorganismos aislados en 11 de los 32 pacientes (34,4%), no fueron activos frente a ninguno de los microorganismos en 9 pacientes (28,1%) y se obtuvieron coberturas parciales en los 12 pacientes restantes (37,5%), como se muestra en la figura 21.

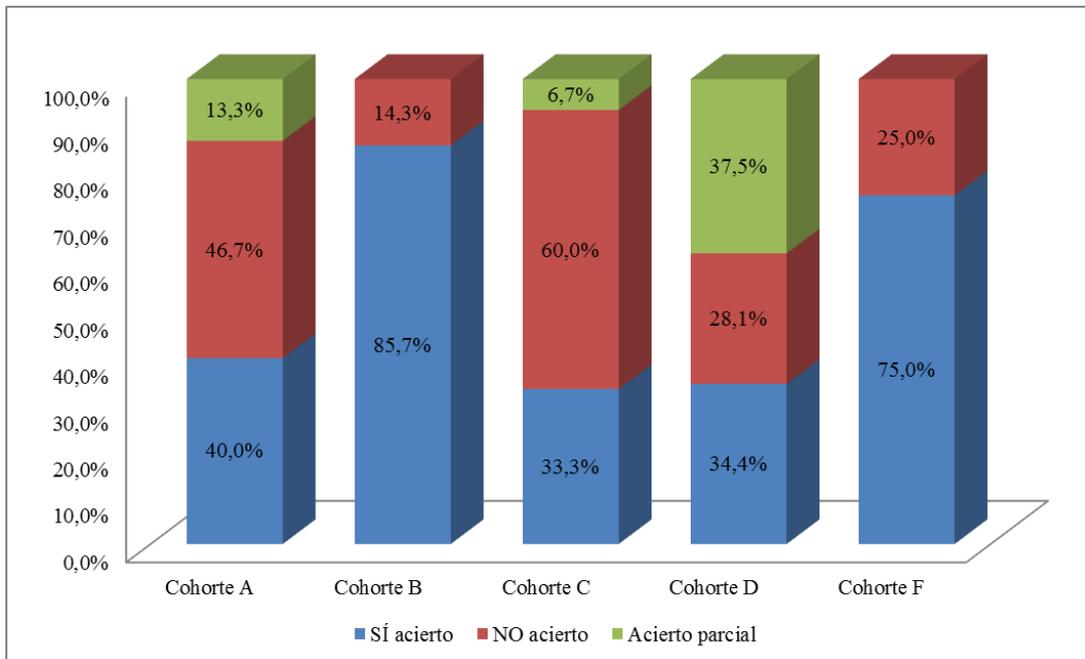


Tabla 24. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los 8 pacientes de la COHORTE F en los que se aisló algún microorganismo

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Nº de antibióticos prescritos	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
08110005	2	3	2	2	1	-	5	100%
09070003	1	1	0	-	-	-	0	0%
09030009	1	2	1	0	-	-	1	100%
09030006	2	3	2	1	1	-	4	100%
09100009	1	2	1	1	-	-	2	100%
09030008	1	1	0	-	-	-	0	0%
08110009	3	1	3	-	-	-	3	100%
09050003	1	2	1	0	-	-	1	100%

Los tratamientos empíricos empleados en los pacientes de la cohorte F fueron activos frente a todos los microorganismos aislados en 6 de los 8 pacientes (75%), y no fueron activos frente a ninguno de los microorganismos en 2 pacientes (25%), como se muestra en la figura 21.

Figura 21. Distribución de los porcentajes de aciertos en los tratamientos antibióticos empíricos en las diferentes cohortes



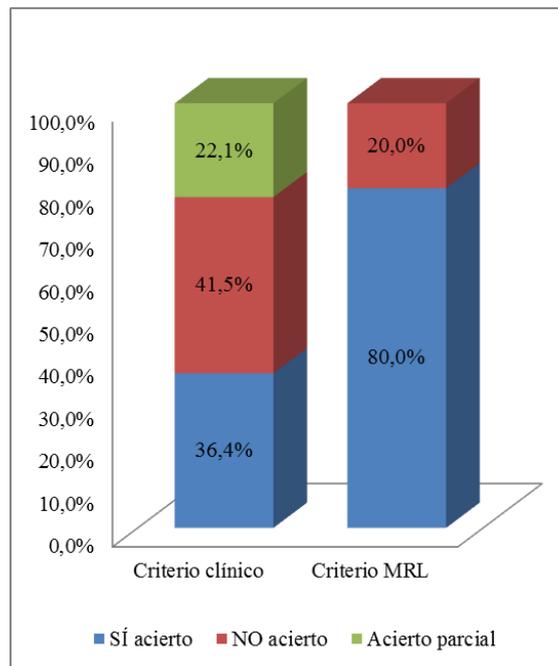
SÍ acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados fueron activos frente a todos los microorganismos aislados
NO acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados no fueron activos frente a ninguno de los microorganismos aislados
Acierto parcial: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados sólo fueron activos frente a algunos de los microorganismos aislados



Resultados

Comparando los pacientes en los que el tratamiento empírico se prescribió siguiendo un criterio exclusivamente clínico (cohortes A, C y D), frente a aquellos en los que se siguieron las recomendaciones de los MRLs (cohortes B y F), los resultados son los que muestra la figura 22.

Figura 22. Distribución de los porcentajes de aciertos en los tratamientos antibióticos empíricos según se prescribiesen siguiendo un criterio exclusivamente facultativo o siguiendo las recomendaciones de los MRLs



SÍ acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados fueron activos frente a todos los microorganismos aislados

NO acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados no fueron activos frente a ninguno de los microorganismos aislados

Acierto parcial: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados sólo fueron activos frente a algunos de los microorganismos aislados

La distribución de los porcentajes de aciertos en los tratamientos antibióticos empíricos, fue significativamente diferente ($p=0,005$) según se prescribiesen siguiendo un criterio exclusivamente facultativo o las recomendaciones de los MRLs. Se puede apreciar claramente, que el acierto, cuando se usaron estas últimas, superó en más de 40 puntos porcentuales a los aciertos cuando el tratamiento antibiótico empírico se prescribió según criterios exclusivamente clínicos.



4.5. VALORACIÓN DEL ACIERTO EN LA PRESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS EMPÍRICOS SEGÚN EL TIPO DE MICROORGANISMO AISLADO

En las tablas 25 a 29 se muestra el análisis de los aciertos en los tratamientos antibióticos empíricos prescritos, distribuidos por cohortes, y diferenciando los bacilos gramnegativos (tablas “a”) de los cocos grampositivos (tablas “b”) aislados en cada paciente. Se excluyeron microorganismos repetidos, es decir, con la misma identificación y antibiograma, tanto si se obtuvieron de la misma muestra, como si se aislaron en muestras diferentes, así como las levaduras, frente a las que los tratamientos antibióticos no presentan actividad.

Tabla 25a. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE A en los que se aisló algún bacilo gramnegativo

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09050006	1	0	-	-	0	0%
10060001	1	1	0	0	1	100%
09010009	1	0	0	0	0	0%
09070002	1	1	1	-	2	100%
10020014	2	1	1	1	3	50%
10060005	1	0	-	-	0	0%
09040009	1	0	-	-	0	0%
10040006	1	1	0	0	1	100%
10090006	2	2	-	-	2	100%
09020007	1	1	-	-	1	100%
09090005	1	1	0	0	1	100%
10020007	1	0	0	0	0	0%
10050002	1	1	-	-	1	100%
10050004	1	1	-	-	1	100%

Los tratamientos empíricos empleados en los pacientes de la cohorte A fueron activos frente a todos los bacilos gramnegativos aislados en el 57,1% de los pacientes, no presentaron actividad frente a ninguno de los bacilos en el 35,8%, y se obtuvo cobertura parcial en 1 paciente (7,1%). Estos resultados se pueden observar en la figura 23.



Resultados

Tabla 25b. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE A en los que se aisló algún coco grampositivo

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09120004	1	1	0	0	1	100%
09030004	1	0	-	-	0	0%
09090002	1	1	-	-	1	100%
09110008	1	1	0	-	1	100%
10010003	1	0	-	-	0	0%
09090007	1	1	1	1	3	100%
10060006	1	0	-	-	0	0%
09080005	1	0	-	-	0	0%
09090004	1	1	0	-	1	100%
09110003	1	0	-	-	0	0%
10090006	1	0	-	-	0	0%
09100010	1	1	1	-	2	100%
09020007	1	1	-	-	1	100%
09040001	1	0	-	-	1	0%
09050004	1	0	-	-	0	0%
10020007	1	1	0	0	1	100%
10050002	1	0	-	-	0	0%
10060010	1	0	0	-	0	0%

Los tratamientos empíricos empleados en los pacientes de la cohorte A fueron activos frente a todos los cocos grampositivos aislados en el 44,4% de los pacientes, y no presentaron actividad frente a ninguno de los cocos en el 55,6% restante. Estos resultados se pueden observar en la figura 23.

Tabla 26a. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE B en los que se aisló algún bacilo gramnegativo

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09020001	1	1	1	0	2	100%
09010011	1	1	1	0	2	100%
10060009	2	2	2	0	4	100%
09080004	1	1	0	-	1	100%
10020003	1	1	-	-	1	100%

Los tratamientos empíricos empleados en los pacientes de la cohorte B fueron activos frente a todos los bacilos gramnegativos aislados en el 100% de los pacientes (figura 23).



Tabla 26b. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE B en los que se aisló algún coco grampositivo

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09020001	1	1	0	0	1	100%
09010001	1	2	0	0	2	100%

De la misma forma, los tratamientos empíricos empleados en los pacientes de la cohorte B fueron activos frente a todos los cocos grampositivos aislados en el 100% de los pacientes (figura 23).

Tabla 27a. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE C en los que se aisló algún bacilo gramnegativo

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09040005	1	1	1	0	-	2	100%
09060002	1	0	-	-	-	0	0%
09050005	1	0	0	-	-	0	0%
09060009	3	0	0	0	0	0	0%
10010009	1	0	-	-	-	0	0%
08110013	1	1	0	0	0	1	100%
09040007	1	1	-	-	-	1	100%
09040008	1	0	-	-	-	0	0%
09060006	1	0	0	-	-	0	0%
10010013	1	0	0	0	0	0	0%
10020005	2	2	1	0	-	3	100%

Los tratamientos empíricos empleados en los pacientes de la cohorte C fueron activos frente a todos los bacilos gramnegativos aislados en el 36,4% de los pacientes, y no presentaron actividad frente a ninguno de los bacilos en el 63,6%. Estos resultados se pueden observar en la figura 23.



Resultados

Tabla 27b. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE C en los que se aisló algún coco grampositivo

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
10020011	1	1	1	1	-	3	100%
09020006	1	0	-	-	-	0	0%
09070006	1	0	-	-	-	0	0%
09040007	1	0	-	-	-	0	0%
09040008	1	0	-	-	-	0	0%
09080002	1	1	0	-	-	1	100%
10020005	1	1	1	0	-	2	100%

Los tratamientos empíricos empleados en los pacientes de la cohorte C fueron activos frente a todos los cocos grampositivos aislados en el 42,9% de los pacientes, y no presentaron actividad frente a ninguno de los cocos en el 57,1% de pacientes restantes. Estos resultados se pueden observar en la figura 23.



Tabla 28a. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE D en los que se aisló algún bacilo gramnegativo

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09060004	1	0	-	-	-	0	0%
10010005	1	1	0	0	-	1	100%
10100006	1	0	-	-	-	0	0%
09070005	2	1	-	-	-	1	50%
09110007	1	1	1	0	-	2	100%
09090003	2	1	0	-	-	1	50%
10010006	1	0	-	-	-	0	0%
09110001	1	1	1	0	-	2	100%
09080007	3	3	0	-	-	3	100%
08110006	1	0	-	-	-	0	0%
09060001	1	0	-	-	-	0	0%
10060004	1	1	1	-	-	2	100%
09060003	1	0	-	-	-	0	0%
10010001	2	2	1	0	-	3	100%
09020003	1	0	-	-	-	0	0%
09050007	2	0	-	-	-	0	0%
09010012	2	2	2	2	-	6	100%
09030011	1	1	-	-	-	1	100%
09020005	2	1	-	-	-	1	50%
09100004	1	0	-	-	-	0	0%
09040002	1	0	-	-	-	0	0%
09040004	1	0	-	-	-	0	0%
09070011	2	1	-	-	-	1	50%
09100002	1	1	0	0	-	1	100%
10010015	2	1	1	-	-	2	50%
10020002	2	1	0	-	-	1	50%

Los tratamientos empíricos empleados en los pacientes de la cohorte D fueron activos frente a todos los bacilos gramnegativos aislados en el 34,6% de los pacientes, no presentaron actividad frente a ninguno de los bacilos en el 42,3%, y se obtuvieron coberturas parciales en 6 pacientes (23,1%). Estos resultados se pueden observar en la figura 23.



Resultados

Tabla 28b. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE D en los que se aisló algún coco grampositivo

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09060004	1	1	-	-	-	1	100%
10010005	1	1	1	0	-	2	100%
08110014	1	1	1	0	-	2	100%
10020010	1	1	0	0	-	1	100%
10010010	1	1	1	1	-	3	100%
09100005	1	1	1	-	-	2	100%
10010006	1	0	-	-	-	0	0%
09080007	1	1	1	-	-	2	100%
08110006	1	0	-	-	-	0	0%
09060001	1	0	-	-	-	0	0%
10010001	1	1	1	0	-	2	100%
10030004	1	1	-	-	-	1	100%
09010012	1	1	0	0	-	1	100%
09010013	1	0	-	-	-	0	0%
09030011	1	0	-	-	-	0	0%
09020005	1	1	-	-	-	1	100%
09040002	1	1	-	-	-	1	100%
09040004	1	1	-	-	-	1	100%
09100002	1	1	1	1	-	3	100%
10010015	1	1	1	-	-	2	100%
10020002	2	2	2	-	-	4	100%

Los tratamientos empíricos empleados en los pacientes de la cohorte D fueron activos frente a todos los cocos grampositivos aislados en el 76,2% de los pacientes, y no presentaron actividad frente a ninguno de los cocos en el 23,8% de los pacientes restantes. Estos resultados se pueden observar en la figura 23.

Tabla 29a. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE F en los que se aisló algún bacilo gramnegativo

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
08110005	1	1	1	0	2	100%
09070003	1	0	-	-	0	0%
09030009	1	1	0	-	1	100%
09030006	1	1	1	0	2	100%
09100009	1	1	1	-	2	100%
09030008	1	0	-	-	0	0%
08110009	3	3	-	-	3	100%
09050003	1	1	0	-	1	100%



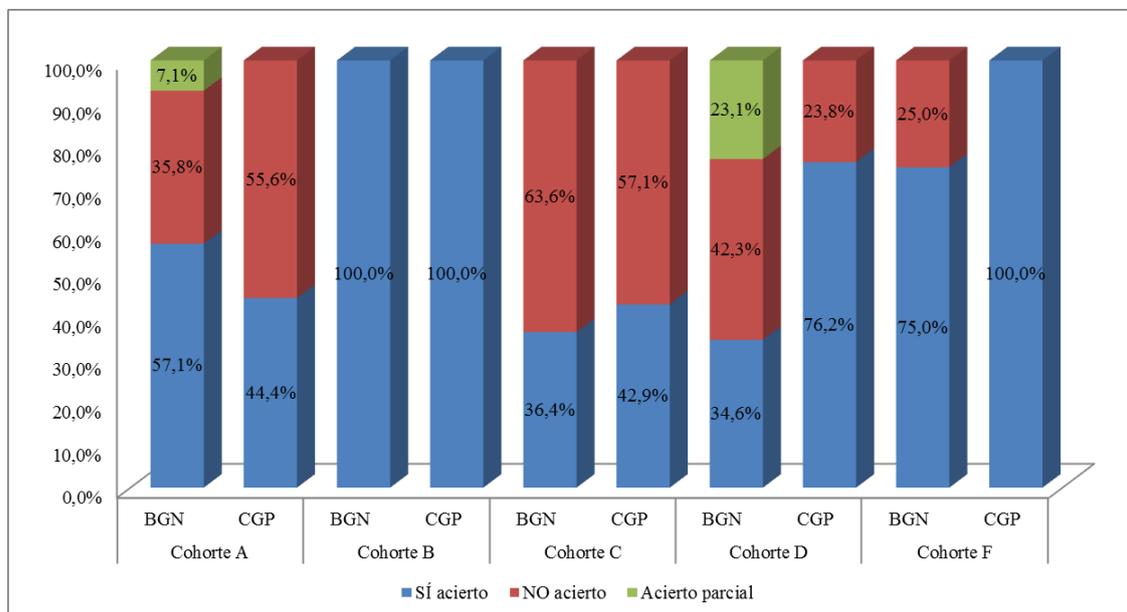
Por tanto, los tratamientos empíricos empleados en los pacientes de la cohorte F fueron activos frente a todos los bacilos gramnegativos aislados en el 75% de los pacientes, y no presentaron actividad frente a ninguno de los bacilos en el otro 25% (figura 23).

Tabla 29b. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE F en los que se aisló algún coco grampositivo

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
08110005	1	1	1	1	4	100%
09030006	1	1	1	0	2	100%

De la misma forma, los tratamientos empíricos empleados en los pacientes de la cohorte F fueron activos frente a todos los cocos grampositivos aislados en el 100% de los pacientes (figura 23).

Figura 23. Distribución de los porcentajes de aciertos en los tratamientos antibióticos empíricos en las diferentes cohortes, según el tipo de microorganismo aislado



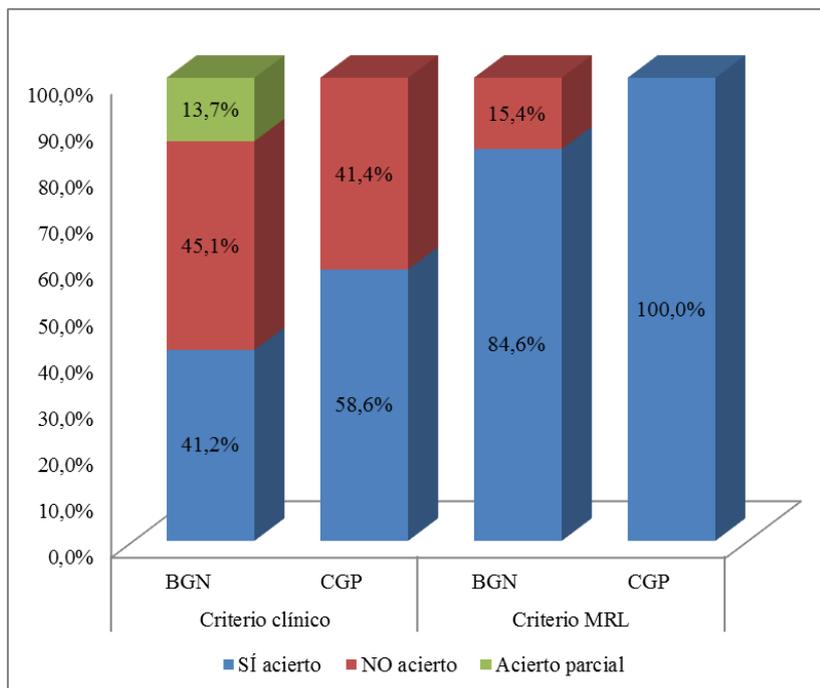
Sí acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados fueron activos frente a todos los microorganismos aislados
NO acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados no fueron activos frente a ninguno de los microorganismos aislados
Acierto parcial: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados sólo fueron activos frente a algunos de los microorganismos aislados



Resultados

Comparando los pacientes en los que el tratamiento empírico se prescribió siguiendo un criterio exclusivamente clínico (cohortes A, C y D), frente a aquellos en los que se siguieron las recomendaciones de los MRLs (cohortes B y F), los resultados son los que muestra la figura 24.

Figura 24. Distribución de los porcentajes de aciertos en los tratamientos antibióticos empíricos según se prescribiesen siguiendo un criterio exclusivamente facultativo o siguiendo las recomendaciones de los MRLs y atendiendo al tipo de microorganismo aislado



SÍ acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados fueron activos frente a todos los microorganismos aislados

NO acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados no fueron activos frente a ninguno de los microorganismos aislados

Acierto parcial: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados sólo fueron activos frente a algunos de los microorganismos aislados

La distribución de los porcentajes de aciertos en los tratamientos antibióticos empíricos empleados frente a los bacilos gramnegativos, fue significativamente diferente ($p=0,013$) según se prescribiesen siguiendo un criterio exclusivamente facultativo o las recomendaciones de los MRLs, obteniéndose mejores resultados cuando se siguieron estas últimas. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los porcentajes de aciertos en los tratamientos antibióticos empíricos empleados frente a los cocos grampositivos ($p=0,273$).



4.6. VALORACIÓN DEL ACIERTO EN LA PRESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS EMPÍRICOS SEGÚN EL TIPO DE PROCESO INFECCIOSO

En este caso, se evaluó el acierto en los tratamientos antibióticos empíricos según si el microorganismo se aisló en una muestra de origen respiratorio (esputo, lavado broncoalveolar, broncoaspirado o cepillado bronquial), en orina, o en sangre.

En las tablas 30 a 34 se muestra el análisis de los aciertos en los tratamientos antibióticos empíricos prescritos, distribuidos por cohortes, y diferenciando los microorganismos aislados en muestras respiratorias de vías bajas (tablas “a”), de los aislados en muestras de orina (tablas “b”) y de los aislados en sangre (tablas “c”), en cada paciente.

En la figura 25 se observa la distribución de los porcentajes de acierto, no acierto y acierto parcial, según cada tipo de muestra, en las diferentes cohortes de estudio.

Tabla 30a. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE A en los que se aisló algún microorganismo en muestras de origen respiratorio

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09050006	1	0	-	-	0	0%
09120006	1	0	0	-	0	0%
10060001	1	1	0	0	1	100%
09010009	1	0	0	0	0	0%
09070002	1	1	1	-	2	100%
10020014	2	1	1	1	3	50%
10060006	2	0	-	-	0	0%
09040009	1	0	-	-	0	0%
10090006	3	2	-	-	2	66,7%
09020007	2	2	-	-	2	100%
09060005	1	0	-	-	0	0%
10020007	2	1	0	0	1	50%
10050002	2	1	-	-	1	50%
10050004	1	1	-	-	1	100%



Resultados

Tabla 30b. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE A en los que se aisló algún microorganismo en muestras de orina

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09120006	1	0	0	-	0	0%
10060005	1	0	-	-	-	0%
10020007	1	0	0	0	0	0%

Tabla 30c. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE A en los que se aisló algún microorganismo en muestras de sangre

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09120004	1	1	0	0	1	100%
09030004	1	0	-	-	0	0%
09090002	1	1	-	-	1	100%
09110008	1	1	0	-	1	100%
10010003	1	0	-	-	0	0%
09090007	1	1	1	1	3	100%
09080005	1	0	-	-	0	0%
09090004	1	1	0	-	1	100%
09110003	1	0	-	-	0	0%
10040006	1	1	0	0	1	100%
10090006	1	0	-	-	0	0%
09100010	1	1	1	-	2	100%
09040001	1	0	-	-	0	0%
09050004	1	0	-	-	0	0%
09090005	1	1	0	0	1	100%
10060010	1	0	0	-	0	0%

Tabla 31a. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE B en los que se aisló algún microorganismo en muestras de origen respiratorio

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09020001	2	1	1	1	3	100%
09010011	1	1	1	0	2	100%
10060009	2	2	2	0	4	100%
09080004	1	1	0	-	1	100%
10020003	1	1	-	-	1	100%



Tabla 31c. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE B en los que se aisló algún microorganismo en muestras de sangre

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09010001	1	1	0	0	1	100%
10020008	1	0	0	0	0	0%

Tabla 32a. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE C en los que se aisló algún microorganismo en muestras de origen respiratorio

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
10020011	1	1	1	1	-	3	100%
09040005	1	1	1	0	-	2	100%
09060009	3	0	0	0	0	0	0%
09070006	1	0	-	-	-	0	0%
09040007	2	1	-	-	-	1	50%
09040008	2	0	-	-	-	0	0%
09060006	1	0	0	-	-	0	0%
09080002	1	1	0	-	-	1	100%
10010013	1	0	0	0	0	0	0%
10020005	2	2	1	0	-	3	100%

Tabla 32b. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE C en los que se aisló algún microorganismo en muestras de orina

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09020006	1	0	-	-	-	0	0%
09060002	1	0	-	-	-	0	0%
09040008	1	0	-	-	-	0	0%



Resultados

Tabla 32c. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE C en los que se aisló algún microorganismo en muestras de sangre

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09020006	1	0	-	-	-	1	0%
09050005	1	0	0	-	-	1	0%
10010009	1	0	-	-	-	0	0%
08110013	1	1	0	0	0	1	100%
10020005	1	1	1	0	-	2	100%

Tabla 33a. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE D en los que se aisló algún microorganismo en muestras de origen respiratorio

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09060004	2	1	-	-	-	1	50%
10010005	1	1	1	0	-	2	100%
08110014	1	1	1	0	-	2	100%
10020010	1	1	0	0	-	1	100%
09070005	1	1	-	-	-	1	100%
10010010	1	1	1	1	-	3	100%
09110007	1	1	1	0	-	2	100%
09100005	1	1	1	-	-	2	100%
09090003	2	1	0	-	-	1	50%
10010006	1	0	-	-	-	0	0%
09110001	1	1	1	0	-	2	100%
09080007	4	4	1	-	-	5	100%
08110006	1	0	-	-	-	0	0%
09060001	2	0	-	-	-	0	0%
10060004	1	1	1	-	-	2	100%
09060003	1	0	-	-	-	0	0%
10010001	2	2	1	0	-	3	100%
10030004	1	1	-	-	-	1	100%
09020003	1	0	-	-	-	0	0%
09050007	2	0	-	-	-	0	0%
09010012	2	2	1	1	-	4	100%
09010013	1	0	-	-	-	0	0%
09030011	2	1	-	-	-	1	50%
09020005	1	0	-	-	-	0	100%
09100004	1	0	-	-	-	0	0%
09040002	2	1	-	-	-	1	50%
09040004	2	1	-	-	-	1	50%
09070011	2	1	-	-	-	1	50%
09100002	2	1	1	1	-	3	100%
10010015	3	2	2	-	-	4	66,7%
10020002	2	1	1	-	-	2	50%



Tabla 33b. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE D en los que se aisló algún microorganismo en muestras de orina

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
10010005	1	1	0	0	-	1	100%
10020010	1	0	0	0	-	0	0%
09070005	1	0	-	-	-	0	0%
10010006	1	0	-	-	-	0	0%
09080007	1	1	0	-	-	1	100%
08110006	1	0	-	-	-	0	0%
09010012	1	1	1	1	-	3	100%
09020005	1	1	-	-	-	1	100%
10020002	1	1	0	-	-	1	100%

Tabla 33c. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE D en los que se aisló algún microorganismo en muestras de sangre

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
10020010	1	1	0	0	-	1	100%
10100006	1	0	-	-	-	0	0%
09110001	1	0	0	0	-	0	0%
09060001	1	0	-	-	-	0	0%
10010001	1	1	1	0	-	2	100%
09020005	1	1	-	-	-	1	100%
09070011	1	1	-	-	-	1	100%
10010015	1	1	1	-	-	2	100%
10020002	2	2	2	-	-	4	100%

Tabla 34a. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE F en los que se aisló algún microorganismo en muestras de origen respiratorio

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
08110005	2	2	2	1	5	100%
09070003	1	0	-	-	0	0%
09030009	1	1	0	-	1	100%
09030006	2	2	1	1	4	100%
09100009	1	1	1	-	2	100%
09030008	1	0	-	-	0	0%
08110009	3	3	-	-	3	100%
09050003	1	1	0	-	1	100%

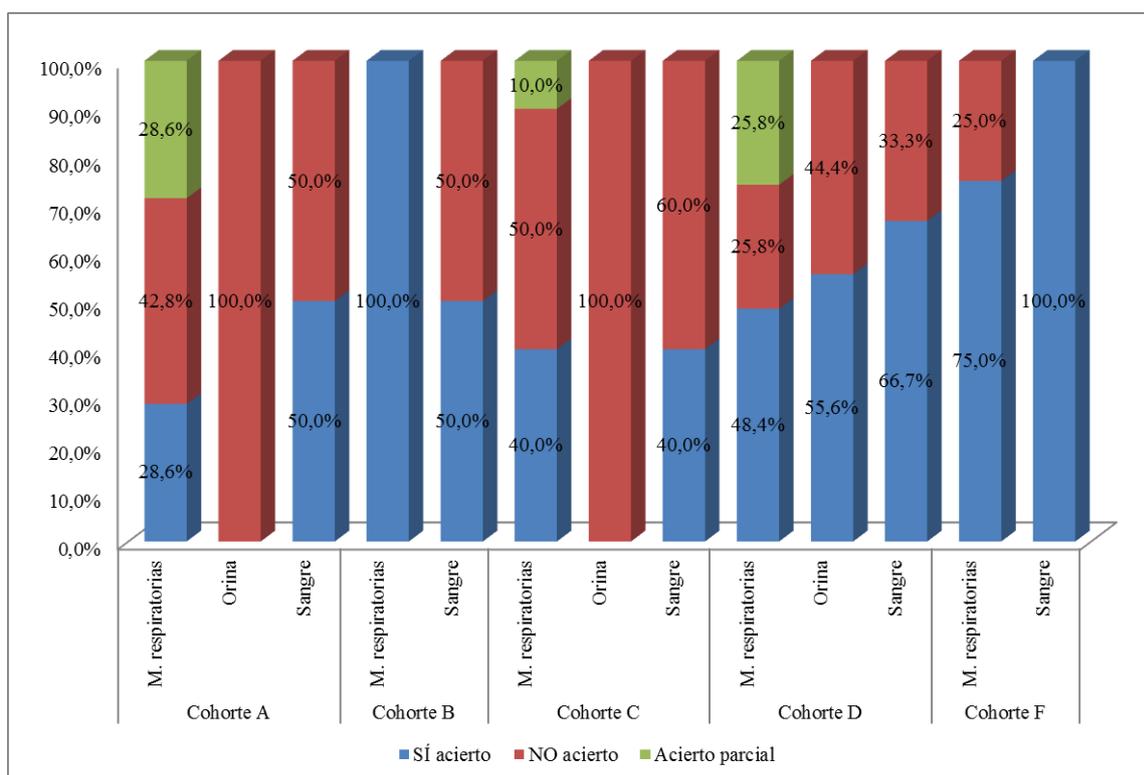


Resultados

Tabla 34c. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes de la COHORTE F en los que se aisló algún microorganismo en muestras de sangre

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
08110005	1	1	1	1	3	100%

Figura 25. Distribución de los porcentajes de aciertos en los tratamientos antibióticos empíricos, en las diferentes cohortes, según el tipo de muestra en la que se aislaron los microorganismos

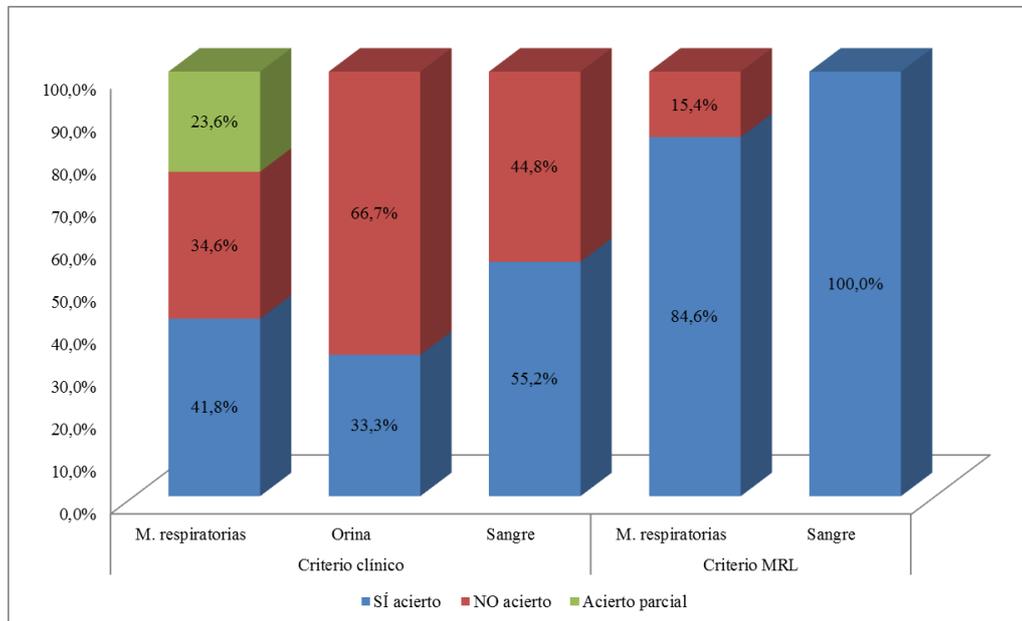


Sí acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados fueron activos frente a todos los microorganismos aislados
NO acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados no fueron activos frente a ninguno de los microorganismos aislados
Acierto parcial: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados sólo fueron activos frente a algunos de los microorganismos aislados

Comparando los pacientes en los que el tratamiento empírico se prescribió siguiendo un criterio exclusivamente clínico, frente a aquellos en los que se siguieron las recomendaciones de los MRLs, los resultados son los que muestra la figura 26.



Figura 26. Distribución de los porcentajes de aciertos en los tratamientos antibióticos empíricos según se prescribiesen siguiendo un criterio exclusivamente facultativo o siguiendo las recomendaciones de los MRLs y atendiendo al tipo de muestra en la que se aislaron los microorganismos



Sí acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados fueron activos frente a todos los microorganismos aislados
NO acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados no fueron activos frente a ninguno de los microorganismos aislados
Acierto parcial: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados sólo fueron activos frente a algunos de los microorganismos aislados

La distribución de los porcentajes de aciertos en los tratamientos antibióticos empíricos empleados frente a los microorganismos aislados en muestras respiratorias de vías bajas, fue significativamente diferente ($p=0,014$) según se prescribiesen siguiendo un criterio exclusivamente facultativo o las recomendaciones de los MRLs, obteniéndose mejores resultados cuando se siguieron estas últimas. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los porcentajes de aciertos en los tratamientos antibióticos empíricos empleados frente a los microorganismos aislados en sangre ($p=1,000$).



4.7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS A TRAVÉS DE IMPRTs

Tras la obtención de un cultivo positivo, se emitió un informe preliminar con la identificación presuntiva del microorganismo aislado y las recomendaciones terapéuticas basadas en el perfil de sensibilidad más probable, según la epidemiología local de la UCI y la patología infecciosa concreta, definidas a través de la GERB[®]. Este informe, denominado “Informe microbiológico preliminar con recomendación terapéutica” o IMPRT, incluyó los antibióticos con mayor porcentaje de actividad (siempre igual o superior al 75%) y con mejores características PK/PD. La elección del tratamiento antibiótico más idóneo siempre quedó sujeta al criterio del clínico, pudiendo éste ser coincidente o no con la opción terapéutica propuesta por el IMPRT.

De los 218 pacientes incluidos en el estudio, en 96 se emitió, al menos, un IMPRT, a partir del aislamiento de un microorganismo; sin embargo, no en todos los casos que hubo aislamiento se emitió el correspondiente informe y, además, en ocasiones, se identificó más de un microorganismo después de haber emitido un informe. Así, a partir de las 161 bacterias aisladas en estos 96 pacientes, se emitieron 139 IMPRTs con un total de 362 recomendaciones antibióticas.

La distribución de estos datos, por cohorte de inclusión de los pacientes, se muestra en la tabla 35.

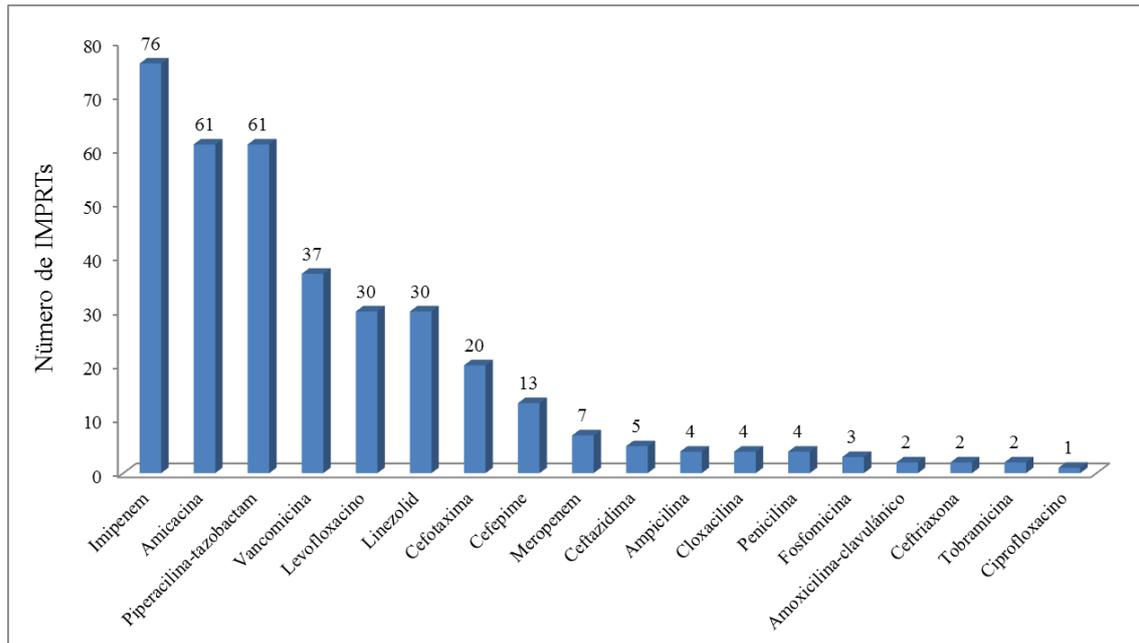
Tabla 35. Número de pacientes, número de bacterias aisladas, número de IMPRTs emitidos y número de antibióticos recomendados, según la cohorte de inclusión

Cohorte	Número de pacientes con IMPRT	Número de bacterias aisladas	Número de IMPRT emitidos	Número de antibióticos recomendados
A	4	5	5	12
B	3	4	4	9
C	23	26	23	58
D	56	110	93	243
E	2	3	2	6
F	8	13	12	34
TOTAL	96	161	139	362



En la figura 27 se observa, globalmente, el número de ocasiones en las que se recomendó cada antibiótico, apreciándose claramente, que imipenem, amicacina y piperacilina-tazobactam fueron los antibióticos más recomendados.

Figura 27. Frecuencia en la recomendación de cada uno de los antibióticos informados en los IMPRTs



Considerando los antibióticos recomendados en función de la identificación presuntiva de los microorganismos aislados, como se muestra en las figuras 28 y 29, los antibióticos más recomendados cuando se aisló un bacilo gramnegativo fueron imipenem, amicacina y piperacilina-tazobactam, mientras que cuando se aisló un coco grampositivo se recomendó vancomicina y linezolid, si estaban agrupados en racimos, o vancomicina y levofloxacino, si lo estaban en cadenas.



Resultados

Figura 28. Frecuencia en la recomendación de cada uno de los antibióticos informados en los IMPRTs cuando se aisló un bacilo gramnegativo

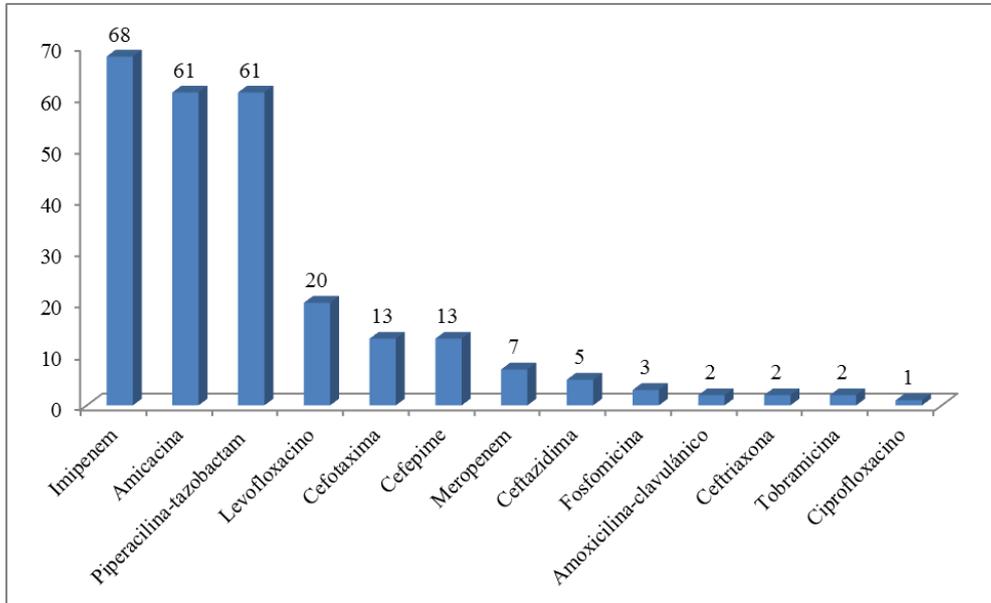
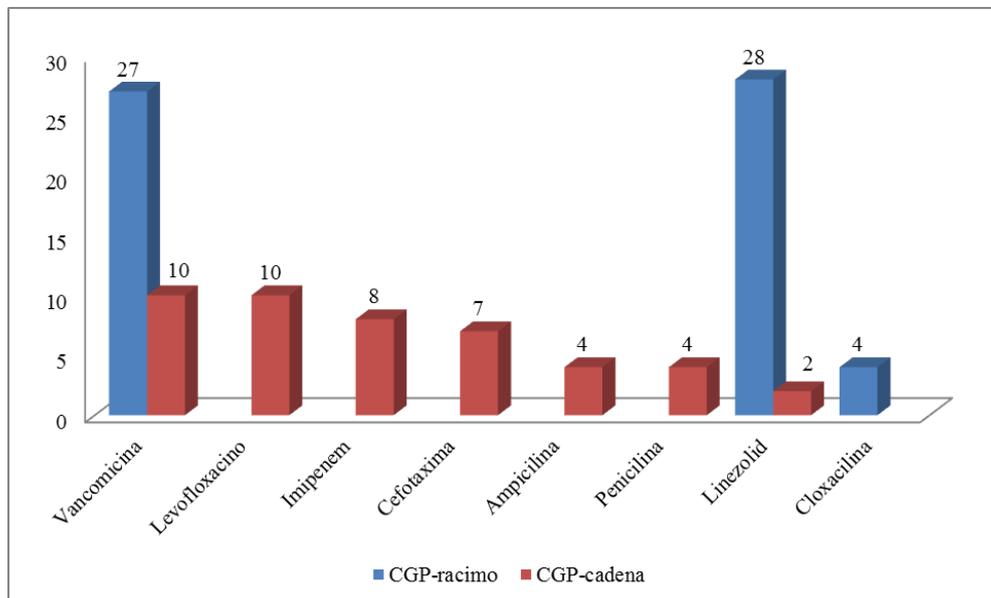


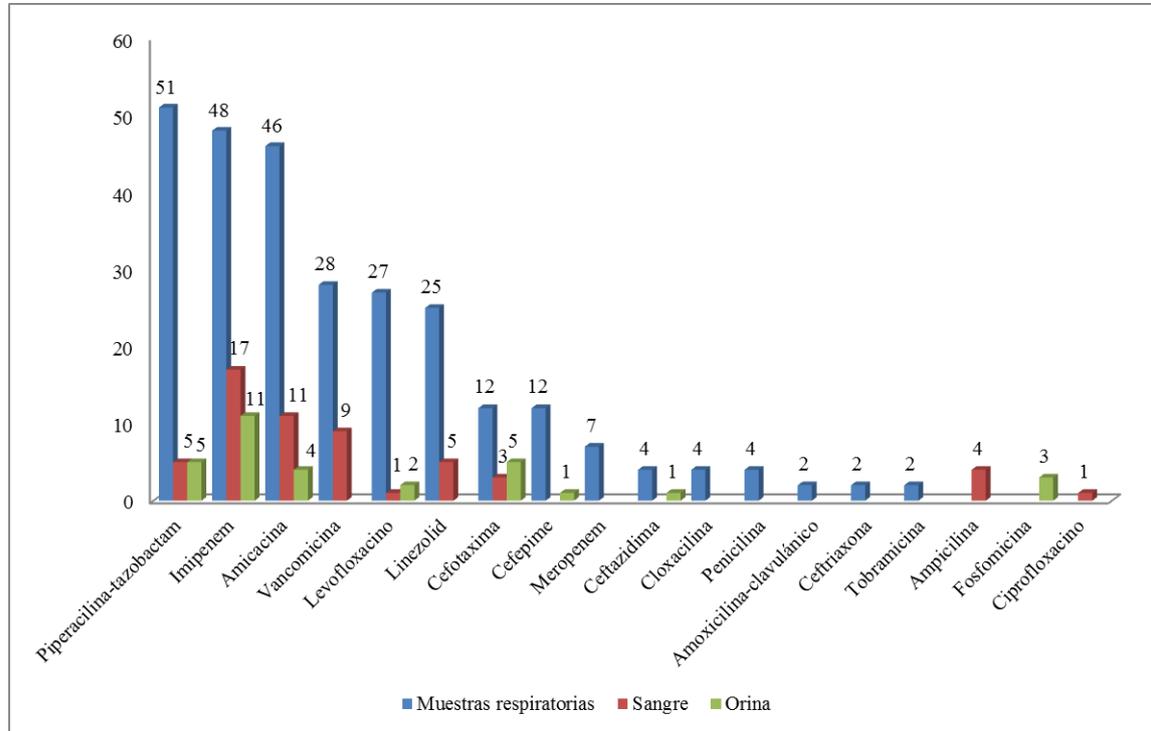
Figura 29. Frecuencia en la recomendación de cada uno de los antibióticos informados en los IMPRTs cuando se aisló un coco grampositivo, en racimo o en cadena



Por último, considerando los antibióticos recomendados en función del tipo de muestra en la que se aisló el microorganismo, la distribución de la frecuencia fue la que se observa en la figura 30.



Figura 30. Frecuencia en la recomendación de cada uno de los antibióticos informados en los IMPRTs según el tipo de muestra en la que se aisló el microorganismo





4.8. VALORACIÓN GLOBAL DEL ACIERTO EN LOS ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS A TRAVÉS DE IMPRTs

Se analizó el acierto en la recomendación terapéutica de los IMPRTs, comparando, de forma individualizada, cada uno de los 362 antibióticos recomendados en los 139 IMPRTs emitidos, con el antibiograma definitivo del microorganismo o microorganismos finalmente identificados en cada muestra. Se consideró “acierto” a cada ocasión en la que el antibiótico recomendado fue activo frente a la bacteria o bacterias identificadas. De esta forma, cada antibiótico pudo ser activo (1) o no (0) frente a dichas bacterias, siendo el valor máximo de acierto cuando todos los antibióticos recomendados en un IMPRT fueron activos frente al total de microorganismos identificados en esa muestra.

En este análisis no se consideraron las levaduras.

Análisis de los aciertos en los tratamientos antibióticos recomendados por los IMPRTs en los pacientes de la COHORTE A

En 4 pacientes de la cohorte A hubo IMPRTs disponibles, pero estas recomendaciones se emitieron después del alta de UCI o del fallecimiento y, por tanto, de la salida de los pacientes del estudio. Estos pacientes y su situación respectiva, fueron: 09010009 (alta), 10040006 (alta), 09090005 (alta) y 10020007 (exitus).

Los tratamientos recomendados en los IMPRTs, para cada uno de estos pacientes, se muestran en la tabla 36. El análisis del nivel de acierto, al comparar los antibióticos recomendados por cada uno de los IMPRTs con el antibiograma de los microorganismos aislados se observa en la tabla 37.

Tabla 36. Tratamientos antibióticos recomendados en los 4 pacientes de la COHORTE A en los que hubo IMPRT disponible

Código de paciente	Tipo de microorganismo	Tipo de muestra	Antibióticos recomendados en IMPRT			
			ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4
09010009	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Meropenem	Amicacina	Cefepime
10040006	BGN	Sangre	Imipenem	Amicacina	-	-
09090005	BGN	Sangre	Imipenem	Amicacina	-	-
10020007						
IMPRT-1	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
IMPRT-2	BGN	Respirat.	Levofloxacino	Amicacina	-	-



Tabla 37. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico recomendado por los IMPRTs, al compararlo con el antibiograma definitivo, en los pacientes de la COHORTE A

Código paciente	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09010009 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	1	4/4	100%
10040006 <i>Bacteroides fragilis</i>	1	0	-	-	1/2	50%
09090005 <i>Serratia marcescens</i>	1	1	-	-	2/2	100%
10020007 <i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	-	-	2/2	100%

Entre los pacientes de la cohorte A hubo 5 IMPRTs disponibles, uno por cada una de las bacterias aisladas. Al comparar, en cada paciente, los antibióticos recomendados con el antibiograma de cada una de las bacterias finalmente identificadas (tabla 37), 11 de los 12 antibióticos fueron activos frente a los microorganismos identificados, lo que supuso un nivel de acierto del 91,7% (figura 31).

Análisis de los aciertos en los tratamientos antibióticos recomendados por los IMPRTs en los pacientes de la COHORTE B

En 3 pacientes de la cohorte B hubo IMPRTs disponibles, pero estas recomendaciones se emitieron después del alta de UCI en todos los casos y, por tanto, de la salida de los pacientes del estudio.

Los tratamientos recomendados en los IMPRTs, para cada uno de estos pacientes, se muestran en la tabla 38. El análisis del nivel de acierto, al comparar los antibióticos recomendados por cada uno de los IMPRTs con el antibiograma de los microorganismos aislados se observa en la tabla 39.



Resultados

Tabla 38. Tratamientos antibióticos recomendados en los 3 pacientes de la COHORTE B en los que hubo IMPRT disponible

Código de paciente	Tipo de microorganismo	Tipo de muestra	Antibióticos recomendados en IMPRT		
			ATB 1	ATB 2	ATB 3
09020001					
<i>IMPRT-1</i>	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Cefepime	-
<i>IMPRT-2</i>	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-
09080004	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina
10020003	BGN	Respirat.	Levofloxacino	Amicacina	-

Tabla 39. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico recomendado por los IMPRTs, al compararlo con el antibiograma definitivo, en los pacientes de la COHORTE B

Código paciente	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09020001					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	-	2/2	100%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	2/2	100%
09080004					
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1	1	3/3	100%
10020003					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	-	2/2	100%

Como podemos ver, entre los pacientes de la cohorte B hubo 4 IMPRTs disponibles, uno por cada una de las bacterias aisladas. Al comparar, en cada paciente, los antibióticos recomendados con el antibiograma de cada una de las bacterias finalmente identificadas (tabla 39), 9 de los 9 antibióticos fueron activos frente a los microorganismos identificados, lo que supuso un 100% de acierto (figura 31).

Análisis de los aciertos en los tratamientos antibióticos recomendados por los IMPRTs en los pacientes de la COHORTE C

En todos los pacientes de la cohorte C hubo IMPRTs disponibles, sin embargo, en ninguno de ellos se siguieron dichas recomendaciones para la modificación del tratamiento antibiótico empírico previo.

Los tratamientos recomendados en los IMPRTs, para cada uno de estos pacientes, se muestran en la tabla 40. El análisis del nivel de acierto, al comparar los antibióticos recomendados por cada uno de los IMPRTs con el antibiograma de los microorganismos aislados se observa en la tabla 41.



Tabla 40. Tratamientos antibióticos recomendados en los 19 pacientes de la COHORTE C en los que hubo IMPRT disponible

Código de paciente	Tipo de microorganismo	Tipo de muestra	Antibióticos recomendados en IMPRT			
			ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4
10020011	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
09040005	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
09100003	BGN	Respirat.	Imipenem	Levofloxacino	Amicacina	-
09020006	CGP-racimo	Sangre	Vancomicina	Linezolid	-	-
09060002	BGN	Orina	Imipenem	Cefotaxima	Fosfomicina	-
09050005	BGN	Sangre	Imipenem	Amicacina	Cefotaxima	-
09060009	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
10010009	BGN	Sangre	Imipenem	Amicacina	-	-
09070006	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
10010004						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
IMPRT-2	BGN	Sangre	Imipenem	Amicacina	-	-
08110013	BGN	Sangre	Piperacilina-tazobactam	Ciprofloxacino	-	-
09040007	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
09040008						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
IMPRT-2	BGN	Orina	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
IMPRT-3	CGP-cadena	Respirat.	Vancomicina	Levofloxacino	-	-
09060006	BGN	Respirat.	Imipenem	Amicacina	-	-
09080002	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	Cloxacilina	-
09120008	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
10010013	BGN	Respirat.	Levofloxacino	Amicacina	-	-
10020005						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Cefepime	-
IMPRT-2	BGN	Respirat.	Levofloxacino	Amicacina	-	-
10020012	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-



Resultados

Tabla 41. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico recomendado por los IMPRTs, al compararlo con el antibiograma definitivo, en los pacientes de la COHORTE C

Código de paciente	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
10020011 <i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
09040005 <i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1	1	-	3/3	100%
09100003 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	-	3/3	100%
09020006 <i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
09060002 <i>Escherichia coli</i>	1	1	1	-	3/3	100%
09050005 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	0	-	2/3	66,7%
09060009 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	0	-	2/3	66,7%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	-	0/3	0%
10010009 <i>Bacteroides fragilis</i>	1	0	-	-	1/2	50%
09070006 <i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
10010004 <i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1	1	-	3/3	100%
08110013 <i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	-	-	0/2	0%
09040007 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Staphylococcus aureus</i>	No se emitió IMPRT					
09040008 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	-	-	2/2	100%
09060006 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	-	-	2/2	100%
09080002 <i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	1	-	3/3	100%
09120008 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	No se emitió IMPRT					
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
10010013 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	-	-	2/2	100%
10020005 <i>Citrobacter koseri</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Enterococcus faecalis</i>	No se emitió IMPRT					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	-	-	2/2	100%
10020012 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%



Entre los pacientes de la cohorte C hubo 23 IMPRTs disponibles, aislándose, finalmente, 26 bacterias diferentes. Al comparar, en cada paciente, los antibióticos recomendados con el antibiograma de cada una de las bacterias finalmente identificadas (tabla 41), 51 de los 59 antibióticos fueron activos frente a los microorganismos identificados, lo que supuso un nivel de acierto del 86,4% (figura 31).

Análisis de los aciertos en los tratamientos antibióticos recomendados por los IMPRTs en los pacientes de la COHORTE D

En todos los pacientes de la cohorte D hubo IMPRTs disponibles. En 32 de estos pacientes se siguieron dichas recomendaciones para la modificación, si fue necesario, del tratamiento antibiótico empírico previo, y en 28 el tratamiento se inició en el momento en el que se emitieron estos informes, no antes, siguiendo dichas recomendaciones.

Los tratamientos recomendados en los IMPRTs, para cada uno de estos pacientes, se muestran en la tabla 42. El análisis del nivel de acierto, al comparar los antibióticos recomendados por cada uno de los IMPRTs con el antibiograma de los microorganismos aislados se observa en la tabla 43.



Resultados

Tabla 42. Tratamientos antibióticos recomendados en los 60 pacientes de la COHORTE D en los que hubo IMPRT disponible

Código de paciente	Tipo de microorganismo	Tipo de muestra	Antibióticos recomendados en IMPRT			
			ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4
08110016	BGN	Sangre	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Cefotaxima	-
10010005	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
08110014	CGP-cadena	Respirat.	Cefotaxima	Levofloxacino	Penicilina	-
09100001	BGN	Respirat.	Amoxicilina-clavulánico	Ceftriaxona	Cefepime	-
08110008	CGP-cadena	Respirat.	Penicilina	Levofloxacino	-	-
10030002	BGN	Respirat.	Cefotaxima	Levofloxacino	-	-
10010012	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
10020010						
IMPRT-1	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
IMPRT-2	CGP-racimo	Sangre	Vancomicina	Linezolid	-	-
10100006	BGN	Sangre	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Cefotaxima	-
10040002	BGN	Respirat.	Imipenem	Ceftazidima	Levofloxacino	Amicacina
09070005						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Imipenem	-	-	-
IMPRT-2	BGN	Orina	Imipenem	Cefotaxima	Fosfomicina	-
10010010	CGP-cadena	Respirat.	Levofloxacino	Cefotaxima	Vancomicina	-
09010006	CGP-cadena	Respirat.	Levofloxacino	Cefotaxima	Imipenem	-
08120003						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Imipenem	Amicacina	-	-
IMPRT-2	BGN	Orina	Imipenem	Levofloxacino	Ceftazidima	-
09110007	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	Levofloxacino
10040004	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
09100005	CGP-cadena	Respirat.	Cefotaxima	Linezolid	Imipenem	Vancomicina
09070004						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
IMPRT-2	BGN	Sangre	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
09090003	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Meropenem	Amicacina	-
10010006	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
09110001	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
09080007						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
IMPRT-2	BGN	Orina	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Cefepime	-
IMPRT-3	CGP-racimo	Respirat.	Linezolid	-	-	-
09010002	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
08110006						
IMPRT-1	BGN	Orina	Imipenem	Cefotaxima	-	-
IMPRT-2	CGP-cadena	Respirat.	Penicilina	Levofloxacino	-	-
10020004	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
08120001	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	-	-
09060001						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Levofloxacino	-	-
IMPRT-2	BGN	Sangre	Piperacilina-tazobactam	Levofloxacino	-	-
IMPRT-3	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-



Tabla 42. Continuación

Código de paciente	Tipo de microorganismo	Tipo de muestra	Antibióticos recomendados en IMPRT			
			ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4
10060004	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	Cefepime
09060003	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Cefotaxima	-
10010001	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Tobramicina	-
09010014						
IMPRT-1	BGN	Orina	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Cefotaxima	-
IMPRT-2	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Cefepime	Levofloxacino	Amicacina
10030004	CGP-cadena	Respirat.	Cefotaxima	Vancomicina	Levofloxacino	Penicilina
10010008	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
09020003	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Meropenem	Amicacina	-
08110015						
IMPRT-1	BGN	Orina	Imipenem	Amicacina	-	-
IMPRT-2	BGN	Sangre	Imipenem	Amicacina	-	-
IMPRT-3	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Tobramicina	-
IMPRT-4	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	Cloxacilina	-
09010003	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
09060007						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Meropenem	Amicacina	-
IMPRT-2	CGP-racimo	Sangre	Vancomicina	Linezolid	-	-
09050007	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Meropenem	Amicacina	-
09080003						
IMPRT-1	BGN	Orina	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Fosfomicina	-
IMPRT-2	BGN	Sangre	Imipenem	Amicacina	-	-
08110007						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
IMPRT-2	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Cefepime	Ceftazidima	-
08110010						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Levofloxacino	Cefotaxima	-	-
IMPRT-2	BGN	Orina	Levofloxacino	Cefotaxima	-	-
09010004	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Meropenem	Amicacina	Ceftazidima
09010012						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Cefepime	Levofloxacino	-
IMPRT-2	BGN	Orina	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
IMPRT-3	CGP-cadena	Respirat.	Imipenem	Cefotaxima	Levofloxacino	-
09010013	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	Cloxacilina	-
09030011						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Meropenem	-	-
IMPRT-2	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
09020005						
IMPRT-1	CGP-cadena	Sangre	Ampicilina	Vancomicina	Imipenem	-
IMPRT-2	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Cefepime	-
09100004	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
09040002						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Levofloxacino	-	-	-
IMPRT-2	CGP-cadena	Respirat.	Vancomicina	Levofloxacino	-	-



Resultados

Tabla 42. Continuación

Código de paciente	Tipo de microorganismo	Tipo de muestra	Antibióticos recomendados en IMPRT			
			ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4
09040004						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Imipenem	Amicacina	-	-
IMPRT-2	CGP-racimo	Respirat.	Linezolid	Vancomicina	-	-
09070011						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
IMPRT-2	BGN	Sangre	Imipenem	Amicacina	-	-
09100002						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	-	-
IMPRT-2	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
10010015	CGP-racimo	Sangre	Vancomicina	Linezolid	-	-
10020002						
IMPRT-1	CGP-cadena	Sangre	Ampicilina	Vancomicina	Imipenem	-
IMPRT-4	CGP-racimo	Sangre	Vancomicina	Linezolid	-	-
10020001						
IMPRT-1	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
IMPRT-2	BGN	Respirat.	Imipenem	Piperacilina-tazobactam	-	-
10020009	BGN	Respirat.	Amoxicilina-clavulánico	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Cefotaxima
10030009						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Imipenem	Amicacina	Levofloxacino	Ceftriaxona
IMPRT-2	BGN	Sangre	Imipenem	Amicacina	-	-
10040001	BGN	Respirat.	Cefotaxima	Levofloxacino	-	-
10050001						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
IMPRT-2	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
10050003						
IMPRT-1	CGP-cadena	Sangre	Ampicilina	Vancomicina	Imipenem	-
IMPRT-2	BGN	Orina	Imipenem	Amicacina	-	-
IMPRT-3	BGN	Sangre	Imipenem	Amicacina	-	-
IMPRT-4	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
09060004						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
IMPRT-2	CGP-cadena	Respirat.	Cefotaxima	Levofloxacino	Imipenem	-



Tabla 43. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico recomendado por los IMPRTs, al compararlo con el antibiograma definitivo, en los pacientes de la COHORTE D

Código de paciente	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
08110016						
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1	-	3/3	100%
10010005						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	No se emitió IMPRT					
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
08110014						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
09100001						
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	1	-	3/3	100%
08110008						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	-	-	2/2	100%
10030002						
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1	-	-	2/2	100%
10010012						
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
10020010						
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
10100006						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	0	-	2/3	66,7%
10040002						
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	1	1	4/4	100%
09070005						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	-	-	-	1/1	100%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	1	-	3/3	100%
10010010						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
09010006						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
08120003						
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	-	3/3	100%
09110007						
<i>Morganella morganii</i>	1	1	1	1	4/4	100%
10040004						
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
09100005						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	1	1	4/4	100%
09070004						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	1	-	3/3	100%
09090003						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	-	3/3	100%



Resultados

Tabla 43. Continuación

Código de paciente	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
10010006						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			No se emitió IMPRT			
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
09110001						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
09080007						
<i>Citrobacter koseri</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	-	-	-	1/1	100%
09010002						
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Enterococcus faecalis</i>			No se emitió IMPRT			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	-	3/3	100%
08110006						
<i>Escherichia coli</i>	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	1	-	-	1/2	50%
10020004						
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
08120001						
<i>Serratia plymuthica</i>	1	1	-	-	2/2	100%
09060001						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
10060004						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	1	4/4	100%
09060003						
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1	-	3/3	100%
10010001						
<i>Enterococcus faecalis</i>			No se emitió IMPRT			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	-	0/3	0%
09010014						
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	1	4/4	100%
10030004						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	1	1	4/4	100%
10010008						
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1	-	3/3	100%
09020003						
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
08110015						
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	-	-	0/2	0%
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	1	-	3/3	100%



Tabla 43. Continuación

Código de paciente	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09010003						
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
09060007						
<i>Acinetobacter baumannii</i>	No se emitió IMPRT					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	1	-	1/3	33,3%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
09050007						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	-	0/3	0%
09080003						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	0	-	2/3	66,7%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1	-	-	1/2	50%
08110007						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	-	3/3	100%
08110010						
<i>Escherichia coli</i>	0	1	-	-	1/2	50%
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	-	-	0/2	0%
09010004						
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	1	0	1	2/4	50%
<i>Escherichia coli</i>	0	1	0	0	1/4	25%
09010012						
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
09010013						
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	0	-	2/3	66,7%
09030011						
<i>Escherichia coli</i>	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
09020005						
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	No se emitió IMPRT					
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	-	0/3	0%
09100004						
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	1	-	3/3	100%
09040002						
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	-	-	-	1/1	100%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	-	-	2/2	100%



Resultados

Tabla 43. Continuación

Código de paciente	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
09040004						
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Staphylococcus aureus</i>	No se emitió IMPRT					
09070011						
<i>Citrobacter koseri</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
09100002						
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
10010015						
<i>Escherichia coli</i>	No se emitió IMPRT					
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	No se emitió IMPRT					
10020002						
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Escherichia coli</i>	No se emitió IMPRT					
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	No se emitió IMPRT					
10020001						
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	-	-	0/2	0%
10020009						
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1	1	4/4	100%
10030009						
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	1	0	3/4	75%
10040001						
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1	-	-	2/2	100%
10050001						
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	-	3/3	100%
10050003						
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
09060004						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%

Por tanto, entre los pacientes de la cohorte D hubo 93 IMPRTs disponibles, aislándose, finalmente, 110 bacterias diferentes. Al comparar, en cada paciente, los antibióticos recomendados con el antibiograma de cada una de las bacterias finalmente identificadas (tabla 43), 239 de los 268 antibióticos fueron activos frente a los microorganismos identificados, lo que supuso un nivel de acierto del 89,2% (figura 31).



Análisis de los aciertos en los tratamientos antibióticos recomendados por los IMPRTs en los pacientes de la COHORTE E

En 2 pacientes de la cohorte E hubo IMPRTs disponibles, pero estas recomendaciones no llegaron a usarse, ya que, por decisión facultativa, en los pacientes de esta cohorte el tratamiento antibiótico no se prescribió hasta que no se confirmó el aislamiento y se tuvo el antibiograma definitivo.

Los tratamientos recomendados en los IMPRTs, para cada uno de estos pacientes, se muestran en la tabla 44. El análisis del nivel de acierto, al comparar los antibióticos recomendados por cada uno de los IMPRTs con el antibiograma de los microorganismos aislados se observa en la tabla 45.

Tabla 44. Tratamientos antibióticos recomendados en los 2 pacientes de la COHORTE E en los que hubo IMPRT disponible

Código de paciente	Tipo de microorganismo	Tipo de uestra	Antibióticos recomendados en IMPRT		
			ATB 1	ATB 2	ATB 3
10020013	BGN	Respirat.	Imipenem	Levofloxacino	Amicacina
09010010	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	Cloxacilina

Tabla 45. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico recomendado por los IMPRTs, al compararlo con el antibiograma definitivo, en los pacientes de la COHORTE E

Código paciente	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
10020013					
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1	3/3	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	3/3	100%
09010010					
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	1	3/3	100%

Entre los pacientes de la cohorte E hubo 2 IMPRTs disponibles, aislándose, finalmente, 3 bacterias diferentes. Al comparar, en cada paciente, los antibióticos recomendados con el antibiograma de cada una de las bacterias finalmente identificadas (tabla 45), 9 de los 9 antibióticos fueron activos frente a los microorganismos identificados, lo que supuso un 100% de acierto (figura 31).



Análisis de los aciertos en los tratamientos antibióticos recomendados por los IMPRTs en los pacientes de la COHORTE F

En todos los pacientes de la cohorte F hubo IMPRTs disponibles, y, en todos ellos, se siguieron dichas recomendaciones para la modificación del tratamiento antibiótico empírico previo, si fue necesario.

Los tratamientos recomendados en los IMPRTs, para cada uno de estos pacientes, se muestran en la tabla 46. El análisis del nivel de acierto, al comparar los antibióticos recomendados por cada uno de los IMPRTs con el antibiograma de los microorganismos aislados se observa en la tabla 47.

Tabla 46. Tratamientos antibióticos recomendados en los 8 pacientes de la COHORTE F en los que hubo IMPRT disponible

Código de paciente	Tipo de microorganismo	Tipo de muestra	Antibióticos recomendados en IMPRT			
			ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4
08110005						
IMPRT-1	CGP-cadena	Sangre	Ampicilina	Vancomicina	Imipenem	-
IMPRT-2	CGP-cadena	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
IMPRT-3	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Cefepime	Amicacina
09070003	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
09030009	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Cefepime	Ceftazidima	Amicacina
09030006						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	-	-
IMPRT-2	CGP-racimo	Respirat.	Vancomicina	Linezolid	-	-
09100009	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	Levofloxacino
09030008	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
08110009						
IMPRT-1	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Amicacina	-	-
IMPRT-2	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Cefepime	-	-
09050003	BGN	Respirat.	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-



Tabla 47. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico recomendado por los IMPRTs, al compararlo con el antibiograma definitivo, en los pacientes de la COHORTE F

Código paciente	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
08110005						
<i>Enterococcus faecalis</i> (sangre)	1	1	1	-	3/3	100%
<i>Enterococcus faecalis</i> (m. respiratoria)	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	1	1	1	4/4	100%
09070003						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	1	-	3/3	100%
09030009						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	1	4/4	100%
09030006						
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-	-	2/2	100%
09100009						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	1	1	4/4	100%
09030008						
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1	-	3/3	100%
08110009						
<i>Enterobacter sakazakii</i>	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1	-	-	2/2	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	-	-	2/2	100%
09050003						
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	1	-	3/3	100%

Como podemos ver, entre los pacientes de la cohorte F hubo 12 IMPRTs disponibles, aislándose, finalmente, 13 bacterias diferentes. Al comparar, en cada paciente, los antibióticos recomendados con el antibiograma de cada una de las bacterias finalmente identificadas (tabla 47), 36 de los 36 antibióticos fueron activos frente a los microorganismos identificados, lo que supuso un 100% de acierto (figura 31).

Aciertos en los tratamientos antibióticos recomendados por los IMPRTs en el total de pacientes

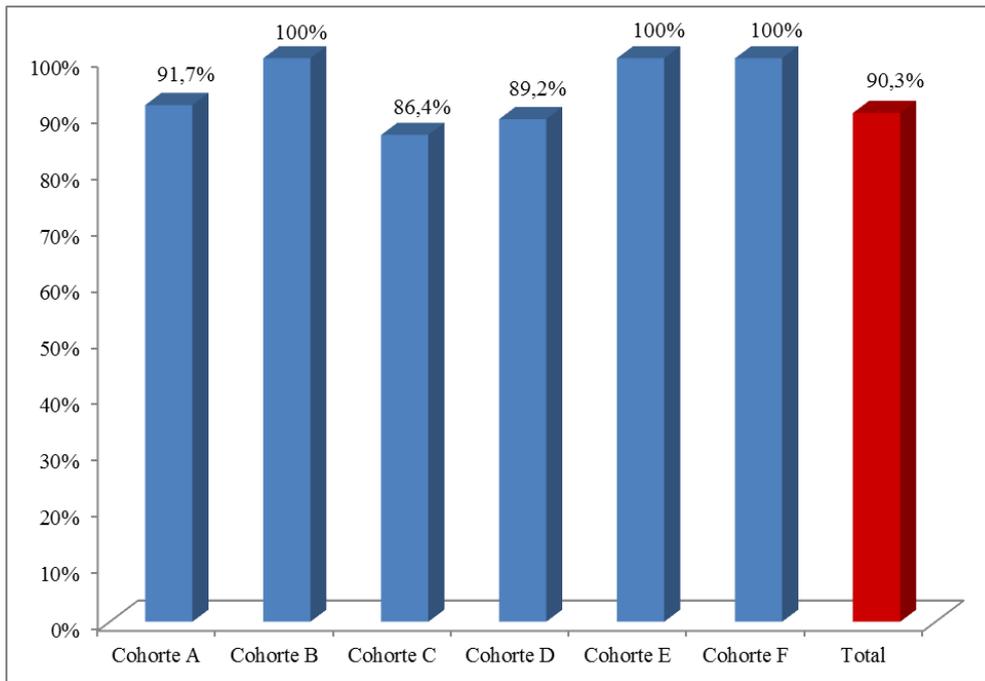
En la figura 31 se observa la distribución de los porcentajes de acierto en los tratamientos antibióticos recomendados por los IMPRTs según la cohorte de inclusión, y en el conjunto de los pacientes. En resumen, al comparar, en cada paciente, los antibióticos recomendados con el antibiograma de cada una de las bacterias finalmente identificadas,



Resultados

355 de los 393 antibióticos fueron activos frente a los microorganismos identificados, lo que significó un 90,3% de acierto global.

Figura 31. Porcentaje de acierto en los tratamientos antibióticos recomendados por los IMPRTs en las diferentes cohortes de estudio (columnas azules), y en su conjunto (columna roja)





4.9. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS PRESCRITOS TRAS LA EMISIÓN DE LOS IMPRTs

En 68 de los 96 pacientes en los que se emitió un IMPRT (70,8%) se siguieron estas recomendaciones para la prescripción del tratamiento antibiótico, modificando el tratamiento empírico inicial en 36 pacientes (29 de la cohorte D y 7 de la cohorte F), manteniendo el tratamiento antibiótico empírico, porque coincidía con los antibióticos recomendados por los IMPRTs, en 4 pacientes (3 de la cohorte D y 1 de la cohorte F), o iniciando el tratamiento, pues no habían recibido tratamiento previo, en 28 pacientes (todos de la cohorte D).

En otros 19 pacientes (19,8%), todos de la cohorte C, a pesar de disponer de recomendaciones, éstas no fueron usadas, siguiéndose, en los tratamientos prescritos, criterios exclusivamente facultativos: en 3 pacientes se modificó el tratamiento empírico sin seguir las recomendaciones, en 12 se mantuvo el tratamiento empírico inicial y en 4 se inició tratamiento tras la emisión de los IMPRTs, pero, sin embargo, no se usaron estas recomendaciones en la prescripción antibiótica.

En los 9 pacientes restantes, como se ha comentado en apartados anteriores, los IMPRTs se emitieron después del alta de UCI o del fallecimiento y, por tanto, de la salida de los pacientes del estudio (4 pacientes de la cohorte A y 3 de la cohorte B), o no se usaron porque se hizo tratamiento antibiótico específico tras confirmarse el aislamiento y obtener el antibiograma definitivo (2 pacientes de la cohorte E).

Los tratamientos prescritos en estas situaciones, distribuidos por pacientes y cohortes, se muestran en las tablas 48 a 50.



Resultados

Tabla 48. Tratamientos antibióticos prescritos, tras la emisión de los IMPRTs, en los 19 pacientes de la COHORTE C. En ninguno de estos pacientes el tratamiento se fundamentó en las recomendaciones emitidas

Código de paciente	Antibióticos prescritos			
	ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4
10020011 ⁽²⁾	Vancomicina	Amicacina	Meropenem	-
09040005 ⁽²⁾	Amicacina	Cefotaxima	Metronidazol	-
09100003 ⁽³⁾	Ceftazidima	Tobramicina	-	-
09020006 ⁽²⁾	Imipenem	-	-	-
09060002 ⁽¹⁾	Levofloxacino	-	-	-
09050005 ⁽²⁾	Ceftriaxona	Vancomicina	-	-
09060009 ⁽²⁾	Ceftazidima	Tobramicina	Linezolid	-
10010009 ⁽²⁾	Cefazolina	-	-	-
09070006 ⁽²⁾	Ceftriaxona	-	-	-
10010004 ⁽³⁾	Ceftriaxona	Levofloxacino	-	-
08110013 ⁽¹⁾	Imipenem	Tobramicina	-	-
09040007 ⁽²⁾	Amoxicilina-clavulánico	-	-	-
09040008 ⁽¹⁾	Ceftriaxona	Gentamicina	Linezolid	-
09060006 ⁽²⁾	Ceftriaxona	Tobramicina	-	-
09080002 ⁽²⁾	Amoxicilina-clavulánico	Gentamicina	-	-
09120008 ⁽³⁾	Ceftriaxona	Tobramicina	-	-
10010013 ⁽²⁾	Meropenem	Tobramicina	Vancomicina	-
10020005 ⁽²⁾	Vancomicina	Meropenem	Amicacina	-
10020012 ⁽³⁾	Amoxicilina-clavulánico	-	-	-

⁽¹⁾Pacientes en los que se modificó el tratamiento empírico inicial

⁽²⁾Pacientes en los que no se modificó el tratamiento empírico inicial

⁽³⁾Pacientes en los que se inició tratamiento tras la emisión de los IMPRTs



Tabla 49. Tratamientos antibióticos prescritos, tras la emisión de los IMPRTs, en los 60 pacientes de la COHORTE D. En todos estos pacientes el tratamiento se fundamentó en las recomendaciones emitidas

Código de paciente	Antibióticos prescritos			
	ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4
08110016 ⁽³⁾	Meropenem	Vancomicina*	-	-
10010005 ⁽¹⁾	Linezolid	-	-	-
08110014 ⁽¹⁾	Levofloxacino	-	-	-
09100001 ⁽³⁾	Ceftriaxona	Amicacina*	-	-
08110008 ⁽³⁾	Levofloxacino	-	-	-
10030002 ⁽³⁾	Cefotaxima	Vancomicina*	-	-
10010012 ⁽³⁾	Linezolid	-	-	-
10020010 ⁽¹⁾	Vancomicina	-	-	-
10100006 ⁽¹⁾	Meropenem	-	-	-
10040002 ⁽³⁾	Ceftazidima	Amicacina	-	-
09070005 ⁽¹⁾	Imipenem	-	-	-
10010010 ⁽¹⁾	Vancomicina	Cefotaxima	Levofloxacino	-
09010006 ⁽³⁾	Cefotaxima	Levofloxacino	-	-
08120003 ⁽³⁾	Imipenem	Amicacina	-	-
09110007 ⁽¹⁾	Imipenem	Amicacina	-	-
10040004 ⁽³⁾	Vancomicina	-	-	-
09100005 ⁽¹⁾	Cefotaxima	-	-	-
09070004 ⁽³⁾	Piperacilina-tazobactam	Amicacina	Vancomicina*	-
09090003 ⁽¹⁾	Meropenem	Amicacina	-	-
10010006 ⁽¹⁾	Vancomicina	Ceftazidima*	Tobramicina*	-
09110001 ⁽¹⁾	Imipenem	Amicacina	-	-
09080007 ⁽¹⁾	Meropenem	Amicacina	Linezolid	-
09010002 ⁽³⁾	Meropenem	Amicacina	Vancomicina*	-
08110006 ⁽¹⁾	Imipenem	-	-	-
10020004 ⁽³⁾	Vancomicina	-	-	-
08120001 ⁽³⁾	Imipenem	-	-	-
09060001 ⁽¹⁾	Piperacilina-tazobactam	Linezolid	-	-
10060004 ⁽¹⁾	Cefepime	-	-	-
09060003 ⁽¹⁾	Imipenem	-	-	-
10010001 ⁽¹⁾	Piperacilina-tazobactam	Tobramicina	Vancomicina*	-
09010014 ⁽³⁾	Piperacilina-tazobactam	Imipenem	Amicacina	-
10030004 ⁽¹⁾	Cefotaxima	-	-	-
10010008 ⁽³⁾	Piperacilina-tazobactam	Vancomicina*	-	-
09020003 ⁽¹⁾	Piperacilina-tazobactam	Amicacina	-	-
08110015 ⁽³⁾	Meropenem	Amicacina	Vancomicina	-
09010003 ⁽³⁾	Piperacilina-tazobactam	Amicacina	-	-

*Antibióticos prescritos, por decisión facultativa, de forma adicional a los recomendados por los IMPRTs.

⁽¹⁾Pacientes en los que se modificó el tratamiento empírico inicial

⁽²⁾Pacientes en los que no se modificó el tratamiento empírico inicial

⁽³⁾Pacientes en los que se inició tratamiento tras la emisión de los IMPRTs



Resultados

Tabla 49. Continuación

Código de paciente	Antibióticos prescritos			
	ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4
09060007 ⁽³⁾	Meropenem	Amicacina	Ceftriaxona*	Levofloxacino*
09050007 ⁽¹⁾	Meropenem	Amicacina	-	-
09080003 ⁽³⁾	Meropenem	Linezolid*	-	-
08110007 ⁽³⁾	Piperacilina-tazobactam	Amicacina	-	-
08110010 ⁽³⁾	Cefotaxima	Vancomicina*	Tobramicina*	-
09010004 ⁽³⁾	Meropenem	-	-	-
09010012 ⁽²⁾	Imipenem	Ceftazidima	Amicacina	-
09010013 ⁽¹⁾	Linezolid	-	-	-
09030011 ⁽¹⁾	Meropenem	Vancomicina	-	-
09020005 ⁽²⁾	Imipenem	-	-	-
09100004 ⁽¹⁾	Piperacilina-tazobactam	Amicacina	Vancomicina*	-
09040002 ⁽¹⁾	Vancomicina	Piperacilina-tazobactam*	-	-
09040004 ⁽¹⁾	Imipenem	Linezolid	-	-
09070011 ⁽¹⁾	Piperacilina-tazobactam	-	-	-
09100002 ⁽¹⁾	Imipenem	Vancomicina	-	-
10010015 ⁽¹⁾	Linezolid	-	-	-
10020002 ⁽²⁾	Vancomicina	Imipenem	-	-
10020001 ⁽³⁾	Meropenem	Vancomicina	Amicacina*	-
10020009 ⁽³⁾	Amoxicilina-clavulánico	-	-	-
10030009 ⁽³⁾	Ceftriaxona	Amicacina	-	-
10040001 ⁽³⁾	Cefotaxima	-	-	-
10050001 ⁽³⁾	Piperacilina-tazobactam	Amicacina	Linezolid*	-
10050003 ⁽³⁾	Vancomicina	-	-	-
09060004 ⁽¹⁾	Piperacilina-tazobactam	Levofloxacino	-	-

*Antibióticos prescritos, por decisión facultativa, de forma adicional a los recomendados por los IMPRTs.

⁽¹⁾Pacientes en los que se modificó el tratamiento empírico inicial

⁽²⁾Pacientes en los que no se modificó el tratamiento empírico inicial

⁽³⁾Pacientes en los que se inició tratamiento tras la emisión de los IMPRTs



Tabla 50. Tratamientos antibióticos prescritos, tras la emisión de los IMPRTs, en los 8 pacientes de la COHORTE F. En todos estos pacientes el tratamiento se fundamentó en las recomendaciones emitidas

Código de paciente	Antibióticos prescritos			
	ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4
08110005 ⁽¹⁾	Piperacilina-tazobactam	Meropenem	Amicacina	Linezolid
09070003 ⁽¹⁾	Imipenem	Amicacina	Levofloxacino*	-
09030009 ⁽¹⁾	Cefepime	Amicacina	Meropenem*	Vancomicina*
09030006 ⁽¹⁾	Piperacilina-tazobactam	Vancomicina	-	-
09100009 ⁽¹⁾	Meropenem	Amicacina	-	-
09030008 ⁽¹⁾	Meropenem	Amicacina	-	-
08110009 ⁽²⁾	Piperacilina-tazobactam	-	-	-
09050003 ⁽¹⁾	Piperacilina-tazobactam	Vancomicina*	-	-

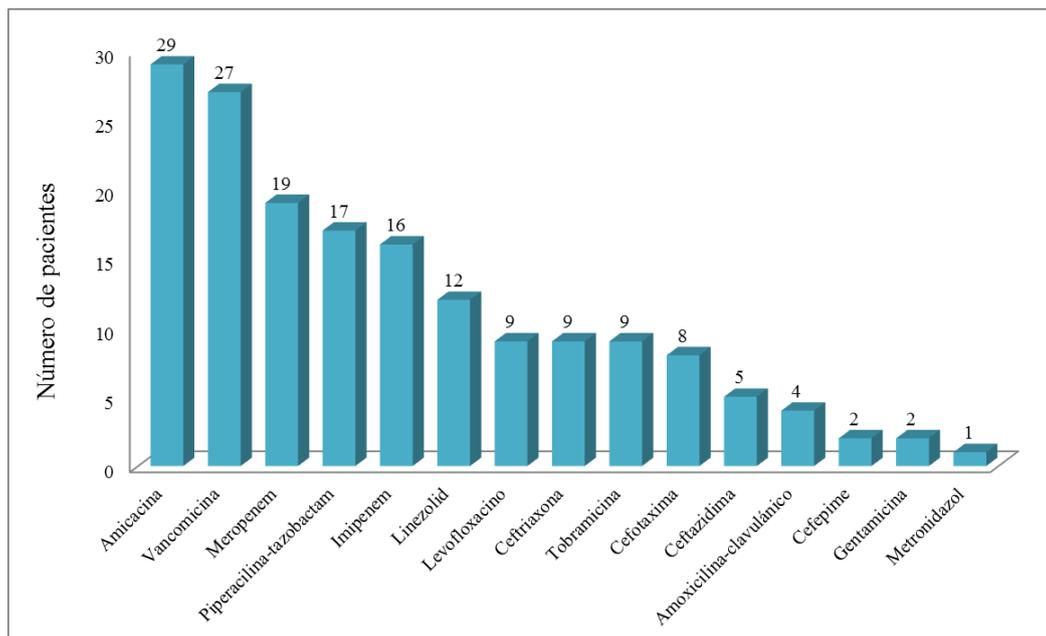
*Antibióticos prescritos, por decisión facultativa, de forma adicional a los recomendados por los IMPRTs.

⁽¹⁾Pacientes en los que se modificó el tratamiento empírico inicial

⁽²⁾Pacientes en los que no se modificó el tratamiento empírico inicial

Los antibióticos más empleados fueron amicacina (prescrito en 29 pacientes) y vancomicina (en 27). En la figura 32 se muestra el número de pacientes en que se prescribió cada antibiótico, independientemente de que fuese una prescripción por criterio exclusivamente clínico, o siguiendo las recomendaciones de los IMPRTs. En la figura 33 se observa la frecuencia de prescripción de los antibióticos según se siguiera un criterio clínico o basado en los IMPRTs.

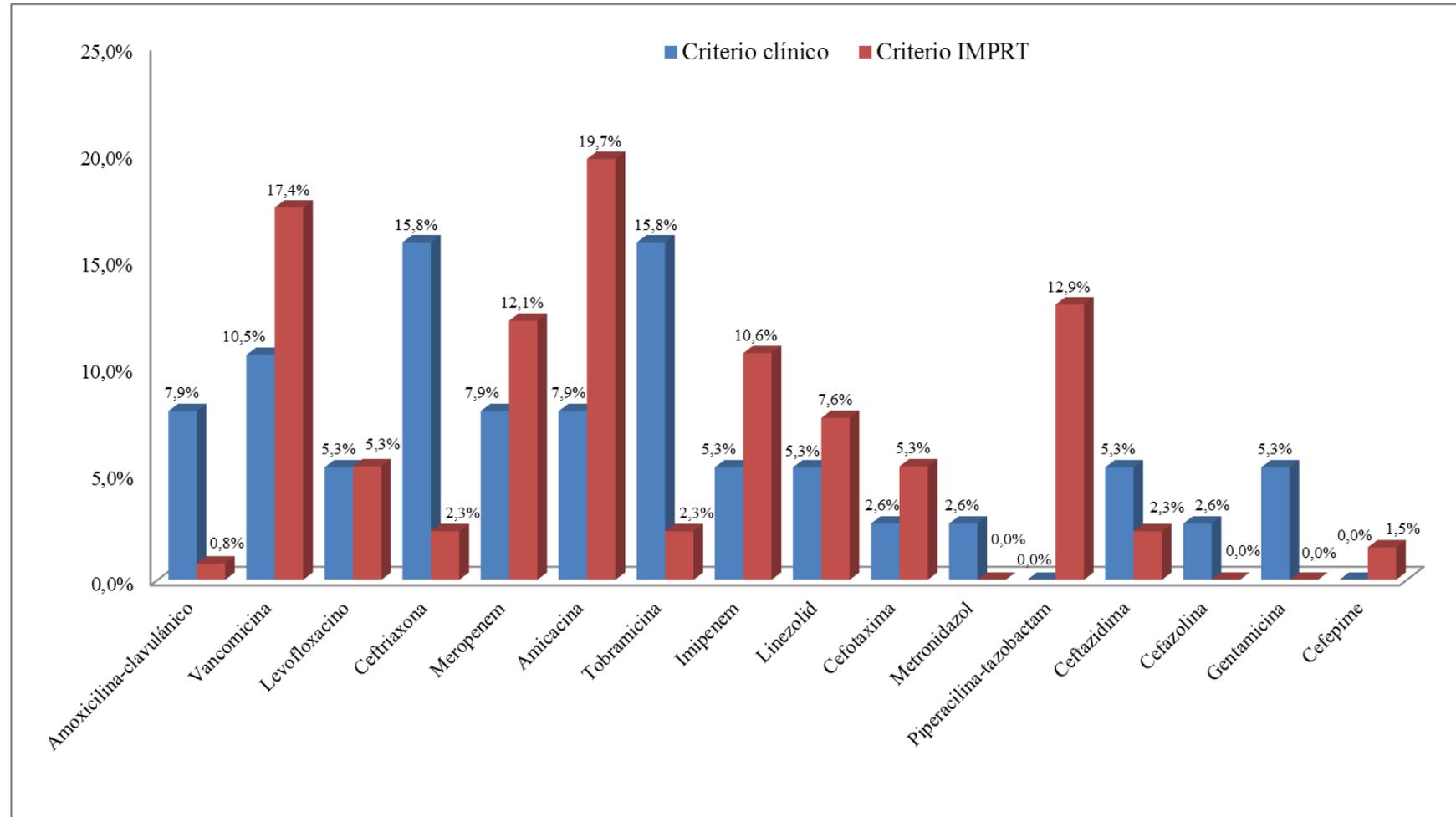
Figura 32. Frecuencia de prescripción de cada uno de los antibióticos tras la emisión de los IMPRTs





Resultados

Figura 33. Porcentaje de prescripción de cada antibiótico según el criterio empleado: criterio clínico vs. criterio IMPRT





Como se puede observar en la figura 33, cuando las prescripciones se basaron en las recomendaciones de los IMPRTs, se prescribieron, más frecuentemente, antibióticos como carbapenémicos (meropenem e imipenem), amicacina, vancomicina, piperacilina-tazobactam o linezolid, que cuando el criterio fue exclusivamente facultativo. Sin embargo, otros antibióticos como amoxicilina-clavulánico, ceftriaxona, ceftazidima, tobramicina o gentamicina se prescribieron con mayor frecuencia cuando el criterio fue clínico.

Si analizamos estos resultados en función del criterio de selección de los tratamientos (tabla 51) podemos observar que, tanto en las prescripciones por criterio clínico como en las que siguieron las recomendaciones de los IMPRTs, predominó la terapia combinada con dos antibióticos, siendo la combinación ceftriaxona más tobramicina la más prescrita cuando se siguió un criterio exclusivamente facultativo, y la combinación carbapenémico más amicacina cuando se siguieron las recomendaciones de los IMPRTs.

Tabla 51. Distribución, según el criterio de prescripción, del número y porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico según el número de antibióticos prescritos

Número de antibióticos	COHORTE		Total (%)
	Criterio clínico C	Criterio IMPRT D + F	
1	6 (31,6%)	24 (35,3%)	30 (34,5%)
2	7 (36,8%)	27 (39,7%)	34 (39,1%)
3	6 (31,6%)	14 (20,6%)	20 (23,0%)
4	0	3 (4,4%)	3 (3,4%)



4.10. VALORACIÓN GLOBAL DEL ACIERTO EN LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS TRAS LA EMISIÓN DE LOS IMPRTs

Se analizó el acierto en la prescripción de antibióticos tras la emisión de los IMPRTs (tablas 52 a 54), comparando, de forma individualizada, cada uno de los antibióticos prescritos, en cada paciente, con el antibiograma definitivo del microorganismo o microorganismos finalmente identificados en cada muestra. Se consideró “acierto” a cada ocasión en la que el antibiótico prescrito fue activo frente a la bacteria o bacterias identificadas. De esta forma, cada antibiótico pudo ser activo o no frente a dichas bacterias, siendo el valor máximo de acierto cuando todos los antibióticos prescritos fueron activos frente al total de microorganismos identificados en esa muestra. En este análisis no se consideraron las levaduras.

Tabla 52. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico prescrito, tras la emisión de los IMPRTs, al compararlo con el antibiograma definitivo, en los 19 pacientes de la COHORTE C

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Nº de antibióticos prescritos	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
10020011	1	3	1	1	1	-	3	100%
09040005	1	3	1	1	0	-	2	100%
09100003	1	2	1	1	-	-	2	100%
09020006	2	1	0	-	-	-	0	0%
09060002	1	1	1	-	-	-	1	100%
09050005	1	2	0	0	-	-	0	0%
09060009	3	4	0	0	0	0	0	0%
10010009	1	1	0	-	-	-	0	0%
09070006	1	1	0	-	-	-	0	0%
10010004	1	2	1	1	-	-	2	100%
08110013	1	2	0	0	-	-	0	0%
09040007	2	1	1	-	-	-	1	50%
09040008	2	3	1	1	1	-	3	100%
09060006	1	2	0	0	-	-	0	0%
09080002	1	2	1	0	-	-	1	100%
09120008	2	2	0	1	-	-	1	50%
10010013	1	4	0	0	0	0	0	0%
10020005	3	3	2	2	1	-	5	100%
10020012	1	1	0	-	-	-	0	0%



Los tratamientos prescritos en los pacientes de la cohorte C fueron activos frente a todos los microorganismos aislados en 8 de los 19 pacientes (42,1%), no fueron activos frente a ninguno de los microorganismos en 9 pacientes (47,4%) y se obtuvieron coberturas parciales en 2 pacientes (10,5%), como se muestra en la figura 34.

Tabla 53. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico prescrito, tras la emisión de los IMPRTs, al compararlo con el antibiograma definitivo, en los 60 pacientes de la COHORTE D

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Nº de antibióticos prescritos	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
08110016	1	2	1	0*	-	-	1	100%
10010005	2	1	1	-	-	-	1	50%
08110014	1	1	1	-	-	-	1	100%
09100001	2	2	2	2*	-	-	4	100%
08110008	1	1	1	-	-	-	1	100%
10030002	1	2	1	0*	-	-	1	100%
10010012	1	1	1	-	-	-	1	100%
10020010	1	1	1	-	-	-	1	100%
10100006	1	1	1	-	-	-	1	100%
10040002	1	2	1	1	-	-	2	100%
09070005	2	1	2	-	-	-	2	100%
10010010	1	3	1	1	1	-	3	100%
09010006	1	2	1	1	-	-	2	100%
08120003	2	2	2	1	-	-	3	100%
09110007	1	2	1	1	-	-	2	100%
10040004	1	1	1	-	-	-	1	100%
09100005	1	1	1	-	-	-	1	100%
09070004	2	3	2	2	0*	-	4	100%
09090003	2	2	2	2	-	-	4	100%
10010006	2	3	1	1*	2*	-	4	100%
09110001	1	2	1	1	-	-	2	100%
09080007	4	3	4	4	1	-	9	100%
09010002	3	3	2	2	1*	-	5	100%
08110006	2	1	2	-	-	-	2	100%
10020004	1	1	1	-	-	-	1	100%
08120001	1	1	1	-	-	-	1	100%
09060001	2	2	1	1	-	-	2	100%
10060004	1	1	1	-	-	-	1	100%
09060003	1	1	1	-	-	-	1	100%
10010001	3	3	1	1	1*	-	3	66,7%
09010014	3	3	3	3	3	-	9	100%
10030004	1	1	1	-	-	-	1	100%

*Acierto en los antibióticos prescritos, por decisión facultativa, de forma adicional a los recomendados por los IMPRTs.



Resultados

Tabla 53. Continuación

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Nº de antibióticos prescritos	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
10010008	2	2	2	0*	-	-	2	100%
09020003	1	2	1	1	-	-	2	100%
08110015	4	3	3	3	1	-	7	75%
09010003	1	2	1	1	-	-	2	100%
09060007	4	4	1	1	0*	2*	4	50%
09050007	2	2	1	1	-	-	2	50%
09080003	2	2	1	0*	-	-	1	50%
08110007	2	2	2	2	-	-	4	100%
08110010	3	3	2	0*	1*	-	3	66,7%
09010004	2	1	2	-	-	-	2	100%
09010012	3	3	3	3	2	-	8	100%
09010013	1	1	1	-	-	-	1	100%
09030011	2	2	1	1	-	-	2	100%
09020005	3	1	2	-	-	-	2	66,7%
09100004	1	3	1	1	0*	-	2	100%
09040002	2	2	1	1*	-	-	2	100%
09040004	2	2	1	1	-	-	2	100%
09070011	2	1	2	-	-	-	2	100%
09100002	2	2	1	1	-	-	2	100%
10010015	3	1	1	-	-	-	1	33,3%
10020002	4	2	2	3	-	-	5	75%
10020001	2	3	0	1	1*	-	2	50%
10020009	1	1	1	-	-	-	1	100%
10030009	1	2	0	1	-	-	1	100%
10040001	1	1	1	-	-	-	1	100%
10050001	2	3	2	2	0*	-	4	100%
10050003	3	1	2	-	-	-	2	66,7%
09060004	2	2	1	1	-	-	2	100%

*Acierto en los antibióticos prescritos, por decisión facultativa, de forma adicional a los recomendados por los IMPRTs.

Los tratamientos prescritos en los pacientes de la cohorte D fueron activos frente a todos los microorganismos aislados en 48 de los 60 pacientes (80%) y se obtuvieron coberturas parciales en 12 pacientes (20%), como se muestra en la figura 34. Los antibióticos que se prescribieron de forma adicional, y bajo criterio clínico, sólo ampliaron la cobertura antibiótica, respecto al empleo exclusivo de los antibióticos recomendados, en 4 pacientes: 10010006, 09010002, 10010001, 09040002.



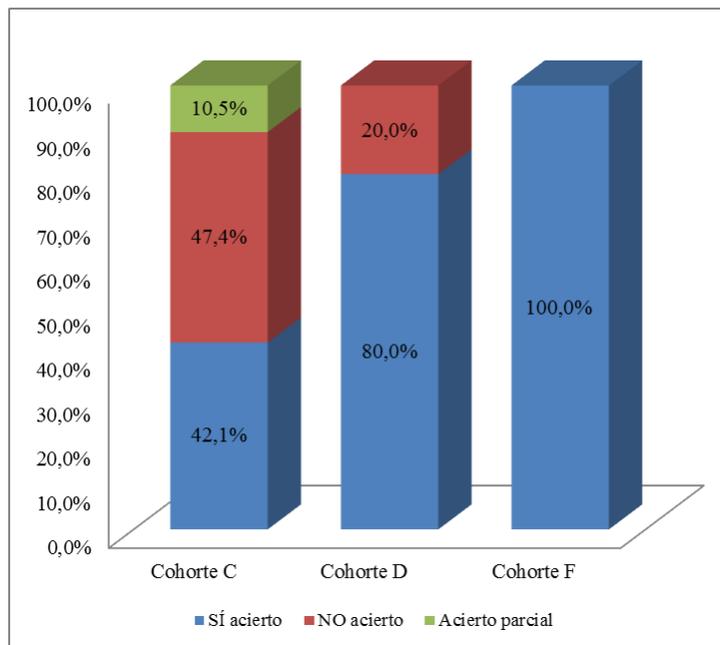
Tabla 54. Análisis de los aciertos en el tratamiento antibiótico prescrito, tras la emisión de los IMPRTs, al compararlo con el antibiograma definitivo, en los pacientes de la COHORTE F

Código paciente	Nº de microorganismos aislados	Nº de antibióticos prescritos	Aciertos con ATB 1	Aciertos con ATB 2	Aciertos con ATB 3	Aciertos con ATB 4	Aciertos totales	Porcentaje de acierto
08110005	2	4	1	2	1	1	5	100%
09070003	1	3	1	1	1*	-	3	100%
09030009	1	4	1	1	1*	0*	3	100%
09030006	2	2	1	1	-	-	2	100%
09100009	1	2	1	1	-	-	2	100%
09030008	1	2	1	1	-	-	2	100%
08110009	3	1	3	-	-	-	3	100%
09050003	1	2	1	0*	-	-	1	100%

*Acierto en los antibióticos prescritos, por decisión facultativa, de forma adicional a los recomendados por los IMPRTs.

Los tratamientos prescritos en los pacientes de la cohorte F fueron activos frente a todos los microorganismos aislados en todos los pacientes, como se muestra en la figura 34. Los antibióticos que se prescribieron de forma adicional, y bajo criterio clínico, no ampliaron, en ningún caso, la cobertura antibiótica sobre estos pacientes.

Figura 34. Distribución de los porcentajes de aciertos en los tratamientos antibióticos prescritos en las diferentes cohortes



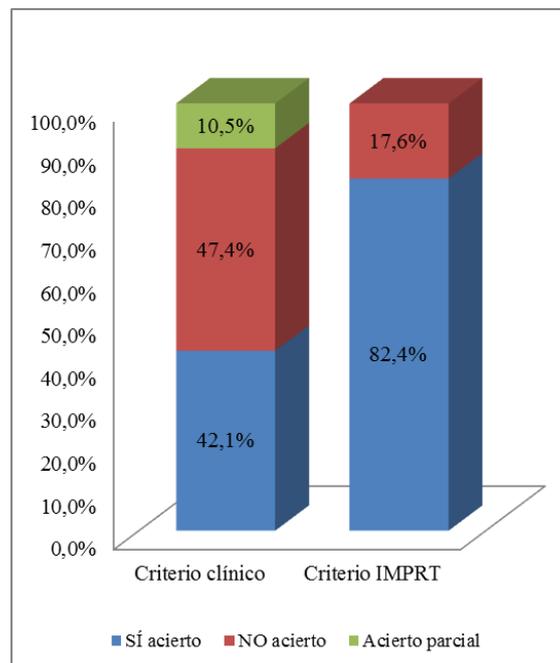
SÍ acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados fueron activos frente a todos los microorganismos aislados
NO acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados no fueron activos frente a ninguno de los microorganismos aislados
Acierto parcial: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados sólo fueron activos frente a algunos de los microorganismos aislados



Resultados

Comparando los pacientes en los que el tratamiento se prescribió siguiendo un criterio exclusivamente clínico (cohorte C), frente a aquellos en los que se siguieron las recomendaciones de los IMPRTs (cohortes D y F), los resultados son los que se muestran en la figura 35.

Figura 35. Distribución de los porcentajes de aciertos en los tratamientos antibióticos prescritos, tras la emisión de los IMPRTs, según se hiciese siguiendo un criterio exclusivamente facultativo o siguiendo las recomendaciones de los IMPRTs



Sí acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados fueron activos frente a todos los microorganismos aislados

NO acierto: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados no fueron activos frente a ninguno de los microorganismos aislados

Acierto parcial: Porcentaje de pacientes en los que los antibióticos empleados sólo fueron activos frente a algunos de los microorganismos aislados

La distribución de los porcentajes de aciertos en los tratamientos antibióticos prescritos, tras la emisión de los IMPRTs, fue significativamente diferente ($p=0,001$) según se prescribiesen siguiendo un criterio exclusivamente facultativo o las recomendaciones de los IMPRTs. Se puede apreciar claramente, que el acierto, cuando se usaron estas últimas, superó en más de 40 puntos porcentuales a los aciertos cuando el tratamiento se prescribió según criterios exclusivamente clínicos.



4.11. VALORACIÓN DE LA ADHERENCIA, Y SU RELACIÓN CON LOS ACIERTOS, EN LA UTILIZACIÓN DE LAS GERB®

Tras el análisis realizado en los apartados anteriores, valorando los aciertos en la prescripción de los tratamientos antibióticos empíricos mediante el uso de los MRLs y/o de las recomendaciones terapéuticas a través de los IMPRTs, se pudo determinar que:

- Como se muestra en la tabla 55, los MRLs se usaron en la prescripción de la terapia empírica en 44 de los 218 pacientes incluidos en el estudio (36 de la cohorte B y 8 de la cohorte F), lo que supuso una adherencia del 20,2%, frente al 79,8% de pacientes en los que no se usó esta herramienta derivada de las GERB®. Mientras que en el primero de estos grupos se acertó en el 80% de las prescripciones, en el segundo sólo se acertó en el 36,4% de las ocasiones.

Tabla 55. Relación entre la adherencia al uso de MRLs en la prescripción de la terapia empírica y el acierto

Prescripción de antibióticos	Porcentaje de pacientes	Porcentaje de acierto
Se usó MRL	20,2%	80,0%
No se usó MRL	79,8%	36,4%

- Como se muestra en la tabla 56, los IMPRTs se usaron en la prescripción de antibióticos en 68 de los 87 pacientes del estudio en los que estos informes estuvieron disponibles (60 de la cohorte D y 8 de la cohorte F), lo que supone una adherencia del 78,2%, frente al 21,8% de pacientes en los que no se usó esta herramienta derivada de las GERB®. Mientras que en el primero de estos grupos se acertó en el 82,4% de las prescripciones, en el segundo sólo se acertó en el 42,1% de las ocasiones.

Tabla 56. Relación entre la adherencia al uso de IMPRTs en la prescripción antibiótica y el acierto

Prescripción de antibióticos	Porcentaje de pacientes	Porcentaje de acierto
Se usó IMPRT	78,2%	82,4%
No se usó IMPRT	21,8%	42,1%



4.12. VALORACIÓN CLÍNICA DEL USO DE LAS GERB[®]

Por último, se valoró la relación que el uso de las GERB[®], y, por tanto, de sus dos aplicaciones derivadas, MRLs e IMPRTs, tuvieron sobre las dos principales variables clínicas evaluadas: mortalidad y días de ingreso en UCI. Para la realización de este análisis se consideraron sólo los 137 pacientes en los que se tuvo la certeza diagnóstica de infección, es decir, en los que hubo aislamiento de algún microorganismo con significación clínica, según los criterios establecidos previamente.

En la tabla 57 se muestra la comparación de los datos de mortalidad y días de estancia en UCI según si el paciente recibió tratamiento antibiótico empírico (fuese por decisión exclusivamente facultativa o siguiendo las recomendaciones de los MRLs) o no.

Tabla 57. Mortalidad y días de ingreso en relación a la prescripción, o no, de tratamiento antibiótico empírico

Tipo de paciente	Promedio del APACHE al ingreso	Porcentaje de mortalidad	Promedio de los días de estancia ⁽¹⁾	Promedio de los días de estancia ⁽²⁾
Con tratamiento empírico (n=92)*	17,7	26,1%	18,6	18,7
Sin tratamiento empírico (n=45)	18,4	26,7%	19,2	18,7

*Incluye pacientes con tratamiento empírico siguiendo los MRLs (n=15) y siguiendo criterio clínico (n=77)

⁽¹⁾ Incluye los pacientes que fallecieron (exitus)

⁽²⁾ No incluye los pacientes que fallecieron (exitus)

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que recibió algún tipo de tratamiento empírico y el que no, ni en la mortalidad ($p=1,000$), ni en los días de estancia ($p=0,591$), ni siquiera cuando, para el análisis de estos, no se incluyeron los pacientes fallecidos ($p=1,000$).

En la tabla 58 se muestra la comparación de los datos de mortalidad y días de ingreso en UCI según se usaran o no los MRLs en la prescripción de los tratamientos antibióticos empíricos.



Tabla 58. Mortalidad y días de ingreso en relación al uso, o no, de los MRLs, en la prescripción de los tratamientos antibióticos empíricos

Tipo de prescripción	Promedio del APACHE al ingreso	Porcentaje de mortalidad	Promedio de los días de estancia ⁽¹⁾	Promedio de los días de estancia ⁽²⁾
Según recomendaciones de los MRLs (n=15)	17,7	20,0%	13,8	15,4
Según criterio facultativo (n=77)	17,6	27,3%	19,5	19,4

⁽¹⁾ Incluye los pacientes que fallecieron (exitus)

⁽²⁾ No incluye los pacientes que fallecieron (exitus)

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que recibió tratamiento empírico según las recomendaciones de los MRLs y el que lo recibió según criterios exclusivamente facultativos, ni en la mortalidad ($p=0,751$), ni en los días de estancia ($p=0,156$), ni siquiera cuando, para el análisis de estos, no se incluyeron los pacientes fallecidos ($p=0,519$).

En la tabla 59 se muestra la comparación de los datos de mortalidad y días de ingreso en UCI en relación al nivel de acierto en la terapia antibiótica prescrita, según ésta siguiese las recomendaciones de los MRLs, o no.

Tabla 59. Mortalidad y días de ingreso en relación al grado de acierto o de cobertura antibiótica de los pacientes con tratamientos antibióticos empíricos

Tipo de prescripción	Grado de acierto o cobertura antibiótica	Porcentaje de mortalidad	Promedio de los días de estancia ⁽¹⁾	Promedio de los días de estancia ⁽²⁾
Según recomendaciones de los MRLs (n=15)	Cobertura total (n=12)	16,7%	13,9	15,3
	Cobertura parcial o sin cobertura (n=3)	33,3%	13,3	16,0
Según criterio facultativo (n=77)	Cobertura total (n=28)	28,6%	20,0	21,0
	Cobertura parcial o sin cobertura (n=49)	26,5%	19,3	18,6

⁽¹⁾ Incluye los pacientes que fallecieron (exitus)

⁽²⁾ No incluye los pacientes que fallecieron (exitus)

Entre los 15 pacientes en los que se prescribió un tratamiento empírico según las recomendaciones de los MRLs, no hubo diferencias significativas ni en la mortalidad ($p=0,516$), ni en los días de estancia ($p=0,828$), ni siquiera cuando, para el análisis de estos, no se incluyeron los pacientes fallecidos ($p=1,000$), cuando se compararon estas variables en relación al grado de acierto o de cobertura antibiótica. Tampoco las hubo, para ninguna



Resultados

de las tres variables, entre los 77 pacientes en los que se prescribió un tratamiento antibiótico empírico basado en criterios clínicos ($p=1,000$, $p=0,820$ y $p=0,758$, respectivamente). Además, se compararon estas mismas variables en función de seguir un tratamiento empírico recomendado por los MRLs o por criterio clínico en los 40 pacientes con cobertura antibiótica total, y tampoco se encontraron diferencias significativas ($p=0,693$, $p=0,202$ y $p=0,505$, respectivamente).

En la tabla 60 se muestra la comparación de los datos de mortalidad y días de ingreso en UCI según se usaran o no los IMPRTs en la prescripción de los tratamientos antibióticos en los 87 pacientes en las que dichas recomendaciones estuvieron disponibles.

Tabla 60. Mortalidad y días de ingreso en relación al uso, o no, de los IMPRTs, en la prescripción de los tratamientos antibióticos

Tipo de prescripción	Promedio del APACHE al ingreso	Porcentaje de mortalidad	Promedio de los días de estancia ⁽¹⁾	Promedio de los días de estancia ⁽²⁾
Según recomendaciones de los IMPRTs (n=68)	18,0	29,4%	19,7	19,3
Según criterio facultativo (n=19)	19,0	36,8%	20,1	24,9

⁽¹⁾ Incluye los pacientes que fallecieron (exitus)

⁽²⁾ No incluye los pacientes que fallecieron (exitus)

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que recibió tratamiento según las recomendaciones de los IMPRTs y el que lo recibió según criterios exclusivamente facultativos, ni en la mortalidad ($p=0,735$), ni en los días de estancia ($p=0,943$), ni siquiera cuando, para el análisis de estos, no se incluyeron los pacientes fallecidos ($p=0,219$).

En la tabla 61 se muestra la comparación de los datos de mortalidad y días de ingreso en UCI en relación al nivel de acierto en la terapia antibiótica prescrita, según ésta siguiese las recomendaciones de los IMPRTs, o no.



Tabla 61. Mortalidad y días de ingreso en relación al grado de acierto o de cobertura antibiótica de los pacientes con tratamientos antibióticos prescritos tras la emisión de los IMPRTs

Tipo de prescripción	Grado de acierto o cobertura antibiótica	Porcentaje de mortalidad	Promedio de los días de estancia ⁽¹⁾	Promedio de los días de estancia ⁽²⁾
Según recomendaciones de los IMPRTs (n=68)	Cobertura total (n=56)	25,0%	16,3	17,4
	Cobertura parcial o sin cobertura (n=12)	50,0%	35,5	32,8
Según criterio facultativo (n=19)	Cobertura total (n=8)	25,0%	16,4	18,2
	Cobertura parcial o sin cobertura (n=11)	45,5%	22,8	31,7

⁽¹⁾ Incluye los pacientes que fallecieron (exitus)

⁽²⁾ No incluye los pacientes que fallecieron (exitus)

Entre los 68 pacientes en los que se prescribió un tratamiento según las recomendaciones de los IMPRTs, no hubo diferencias significativas en la mortalidad ($p=0,159$) cuando se comparó esta variable en relación al grado de acierto o de cobertura antibiótica. Sin embargo, sí la hubo en los días de estancia ($p=0,004$), que fueron significativamente menores entre los pacientes en los que el grado de cobertura del tratamiento antibiótico fue pleno. Cuando, para el análisis de estos, no se incluyeron los pacientes fallecidos, no hubo diferencias significativas ($p=0,138$). Tampoco las hubo, para ninguna de las tres variables, entre los 19 pacientes en los que se prescribió un tratamiento antibiótico basado en criterios clínicos ($p=0,633$, $p=0,373$ y $p=0,179$, respectivamente). Además, se compararon estas mismas variables en función de seguir un tratamiento recomendado por los IMPRTs o por criterio clínico en los 64 pacientes con cobertura antibiótica total, y tampoco se encontraron diferencias significativas ($p=1,000$, $p=0,993$ y $p=0,870$, respectivamente).



Resultados

5. DISCUSIÓN



En la práctica diaria, ante la sospecha clínica de infección de un paciente, un médico se encuentra con la necesidad de instaurar una terapia antibiótica empírica, precoz y adecuada, es decir, que se ajuste, de la forma más precisa posible, a la mejor opción terapéutica, a pesar de desconocer el microorganismo o microorganismos responsables del proceso infeccioso concreto. Es habitual que el criterio usado para elegir el tratamiento antibiótico en esta situación, esté basado en su propia experiencia o en guías de práctica clínica elaboradas por diferentes sociedades científicas o instituciones sanitarias.

Sin embargo, la utilización de estas guías no está exenta de algunos inconvenientes. En primer lugar, es habitual que las sociedades que las editan se encuentren lejos del ámbito en el que cada personal sanitario trabaja, a menudo incluso fuera de su país, por lo que pueden no ajustarse adecuadamente a las necesidades terapéuticas de los pacientes. Por otro lado, existen discrepancias sobre las recomendaciones, por lo que éstas pueden no coincidir entre diferentes sociedades científicas, o no hacerlo con las recomendaciones institucionales en cada ámbito de trabajo. Además, las actualizaciones no siempre incorporan las novedades farmacológicas que van apareciendo, o hay problemas en la difusión para acceder a las últimas versiones, o, simplemente, no resultan cómodas de utilizar, puesto que no es fácil para el médico manejar varios protocolos para una misma patología. El formato habitual en papel suele acentuar algunos de estos problemas.

Como se ha señalado, un inconveniente relevante de la mayoría de estas guías, es que no están basadas en el análisis de la epidemiología microbiana local, de cada área de trabajo, que, como se sabe, puede variar considerablemente de unas zonas a otras, incluso entre los diferentes servicios de un mismo hospital. Aún en el caso de que se contemple dicha epidemiología, la falta de actualización permanente de estos mapas microbiológicos, puede hacer que, en poco tiempo, queden desfasados, perdiendo la utilidad inicial para la que fueron diseñados. En este sentido, son numerosas las publicaciones que alertan de la idoneidad de analizar la epidemiología local para establecer guías terapéuticas de práctica clínica actualizadas, que orienten en la prescripción empírica de antibióticos (ATS/IDSA, 2005; Dellit y cols., 2007; Mermel y cols., 2009; Rodríguez-Baño y cols., 2012; Rotstein y cols., 2008).

En cualquier caso, como se ha comentado, las guías de práctica clínica no son útiles si no disponen de un diseño que permita un acceso cómodo a la información y una amplia difusión de la misma; es decir, un formato accesible y cómodo para el clínico (Pestotnik,



2005), que, además, se acompañe de programas de formación específica continuada (Nathwani y Christie, 2007), e, incluso, reuniones de grupos de trabajo multidisciplinares que ayuden a que estas guías puedan ser correctamente interpretadas y utilizadas a lo largo del tiempo (Eiland y cols., 2007).

Los sistemas informatizados de apoyo a la decisión clínica son herramientas de consulta clínica que, usando datos de estadísticas poblacionales y datos del propio paciente, asisten al médico en el diagnóstico y en la elección de los tratamientos. Allí donde se han desarrollado, estos sistemas se han demostrado eficaces en mejorar la atención médica, reducir errores de prescripción, disminuir el volumen de fármacos prescritos y/o de los días de tratamiento, y mejorar la adherencia a las recomendaciones terapéuticas (Evans y cols., 1998; Pestotnik, 2005; Thursky y Mahemoff, 2007). Kawamoto y cols. (2005), en una revisión sistemática, demostró que el uso de estos sistemas informatizados de apoyo a la decisión clínica se asoció a mayores posibilidades de éxito cuando el sistema estuvo integrado en el proceso clínico y la recomendación terapéutica estuvo disponible en el momento y lugar de la toma de decisiones. Sin embargo, estos programas no deben sustituir el juicio clínico, sino aumentar la información disponible para que el médico tome la decisión correcta, de manera ágil y rápida (Rodríguez-Baño y cols., 2012).

En nuestro hospital, y en el ámbito de la patología infecciosa, el desarrollo de una nueva herramienta informática, de apoyo a la decisión terapéutica, basada en el análisis de la epidemiología microbiana local y con un fácil acceso a la información (GERB[®]), ha permitido a los médicos adoptar decisiones terapéuticas basadas en el conocimiento de las causas más frecuentes de infección, así como de los antibióticos más activos frente a dichos agentes infecciosos, en su área de trabajo. La GERB[®] es una herramienta dinámica, accesible gracias a su publicación web y con un formato gráfico de muy fácil interpretación. Algunos aspectos básicos de su diseño son que es capaz de analizar la epidemiología bacteriana local, es decir, la propia de cada servicio hospitalario, que se actualiza permanentemente de forma automática, y que los antibióticos que se informan se corresponden con aquellos que presentan las mejores características PK/PD según el proceso infeccioso del que se trate.



Para el análisis de la epidemiología microbiana local, la GERB® considera la información acumulada sobre todas las bacterias con significación clínica aisladas durante el último año en pacientes que han desarrollado un proceso infeccioso durante el transcurso de su ingreso en cualquier unidad hospitalaria, y los antibiogramas realizados. Se optó, de forma consensuada, por un intervalo de hasta un año anterior a la fecha en la que se realizaba la consulta, por no existir estudios previos que determinen cuál es el periodo o ventana temporal ideal para considerar que la información analizada en dicho periodo refleja, de una forma precisa, la realidad epidemiológica actual, sin verse interferida por datos antiguos.

Otro gran objetivo de su diseño fue la actualización diaria, ya que los resultados de los estudios de sensibilidad bacteriana realizados día a día en el Servicio de Microbiología Clínica del CHT son incorporados de forma automática a la GERB®, quedando su información actualizada, por tanto, cada 24 horas.

Como se puede advertir, el papel que juega el microbiólogo clínico en este proceso es imprescindible, ya que la recomendación terapéutica aportada por la guía está basada en el análisis de los microorganismos prevalentes en cada área hospitalaria y en los antibióticos más activos frente a los mismos. Esta información se extrae directamente de la identificación y estudio de sensibilidad antibiótica que continuamente se realiza en el Servicio de Microbiología Clínica del CHT, contribuyendo a la actualización periódica de los resultados.

Por tanto, la GERB® cumple con muchos de los requisitos que, como se ha comentado anteriormente, debe cumplir una guía de práctica clínica. Sin embargo, sólo una evaluación exhaustiva del impacto que el uso de esta guía tiene sobre la adecuación de los tratamientos antibióticos empíricos, permitiría establecer, con absoluta seguridad, que la utilización de la información que la nueva guía proporciona mejora significativamente la prescripción antibiótica empírica respecto al empleo de otras guías habituales, en otros formatos, o de la decisión propia del médico, basada en su experiencia y conocimientos. Esto podría tener un gran impacto en la práctica clínica general, al demostrar que la utilización de la guía aumenta la prescripción de antibióticos precisos, seguros y eficaces para el paciente, con el consiguiente impacto favorable en la morbi-mortalidad (Wilson y cols., 2010).



La UCI es una de las unidades de ingreso hospitalario con una mayor representación en cuanto al número de pacientes con infecciones nosocomiales, relacionadas con la utilización extensa de dispositivos artificiales, con los procedimientos invasivos que se llevan a cabo y con la gravedad de los pacientes allí ingresados. Los facultativos de estas unidades clínicas conocen bien el arsenal terapéutico del que se dispone para tratar las infecciones. Sin embargo, también es una de las áreas en las que el riesgo de administración de un tratamiento antibiótico inadecuado es mayor, como consecuencia de las elevadas tasas de infecciones por microorganismos resistentes y multirresistentes. Además, los intensivistas se encuentran frecuentemente con el dilema de la necesidad de prescribir antibióticos ante la sospecha de infección del paciente y, sin embargo, evitar la administración de antibióticos innecesarios para minimizar la presión que la sobreutilización de estos fármacos ejerce para favorecer el desarrollo de resistencias bacterianas (Ibrahim y cols., 2001).

Por todos estos motivos, y otros, las UCIs son, en muchos casos, las áreas hospitalarias elegidas para evaluar las guías y/o recomendaciones de uso de antimicrobianos, aunque la gravedad de los pacientes que se encuentran ingresados en estas unidades pueda interferir en el impacto clínico (Álvarez-Lerma y cols., 2006; Ibrahim y cols., 2000; Iregui y cols., 2002). Por estas mismas razones, la UCI del Complejo Hospitalario Torrecárdenas fue el escenario elegido en nuestro estudio para evaluar el impacto clínico de la instauración, en nuestro hospital, de la GERB[®]. Pensamos, sin embargo, que su aplicabilidad puede ser exportable a cualquier otra unidad de ingreso hospitalario de este u otro hospital, e, incluso, fuera del ámbito estrictamente hospitalario, como puede ser el de la Atención Primaria.

En nuestro caso, el desarrollo de dos herramientas diferenciadas a partir de la GERB[®] como los MRL (que se han mostrado a los clínicos en formato web, a través de monitores, en su propia área de trabajo) y los IMPRT (informes emitidos directamente por el microbiólogo, en formato impreso y que acotan la información en función del aislamiento presuntivo de una o varias bacterias en muestras procedentes del paciente), ha permitido evaluar ambas aplicaciones, por separado, en su capacidad de recomendar la mejor opción terapéutica atendiendo a cuál es el microorganismo más prevalente según la patología infecciosa considerada (infecciones de vías respiratorias bajas, infecciones del



tracto urinario y bacteriemias), y cuál el perfil de sensibilidad a los antibióticos más probable en cada área hospitalaria.

Los MRL permiten estructurar los datos epidemiológicos por áreas hospitalarias y patologías infecciosas, actualizar la información diariamente y de forma automática tras la incorporación de nuevos resultados de laboratorio, presentar la información a través de un entorno web y mostrar la información sobre resistencia bacteriana a los antibióticos habitualmente usados en el tratamiento de una patología infecciosa, mediante un gráfico de fácil interpretación.

Cuando se analizó el porcentaje de acierto en la prescripción de tratamientos antibióticos empíricos, entendido como cada ocasión en la que el antibiótico utilizado empíricamente fue activo frente a cada uno de los microorganismos aislados en un paciente, para cada una de las cohortes en las que estos fueron agrupados, se observaron diferencias significativas entre las cohortes en las que el tratamiento antibiótico empírico se realizó siguiendo las recomendaciones de los MRL (cohorte B con 85,7% de aciertos y cohorte F con 75%) y en las que no se siguieron estas recomendaciones (cohorte A con 40% de aciertos, cohorte C con 33,3% y cohorte D con 34,4%). Por tanto, se pudo afirmar que los MRL mejoraron la adecuación de los tratamientos antibióticos empíricos a la mejor opción terapéutica según el antibiograma final del microorganismo o microorganismos finalmente identificados, y, de esta forma, el tratamiento antibiótico empírico fue más precoz, preciso y eficaz, en aquellos pacientes en los que éste se realizó atendiendo a dichas recomendaciones.

Cuando este mismo análisis se realizó considerando el tipo de proceso infeccioso y al microorganismo aislado, en ambos casos, nuevamente, se observaron diferencias significativas entre las cohortes en las que el tratamiento antibiótico empírico se realizó siguiendo las recomendaciones de los MRL y aquellas en las que no se siguieron éstas. Por tanto, la utilización precoz de un tratamiento antibiótico empírico eficaz, cuando se siguieron las recomendaciones de los MRL, fue independiente del tipo de proceso infeccioso y del microorganismo aislado. Es decir, fuese cual fuese la patología infecciosa del paciente (infección de vías respiratorias bajas, infección del tracto urinario o bacteriemia), y fuese cual fuese la bacteria identificada en las muestras procedentes de cualquiera de estas localizaciones (bacilo gramnegativo o coco grampositivo), el paciente recibió un tratamiento empírico que se adecuaba al resultado final del antibiograma.



Discusión

Por su parte, los IMPRT permiten, tras obtener un aislamiento o identificación presuntiva de uno o varios microorganismos a partir de una muestra obtenida de un paciente concreto, emitir un informe en el que, con anterioridad al antibiograma, se establece una recomendación terapéutica atendiendo al tipo de microorganismo aislado y al perfil de sensibilidad más probable, según la epidemiología local de la unidad de ingreso del paciente y de su patología infecciosa concreta.

Al analizar, también en este caso, el porcentaje de acierto en la recomendación de tratamientos antibióticos tras la emisión de estos informes, entendido como cada ocasión en la que el antibiótico recomendado fue activo frente a cada uno de los microorganismos aislados en un paciente, se observó que, independientemente de la cohorte de inclusión de cada paciente y del tipo de patología infecciosa, la probabilidad de que un antibiótico recomendado a través de IMPRT fuese adecuado, fue, por término medio, superior al 90%. Es decir, 9 de cada 10 antibióticos recomendados a través de la emisión de un IMPRT fueron activos según el antibiograma final de los microorganismos aislados.

Como cada facultativo de la UCI tuvo libertad de elección del tratamiento tras la emisión de los IMPRT, se analizó también el nivel de acierto en la prescripción de tratamientos antibióticos recomendados, entendido como cada ocasión en la que el antibiótico utilizado ahora fue activo frente a cada uno de los microorganismos aislados en un paciente, para cada una de las cohortes en las que estos fueron agrupados. Nuevamente, al igual que había ocurrido con el análisis de los MRL, se observaron diferencias significativas entre las cohortes en las que el tratamiento antibiótico se realizó siguiendo las recomendaciones de los IMPRT (cohorte D con 80% de aciertos y cohorte F con 100%) y la cohorte en la que no se siguieron estas recomendaciones (cohorte C con 42,1% de aciertos). Por tanto, se pudo afirmar que seguir las recomendaciones de los IMPRT mejoró la adecuación de los tratamientos antibióticos a la mejor opción terapéutica según el antibiograma final del microorganismo o microorganismos finalmente identificados, y, de esta forma, el tratamiento antibiótico fue más preciso y eficaz en aquellos pacientes en los que éste se realizó atendiendo a dichas recomendaciones.

En definitiva, en nuestra experiencia, la utilización de los MRL e IMPRT contribuyó a adecuar la utilización de los antibióticos, favoreciendo la administración de aquellos que fueron más activos para cada situación clínica. En general, el menor porcentaje de acierto cuando las prescripciones antibióticas empíricas se realizaron por



criterios clínicos, se relacionó con la prescripción, en estos pacientes, de antibióticos en monoterapia, especialmente de amoxicilina-clavulánico, o con el uso de combinaciones de antibióticos de espectro reducido o frente a los cuales las tasas de resistencia de los microorganismos fueron elevadas. Sin embargo, el uso de terapias combinadas y, sobre todo, de antibióticos frente a los que las tasas de resistencia fueron muy bajas, como ocurrió en los pacientes en los que se usaron las recomendaciones de los MRL e IMPRT, incrementó considerablemente la tasa de aciertos.

Uno de los grandes problemas para la evaluación de este tipo de intervenciones, con sistemas expertos que ayudan a la toma de decisiones terapéuticas, es la adherencia de los médicos a su uso. Con la finalidad de que la utilización de la GERB® fuese adecuada y se realizase según los criterios que se habían establecido, se llevaron a cabo varias sesiones clínicas de difusión y formación dirigidas a los clínicos que las iban a utilizar, comprobando además su nivel de aceptación y cumplimiento. A pesar de que estas sesiones informativas, y al mismo tiempo formativas, fueron acogidas positivamente, la adherencia, especialmente a los MRL, fue relativamente baja. Es habitual que el médico, ante la implantación de un sistema novedoso, sea reacio a abandonar su propio criterio o el que dictan guías de terapia antimicrobiana de reconocido prestigio, especialmente en la prescripción de tratamientos empíricos, y sobre todo cuando, como en nuestro caso, al tratarse de una aplicación nueva, se desconoce, a priori, el nivel de adecuación de la decisión tomada siguiendo estas recomendaciones. Como sentenció Cabana y cols. (1999), una razón importante para que los médicos no se adhieran al uso de nuevas recomendaciones terapéuticas es pensar que no van a tener éxito. Sin embargo, la adherencia a los IMPRT fue muy superior, posiblemente debido a que, en este caso, se trató de un informe impreso, emitido por facultativos especialistas en microbiología, y en el que, explícitamente, se recomendaba un tratamiento antibiótico basado en una identificación presuntiva del microorganismo/s aislado/s.

En cualquier caso, la adherencia a las GERB® fue irregular, y se produjo más frecuentemente cuando el paciente tuvo una situación clínica más grave (hay que destacar que el valor promedio del APACHE II en los 8 pacientes en los que se usaron las recomendaciones de los MRL y de los IMPRT fue de 21, el mayor de toda la serie) o cuando la opción propuesta fue continuar con la misma terapia antibiótica. Al igual que en



el estudio de Eiland y cols., (2007), nuestro análisis mostró que las intervenciones educativas fueron sólo moderadamente eficaces en la mejora de la adecuación de la prescripción de la terapia antibiótica empírica de acuerdo con la GERB[®].

La elección adecuada y precoz de los tratamientos antibióticos empíricos debe tener un impacto clínico favorable en los pacientes con infección. La relación entre la prolongación de la estancia hospitalaria, el aumento de los costes, el aumento de la toxicidad, el incremento de las resistencias bacterianas o el aumento de las tasas de mortalidad y el tratamiento antibiótico inadecuado de inicio, se ha demostrado en numerosos estudios (Álvarez-Lerma, 1996; Capdevila Morell, 2008; Garmacho-Montero y cols., 2003; Heyland y cols., 1999; Kumar y cols., 2009; Lee y cols., 2005; Luna y cols., 1997; Rello, 2007; Safdar y cols., 2005; Vallés y cols., 2003; Warren y cols., 2003). Por ese motivo, uno de los objetivos de nuestro trabajo fue valorar el impacto clínico que el uso de las aplicaciones derivadas de la GERB[®] tenía en la mortalidad y en los días de estancia, habiéndonos planteado como probable, que hubiese una disminución en ambos parámetros, relacionada con un mayor acierto en la prescripción antibiótica, tanto empírica como dirigida. Sin embargo, en nuestro trabajo, no se pudo demostrar estadísticamente esta relación.

Hay que destacar que otros estudios han obtenido resultados similares a los nuestros, demostrando que el desarrollo e implementación de protocolos locales de tratamiento, aunque se han asociado a un aumento de la adecuación de la terapia empírica y a una reducción de la duración de los tratamientos antibióticos, no han supuesto una reducción significativa ni en la mortalidad, ni en las estancias (Dellit y cols., 2008; Ibrahim y cols., 2001).

Este hecho, de que no hubiera diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que recibió algún tipo de tratamiento empírico o dirigido y el que no, ni en la mortalidad, ni en los días de estancia, ni siquiera cuando, para el análisis de estos, no se incluyeron los pacientes fallecidos, contrasta de manera notable, con la indudable y demostrada adecuación de los tratamientos prescritos cuando se utilizaron los MRL y/o los IMPRT. Pensamos que esta aparente discrepancia puede ser debida, en nuestro caso, a diferentes razones:



1. Los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron pacientes ingresados en UCI, cuya situación clínica inicial, que motivó el ingreso, y la comorbilidad habitual de estos pacientes, fueron factores decisivos y determinantes de su mortalidad y estancia hospitalaria, independientemente del tratamiento antibiótico recibido y del acierto en la prescripción para tratar adecuadamente la patología infecciosa desarrollada durante el ingreso.
2. El porcentaje de adherencia, especialmente a las recomendaciones de los MRL, no fue lo suficientemente alto. Teniendo en cuenta que el nivel de acierto de estas recomendaciones fue en torno al 80%, pero sólo se usaron en el 20,2% de las ocasiones en las que estuvieron disponibles, cabe pensar que, de haberse usado en un mayor número de casos, estos pacientes hubiesen recibido un tratamiento empírico adecuado más precozmente, lo que podría haber incidido favorablemente en los parámetros clínicos evaluados.
3. Hubo un porcentaje importante de pacientes incluidos en el estudio (37,2%) en los que se realizó tratamiento empírico, se siguiesen (29 pacientes) o no (52 pacientes) las recomendaciones de los MRL, y en los que finalmente no se aisló ningún microorganismo responsable del supuesto proceso infeccioso. Esto podría deberse a dos motivos: que el paciente no tuviese realmente ninguna patología infecciosa de origen bacteriano, o que el tratamiento empírico precoz fuese eficaz, siendo responsable de resultados negativos en el estudio microbiológico. Tal vez, si se hubiese utilizado algún marcador específico de infección bacteriana como criterio de inclusión en el estudio, como la determinación de procalcitonina, hubiésemos minimizado este problema.
4. Por último, la diversidad de opciones que podía adoptar un clínico a la hora de prescribir un tratamiento antibiótico, debido a que la decisión fue libre y las recomendaciones no eran vinculantes (usar o no las recomendaciones de los MRL, usar o no las recomendaciones de los IMRT, usar ambas recomendaciones, o no usar ninguna de ellas), así como la posibilidad de que, a lo largo del ingreso del paciente se hubiesen realizado modificaciones terapéuticas por diversas razones (pacientes que no progresaban satisfactoriamente, aparición de toxicidad farmacológica, reinfecciones, etc.) y que éstas no fuesen registradas, no nos permitió medir, de forma fiable, el impacto de las intervenciones, debido a la propia naturaleza del estudio.



Nuestro trabajo resulta novedoso, y se trata, a nuestro entender, del primer estudio de estas características que se realiza para evaluar una herramienta como ésta:

1. La mayor parte de los estudios que evalúan el impacto clínico de guías o recomendaciones terapéuticas, sólo lo hacen sobre una patología infecciosa concreta, habitualmente neumonías asociadas a ventilación mecánica o bacteriemias (Beardsley y cols., 2006; Dellit y cols., 2008; Ibrahim y cols., 2000; Ibrahim y cols., 2001; Iregui y cols., 2002; Lancaster y cols., 2008; Lee y cols., 2005; Leibovici y cols., 1998; Rello, 2007; Retamar y cols., 2012; Soo Hoo y cols., 2005; Vallés y cols., 2003). Sin embargo, en nuestro proyecto se consideraron, al mismo tiempo, tres procesos infecciosos diferentes: infecciones de vías respiratorias bajas, infecciones del tracto urinario y bacteriemias.
2. Por otro lado, la novedad radica no sólo en que se trata de un nuevo sistema informatizado de apoyo a la decisión terapéutica, desarrollado por nosotros, sino en que, además, en él se ha procurado incorporar muchas de las propiedades que se consideran deseables para una herramienta como ésta: el sistema está integrado en el proceso clínico, la recomendación terapéutica está disponible en el lugar de la toma de decisiones, siendo muy fácil tanto el acceso a ella como la interpretación, se actualiza de forma permanente y automática, y se informan sólo antibióticos con las mejores características PK/PD frente a microorganismos habituales en los procesos infecciosos considerados y sólo cuando el número de ensayos realizados para cada antibiótico es lo suficientemente elevado como para considerar significativos sus resultados.
3. Por último, esta nueva herramienta, aporta, fundamentalmente, la novedad de reflejar la epidemiología bacteriana local, de cada área de ingreso o atención del paciente, razón por la que consideramos que el nivel de acierto en las prescripciones antibióticas puede ser tan elevado en comparación con el uso de otros criterios, basados en la experiencia del facultativo o en guías de práctica clínica elaboradas por diferentes sociedades científicas, que, en última instancia, no tienen en cuenta este factor epidemiológico.

Reconocemos que, en nuestro trabajo, existen algunas limitaciones como consecuencia de la dificultad intrínseca para realizar este tipo de estudios, en el que se evalúan medidas encaminadas a la mejora del uso de antibióticos y su impacto. En primer lugar, debido a que no pueden ser estudios aleatorizados y controlados, sino que deben



estar basados en diseños prospectivos y cuasi-experimentales, la intervención sobre los pacientes no se pudo realizar atendiendo a un protocolo estricto, y, por ello, no se pudieron controlar todas las variables clínicas necesarias. No se pudo descartar la influencia que, sobre las variables de impacto clínico, pudieran haber tenido otras variables no medidas o consideradas. Por tanto, la naturaleza de este trabajo no nos permitió establecer una relación significativa entre la prescripción de un tratamiento antibiótico adecuado y los resultados clínicos específicos, incluyendo la estancia hospitalaria y la mortalidad.

En segundo lugar, fue difícil la valoración del impacto clínico de la aplicación de la GERB®, ya que en un porcentaje elevado de pacientes (37,2%) no se aisló ningún microorganismo, por lo que, a pesar de la sospecha de infección, no hubo confirmación microbiológica. Es probable que una parte importante de los tratamientos empíricos que se llevaron a cabo, bien por criterio clínico o siguiendo los MRL podrían no haber sido una verdadera infección bacteriana, pero también hay que considerar que el inicio precoz de la terapia antibiótica podría haber evitado el crecimiento del microorganismo en cultivo. En el primero de los casos, la elección de uno u otro antibiótico no habría condicionado la evolución final de estos pacientes, pero sí lo podría haber hecho en la segunda de las situaciones. De hecho, en este sentido, es posible que el menor número de pacientes en los que se aisló algún microorganismo cuando el tratamiento empírico estuvo basado en las recomendaciones de los MRL (34,1%), se relacione con las altas tasas de acierto en la prescripción antibiótica cuando se siguieron estas recomendaciones.

Por último, para la valoración de los tratamientos antibióticos y su nivel de acierto, no se tuvo en cuenta el aislamiento de otros microorganismos frente a los que estos tratamientos no tienen actividad. Es el caso, fundamentalmente de hongos como *Candida* spp., que representó, tan sólo, un 5% de los microorganismos identificados.

El problema de las resistencias bacterianas está obligando a utilizar los antibióticos bajo una perspectiva del mínimo daño ecológico posible, intentando frenar el progresivo aumento de las infecciones causadas por agentes bacterianos multirresistentes. La intervención, en nuestro estudio, estuvo destinada, en todo momento, a adecuar la utilización de antibióticos, favoreciendo la administración de aquellos que eran más activos para cada situación clínica, de menor espectro antibacteriano y minimizando el daño ecológico. Podemos decir que esta nueva aplicación, GERB®, es una herramienta



Discusión

dinámica, muy accesible y fácil de interpretar, que ayuda al médico en la elección de la terapia antibiótica, teniendo en cuenta la epidemiología bacteriana local, y que puede aumentar el porcentaje de pacientes en los que se inicie un tratamiento empírico adecuado. En definitiva, la GERB[®] es una intervención sencilla y exitosa que mejora la práctica médica y el tratamiento con antibióticos en un hospital.

6. CONCLUSIONES



1. La utilización de las recomendaciones de la GERB®, basadas en el análisis de la epidemiología microbiana local a través de los Mapas de Resistencia Locales, mejoró, de forma significativa, el acierto en la prescripción de tratamientos antibióticos empíricos en pacientes con sospecha de infección nosocomial ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Consideramos, por tanto, que el tratamiento antibiótico empírico fue más preciso en éstos que en aquellos pacientes en los que se usaron criterios diferentes a éste para la prescripción de antibióticos.
2. La utilización de las recomendaciones de la GERB®, basadas en el análisis de la epidemiología microbiana local a través de los Informes Microbiológicos Preliminares con Recomendación Terapéutica, también mejoró, de forma significativa, el acierto en la prescripción de tratamientos antibióticos dirigidos, es decir, a partir de la obtención de un aislamiento bacteriano presuntivo. Consideramos, por tanto, que el tratamiento antibiótico dirigido fue más preciso en aquellos pacientes en los que éste se realizó atendiendo a dichas recomendaciones, que en aquellos en los que se usaron criterios diferentes a éste para la prescripción de antibióticos.
3. El menor porcentaje de acierto cuando las prescripciones antibióticas empíricas se realizaron por criterios diferentes a las recomendaciones de la GERB®, se relacionó con la prescripción, en estos pacientes, de antibióticos en monoterapia y con el uso de antibióticos de espectro reducido o frente a los cuales las tasas de resistencia de los microorganismos fueron elevadas. Sin embargo, el uso de terapias combinadas y, sobre todo, de antibióticos frente a los que las tasas de resistencia bacteriana fueron muy bajas, como ocurrió en los pacientes en los que se usaron las recomendaciones de la GERB®, incrementó considerablemente el porcentaje de antibióticos activos prescritos en la terapia empírica.
4. La adherencia a las recomendaciones de la GERB® fue irregular, siendo más frecuente la utilización de las recomendaciones de los Informes Microbiológicos Preliminares con Recomendación Terapéutica que la de los Mapas de Resistencia Locales. La mayor utilización, por parte de los médicos, de los primeros, se justificaría por tratarse de



Conclusiones

informes impresos, emitidos por facultativos especialistas en microbiología, y en los que, explícitamente, se recomendaba un tratamiento antibiótico basado en una identificación presuntiva del microorganismo o microorganismos aislados.

5. A pesar de que la implantación de la GERB[®] en la Unidad de Cuidados Intensivos del Complejo Hospitalario Torrecárdenas se asoció a un incremento significativo de la adecuación de la terapia empírica, no se pudo demostrar, por las características propias del estudio y la incidencia de factores que no pudieron ser controlados, que ello haya supuesto una reducción, ni en la mortalidad, ni en los periodos de ingreso hospitalario.

6. Son necesarios nuevos estudios, en el ámbito de las Unidades de Cuidados Intensivos, pero también de otros servicios hospitalarios e, incluso, en el de la Atención Primaria, que nos permitan obtener resultados concluyentes sobre el impacto clínico que la mejora en la prescripción de los tratamientos antibióticos empíricos cuando se emplean las recomendaciones de la GERB[®] tienen en términos de reducción de la estancia hospitalaria, disminución de las tasas de mortalidad, descenso de las tasas de resistencia bacteriana y reducción de los costes, entre otros parámetros que ayuden a cuantificar un uso eficaz y eficiente de los antibióticos.

7. BIBLIOGRAFÍA



- Aarts MA**, Hancock JN, Heyland D, y cols. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2008; 36(1): 108-117.
- Álvarez-Lerma F**, Álvarez B, Luque P, y cols. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2006; 10: R78.
- Álvarez-Lerma F**. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996; 22(5): 387-394.
- Álvarez-Lerma F**. Vigilancia de la infección nosocomial en pacientes críticos: programa ENVIN. *REMI* 2004; 4(8): C16.
- Andreu A**, Alos JI, Gobernado M, y cols. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(1): 4-9.
- Ángel Díaz MA**, Ramón Hernández J, Martínez Martínez L, y cols. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27(9): 503-510.
- Armadans L**, De Arquer M, Brotons M, y cols. Prevalencia de las infecciones en los hospitales españoles. Estudio EPINE 2008. Resultados de los estudios de 2004, 2005, 2006, 2007 y evolución 1990-2007: 18 años. Disponible en: http://www.sempsph.com/sempsph/attachments/284_N%C3%BAmero%201%202008.pdf (acceso 2/10/2012).
- Asensio A**, Cantón R, Vaqué J, y cols. Nosocomial and community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitalized patients (Spain, 1993-2003). *J Hosp Infect* 2006; 63(4): 465-471.
- ATS/IDSA: American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America.** Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 388-416.
- Barenfanger J**, Short MA, Groesch AA. Improved antimicrobial interventions have benefits. *J Clin Microbiol* 2001; 39(8): 2823-2828.



- Bassetti M**, Topal J, Di Biagio A, y cols. The organization of infection control in Italy. *J Hosp Infect* 2001; 48(2): 83-85.
- Beardsley JR**, Williamson JC, Johnson JW, y cols. Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130(3): 787-793.
- Bergogne-Bérézin E y Towner KJ**. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9(2): 148-165.
- Bermejo B**, García de Jalón J, Insausti J. Vigilancia y control de las infecciones nosocomiales: EPINE, VICONOS, PREVINE, ENVIN-UCI. *Anales* 2000; 23(2): 37-47.
- Besier S**, Ludwig A, Zander J, y cols. Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: gene dosage effect, stability, fitness costs, and cross-resistances. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(4): 1570-1572.
- Biavasco F**, Vignaroli C, Varaldo PE. Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(6): 403-417.
- Biedenbach DJ**, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparison among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2002. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50 (1): 59-69.
- Blasco Loureiro L**, Souto Moure C, Marchena Fernández MA. Infecciones del tracto urinario. Pautas de tratamiento empírico de la infección no complicada según los datos de sensibilidad antimicrobiana de un área de salud. *Farmacia de Atención Primaria* 2006; 4(1): 20-23.
- Boucher HW y Sakoulas G**. Perspectives of Daptomycin resistance, with emphasis on resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 45(5): 601-608.
- Brun-Buisson C**, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(3): 617-624.
- Bruun T y Loewer HL**. Prevalence surveillance system of nosocomial infections in Norway. *Euro Surveill* 2007; 12(8): E070830.2.
- Burke JP**. Infection control - a problem for patient safety. *N Engl J Med* 2003; 348 (7): 651-656.



- Cabana MD**, Rand CS, Powe NR, y cols. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282(15): 1458-1465.
- Cafini F**, González N, Torrico M, y cols. Influencia del desplazamiento de la unión a proteínas por ibuprofeno en la actividad de una cefalosporina de tercera generación frente a *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19(4): 332-336.
- Cantón R**. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(6): 375-385.
- Capdevila Morell JA**. Uso empírico de antibióticos en infecciones nosocomiales. *Rev Clin Esp* 2008; 208(9): 423-425.
- Carlson RV**, Boyd KM, Webb DJ. The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57(6): 695-713.
- Carratalá Navas E**, San Juan R, Soriano F, y cols. Guía de recomendaciones en la terapia secuencial antibiótica (TSA). Guías clínicas SEIMC. Aguado JM y Fortún J (editores). SEIMC, 2006.
- Casey AL**, Lambert PA, Elliott TSJ. Staphylococci. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29(Suppl 3): S23-S32.
- Castro Añón O**, Paredes Vila S, Calvo Álvarez U, y cols. Protocolo de tratamiento empírico de las neumonías nosocomiales. *Medicine* 2006; 9(65): 4231-4233.
- Cercenado E**, García-Leoni ME, Díaz MD, y cols. Emergence of teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 1996; 34(7): 1765-1768.
- Chopra I**, Schofield C, Everett M, y cols. Treatment of health-care-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(2): 133-139.
- Cisneros JM**, Rodríguez-Baño J, Fernández-Cuenca F, y cols. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(11): 874-879.
- CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute**. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data. Approved guideline-Third edition. CLSI 2009.
- Cohen AL**, Calfee D, Fridkin SK, y cols. Recommendations for metrics for multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC position paper. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(10): 901-913.



- Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España.** Día Europeo para el uso prudente de antibióticos 18 de noviembre 2010. Boletín “Europa al día”. 2010. Disponible en: <http://www.comsegovia.com/pdf/europa/328/328%20Dia%20Europeo%20para%20el%20uso%20prudente%20de%20antibioticos.pdf> (acceso 10/10/2012).
- Corona A,** Wilson AP, Grassi M, y cols. Short-course monotherapy strategy for treating bacteremia in the critically ill. *Minerva Anestesiol* 2006; 72 (10): 841-857.
- Cuevas O,** Cercenado E, Goyanes MJ, y cols. *Staphylococcus* spp. en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(5): 269-277.
- Cuevas O,** Cercenado E, Vindel A, y cols. Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: five prevalence studies, 1986 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(1): 4240-4245.
- Declaración de Helsinki.** Principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos. XVII Asamblea Mundial de la Asociación Médica Mundial. Helsinki, Finlandia, junio de 1964. Enmiendas posteriores en Tokio 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989, Sommerset West 1996 y Edimburgo 2000.
- Dellit TH,** Chan JD, Skerrett SJ, y cols. Development of a guideline for the management of ventilator-associated pneumonia based on local microbiologic findings and impact of the guideline on antimicrobial use practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(6): 525-533.
- Dellit TH,** Owens RC, McGowan JE, y cols. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44(2): 159-177.
- Deurenberg RH,** Vink C, Kalenic S, y cols. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(3): 222-235.
- Deuster S,** Roten I, Muehlebach S. Implementation of treatment guidelines to support judicious use of antibiotic therapy. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35(1): 71-78.
- Di Pietrantonì C,** Ferrara L, Lomolino G. Multicenter study of the prevalence of nosocomial infections in Italian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(1): 85-87.



- Díaz E**, Planas K, Rello J. Infection associated with the use of assisted-ventilation devices. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(7): 465-470.
- Díaz E**, Villagrà A, Martínez M, y cols. Nosocomial candidemia risk factors. *Intensive Care Med* 1998; 24(Suppl 1): S143.
- Díaz-Martín A**, Martínez-González ML, Ferrer R, y cols. Antibiotic prescription patterns in the empirical therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care* 2012; 16: R223.
- Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo** de 4 de abril de 2004. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas* 121/34-121/44.
- Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo** de 31 de marzo de 2004 relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.
- Dumpis U**, Balode A, Vigante D, y cols. Prevalence of nosocomial infections in two Latvian hospitals. *Euro Surveill* 2003; 8(3): 73-78.
- Dupont H**, Mentec H, Sollet JP, y cols. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27(2): 355-362.
- Ebnöther C**, Tanner B, Schmid F, y cols. Impact of an infection control program on the prevalence of nosocomial infections at a tertiary care center in Switzerland. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(1): 38-43.
- ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control**. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe. Report on the status of communicable diseases in the EU and EEA/EFTA countries. *Euro Surveill*. 2007. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0706_SUR_Annual_Epidemiological_Report_2007.pdf (acceso: 27/9/2012).
- ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control**. Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections Programme. Antimicrobial resistance 2010: global attention on carbapenemase-producing bacteria. *Euro Surveill*. 2010; 15(46): pii=19719. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19719> (acceso 13/10/2012).



- ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control.** Expert rules in antimicrobial susceptibility testing, 2008. Disponible en: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/3Publications/EUCAST_Documents/Other_Documents/EUCAST_Expert_rules_final_April_20080407.pdf (acceso 1/12/2012).
- Echeverri-Toro LM y Cataño-Correa JC.** *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. *Iatreia* 2010; 23(3): 240-249.
- Eiland EH, Wargo KA, Hamm W, y cols.** Analysis of adherence to national nosocomial pneumonia treatment guidelines. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3(6): 983-988.
- Eiros Bouza JM, Valdes Verelst L, Bachiller Luque MR.** Contribution of pharmacodynamics in the choice of antimicrobials in the exacerbation of COPD. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19(3): 220-230.
- Emmerson AM, Enstone JE, Kelsey MC.** The second national prevalence survey of infection in hospitals: methodology. *J Hosp Infect* 1995; 30(1): 7-29.
- Eriksen HM, Iversen BG, Aavitsland P.** Prevalence of nosocomial infections and use of antibiotics in long-term care facilities in Norway, 2002 and 2003. *J Hosp Infect* 2004; 57(4): 316-320.
- Evans RS, Classen DC, Pestotnik SL, y cols.** Improving empiric antibiotic selection using computer decision support. *Arch Intern Med* 1994; 154(8): 878-884.
- Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, y cols.** A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998; 338(4): 232-238.
- Evans RS, Stanley MS, Pestotnik L, y cols.** Development of an automated antibiotic consultant. *MD Comput* 1993; 10(1): 17-22.
- Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Conejo MC, y cols.** Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(3): 565-574.
- Fernández-Cuenca F, Pascual A, Ribera A, y cols.** Clonal diversity and antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolated in Spain. A nationwide multicenter study: GEIH-Ab Project (2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(5): 267-271.



- Friedman ND**, Kaye KS, Stout JE, y cols. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137(10): 791-797.
- Garau J**. Impact of antibiotic restrictions: the ethical perspective. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(5): 16-24.
- García-Mayorgas AD**, Causse M, Rodríguez F, y cols. Evolución de la resistencia a la meticilina de *Staphylococcus aureus* en la provincia de Córdoba (España) en los años 2002-2005. *Rev Esp Quimioterap* 2005; 18(4): 328-330.
- Garg AX**, Adhikari NK, McDonald H, y cols. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA* 2005; 293(10): 1223-1238.
- Garnacho-Montero J**, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, y cols. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(12): 2742-2751.
- Garner JS**, Jarvis WR, Emori TG, y cols. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16(3): 128-140.
- Garrouste-Orgeas M**, Timsit JF, Tafflet M, y cols. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2006; 42(8): 1118-1126.
- Gastmeier P**, Kampf G, Wischnewski N, y cols. Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals. *J Hosp Infect* 1998; 38(1): 37-49.
- Gastmeier P**, Schumacher M, Daschner F, y cols. An analysis of two prevalence surveys of nosocomial infection in German intensive care units. *J Hosp Infect* 1997; 35(2): 97-105.
- Gastmeier P**, Sohr D, Rath A, y cols. Repeated prevalence investigations on nosocomial infections for continuous surveillance. *J Hosp Infect* 2000; 45(1): 47-53.
- Gavaldà J**, Len O, Miró JM, y cols. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007; 146(8): 574-579.
- Gaynes R**. Antibiotic resistance in ICU: a multifaceted problem requiring a multifaceted solution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16(6): 328-330.



- Gikas A**, Pediaditis J, Papadakis JA, y cols. Prevalence study of hospital-acquired infections in 14 Greek hospitals: planning from the local to the national surveillance level. *J Hosp Infect* 2002; 50(4): 269-275.
- Gilbert DN**, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, y cols (editores). *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. 42nd edition, 2012.
- Giske CG**, Monnet DL, Cars O, y cols. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(3): 813-821.
- Goldmann DA**, Weinstein RA, Wenzel RP, y cols. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275(3): 234-240.
- Gravel D**, Matlow A, Ofner-Agostini M, y cols. A point prevalence survey of health care-associated infections in pediatric populations in major Canadian acute care hospitals. *Am J Infect Control* 2007; 35(3): 157-162.
- Gruson D**, Hilbert G, Vargas F, y cols. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(3): 837-843.
- Harbarth S**, Ruef C, Francioli P, y cols. Nosocomial infections in Swiss university hospitals: a multi-centre survey and review of the published experience. Swiss-Noso Network. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129(42): 1521-1528.
- Hernández JR**, Pascual A, Cantón R, y cols. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de beta-lactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(2): 77-82.
- Hernández Torres A**, García Vázquez E, Yagüe G, y cols. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas *Rev Esp Quimioter* 2010; 23(1): 12-19.
- Heyland DK**, Cook DJ, Griffith L, y cols. The attributable morbidity and mortality of ventilator associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(4): 1249-1256.
- Hiramatsu K**, Hanaki H, Ino T, y cols. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(1): 135-136.



- Hiramatsu K.** Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2001; 1(3): 147-155.
- Höffken G y Niederman MS.** Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2002; 122(6): 2183-2196.
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, y cols.** The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118(1): 146-155.
- Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, y cols.** Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29(6): 1109-1115.
- Informe Belmont.** Comisión Nacional para la Protección de Seres Humanos de la Experimentación Biomédica y de la Conducta. Principios éticos y orientaciones para la protección de seres humanos y la experimentación. 30 de septiembre 1978.
- Ioanas M, Cavalcanti M, Ferrer M, y cols.** Hospital-acquired pneumonia: coverage and treatment adequacy of current guidelines. *Eur Respir J* 2003; 22(6): 876-882.
- Iregui M, Ward S, Sherman G, y cols.** Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122(1): 262-268.
- Jacoby GA.** AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22(1): 161-182.
- Jepsen OB.** Infection control in Danish healthcare: organization and practice. *J Hosp Infect* 2001; 47(4): 262-265.
- Jones RN.** Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51(S1): S81-S87.
- Kampf G, Gastmeier P, Wischnewski N, y cols.** Analysis of risk factors for nosocomial infections-results from the first national prevalence survey in Germany (NIDEP study, part 1). *J Hosp Infect* 1997; 37(2): 103-112.
- Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, y cols.** Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ* 2005; 330(7494): 765.
- Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI.** Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(5): 1303-1304.



- Knaus WA**, Draper EA, Wagner DP, y cols. Apache II: a severity of diseases classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10): 818-829.
- Kollef KE**, Schramm GE, Wills AR, y cols. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Chest* 2008; 134(2): 281-287.
- Kollef MH**, Morrow LE, Niederman MS, y cols. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator associated pneumonia. *Chest* 2006; 129(5): 1210-1218.
- Kollef MH**, Sherman G, Ward S, y cols. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115(2): 462-474.
- Kollef MH**. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs* 2003; 63(20): 2157-2168.
- Kollef MH**. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355(25): 2691-2693.
- Kollef MH**. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl 4): S131-138.
- Kumar A**, Ellis P, Arabi Y, y cols. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136(5): 1237-1248.
- Kung HC**, Hoyert DL, Xu J, y cols. Deaths: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2008; 56(10): 1-120.
- Lancaster JW**, Lawrence KR, Fong JJ, y cols. Impact of an institution-specific hospital-acquired pneumonia protocol on the appropriateness of antibiotic therapy and patient outcomes. *Pharmacotherapy* 2008; 28(7): 852-862.
- Leclercq R**, Derlot E, Duval J, y cols. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988; 319(3): 157-161.
- Lee SC**, Hua CC, Yu TJ, y cols. Risk factors of mortality for nosocomial pneumonia: importance of initial anti-microbial therapy. *Int J Clin Pract* 2005, 59(1): 39-45.
- Leibovici L**, Shraga I, Drucker M, y cols. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244(5): 379-386.



- Lizioli A**, Privitera G, Alliata E, y cols. Prevalence of nosocomial infections in Italy: result from the Lombardy survey in 2000. *J Hosp Infect* 2003; 54(2): 141-148.
- Lockhart SR**, Abramson MA, Beekmann SE, y cols. Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *J Clin Microbiol* 2007; 45(10): 3352-3359.
- López-Pueyo MJ**, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, y cols. Antibiotic multiresistance in critical care units. *Med Intensiva* 2011; 35(1): 41-53.
- Lorenzo-Díaz F**, Delgado T, Reyes-Darias JA, y cols. Characterization of the first VanB vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated in a Spanish hospital. *Current Microbiol* 2004; 48(3): 199-203.
- Luna CM**, Vujacich P, Niederman MS, y cols. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111(3): 676-685.
- Maltezou HC**. Metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria: introducing the era of pan-resistance? *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33(5): 405.e1-7.
- Maragakis LL y Perl TM**. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 2008; 46(8): 1254-1263.
- Mathevon T**, Souweine B, Traore O, y cols. ICU-acquired nosocomial infection: impact of delay of adequate antibiotics treatment. *Scand J Infect Dis* 2002; 34(11): 831-835.
- McDonald LC**. Trends in antimicrobial resistance in health care-associated pathogens and effect of treatment. *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl 2): S65-71.
- Mensa J**, Gatell JM, García-Sánchez JE, y cols. Guía de terapéutica antimicrobiana. 22ª edición. Editorial Antares, Barcelona, 2012.
- Mermel LA**, Allon M, Bouza E, y cols. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49(1): 1-45.
- Miranda-Navales MG**. Resistencia antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* en México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011; 68(4): 262-270.
- Muñoz I**, Vanaclocha H, Martín-Sierra M, y cols. Red de vigilancia microbiológica de la Comunidad Valenciana (RedMIVA). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(2): 77-81.



- Muscudere J**, Dodek P, Keenan S, y cols. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. *J Crit Care* 2008a; 23(1): 126-137.
- Muscudere J**, Dodek P, Keenan S, y cols. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: diagnosis and treatment. *J Crit Care*. 2008b; 23(1): 138-147.
- Nathwani D y Christie P**. The Scottish approach to enhancing antimicrobial stewardship. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(Suppl 1): 69-71.
- Navas-Medina, PM**. Propuesta de una guía electrónica de resistencias bacterianas locales como estrategia para la optimización de los tratamientos antibacterianos empíricos. Tesis Doctoral, Universidad de Granada. Granada, 2010.
- Nicastrì E**, Petrosillo N, Martini L, y cols. Prevalence of nosocomial infections in 15 Italian hospitals: first point prevalence study for the INF-NOS project. *Infection* 2003; 31(Suppl 2): 10-15.
- Niederman MS**. Appropriate use of antimicrobial agents: challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med* 2003; 31(2): 608-616.
- Olaechea PM**, Insausti J, Blanco A, y cols. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med Intensiva* 2010; 34(4): 256-267.
- Orenstein R y Wong ES**. Urinary tract infections in adults. *Am Fam Physician* 1999; 59(5): 1225-1234.
- Ortega M**, Marco F, Soriano A, y cols. Analysis of 4.758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistenat strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(3): 568-574.
- Oteo J y Campos J**. Valor de los sistemas de vigilancia de resistencia a antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(3): 123-125.
- Oteo J**, Cuevas O, Navarro C, y cols. Trends in antimicrobial resistance in 3469 enterococci isolated from blood (EARSS experience 2001-06, Spain): increasing ampicillin-resistance in *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(5): 1044-1045.
- Pakyz AL**. The utility of hospital antibiograms as tools for guiding empiric therapy and tracking resistance. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2007; 27(9): 1306-1312.



- Palomar-Martínez M, Álvarez-Lerma F, Riera-Badía MA, y cols.** Prevención de la bacteriemia relacionada con catéteres en UCI mediante una intervención multifactorial. Informe del estudio piloto. *Med Intensiva* 2010; 34(9): 581-589.
- Paterson DL y Bonomo RA.** Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(4): 657-686.
- Paterson DL.** The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006; 43(Suppl 2): S43-48.
- Peleg AY y Hooper DC.** Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010; 362(19): 1804-1813.
- Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, y cols.** Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(4): 855-863.
- Pérez Trallero E, García Arenzana JM, Cilla Eguiluz G, y cols.** Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Spanish hospital. *Rev Infect Dis* 1988; 10(3): 627-628.
- Peset V, Tallón P, Sola C, y cols.** Epidemiological, microbiological, clinical, and prognostic factors of bacteremia caused by high-level vancomycin-resistant *Enterococcus* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(10): 742-749.
- Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, y cols.** Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996; 124(10): 884-890.
- Pestotnik SL.** Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy* 2005; 25(8): 1116-1125.
- Peterson LR y Brossette SE.** Hunting health care-associated infections from the clinical microbiology laboratory: passive, active, and virtual surveillance. *J Clin Microbiol* 2002; 40(1): 1-4.
- Picazo JJ, Betriú C, Rodríguez-Avial I, y cols.** Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(10): 617-628.



- Pittet D.** Nosocomial bloodstream infections in prevention and control of nosocomial infections. Second edition. Williams & Wilkins, editors. 1993; 512-555.
- Puerto AS,** Fernández JG, del Castillo J de D, y cols. In vitro activity of beta-lactam and non-beta-lactam antibiotics in extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates of *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 54(2): 135-139.
- Pulido M.** Nueva revisión de los requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: ¡atención a la ética! *Med Clin (Barc)* 2004; 122(17): 661-663.
- Ramphal R y Ambrose PG.** Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl 4): S164-172.
- Rello J.** Importance of appropriate initial antibiotic therapy and de-escalation in the treatment of nosocomial pneumonia. *Eur Respir Rev* 2007; 16: 33-39.
- Renaud B,** Brun-Buisson C, ICU-Bacteremia Study Group. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7): 1584-1590.
- Retamar P,** Portillo MM, López-Prieto MD, y cols. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: a propensity score-based analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(1): 472-478.
- Rodríguez-Baño J,** Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, y cols. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(1): 22.e1-22.e23.
- Rodríguez-Colomo O,** Álvarez-Lerma F, Álvarez-Sánchez B, y cols. Utilización de antibióticos en el tratamiento de infecciones por cocos grampositivos multirresistentes en pacientes críticos. *Med Intensiva* 2008; 32(6): 263-271.
- Rosenthal VD,** Maki DG, Graves N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. *Am J Infect Control* 2008; 36(9): e1-12.
- Rotstein C,** Evans G, Born A, y cols. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19(1): 19-53.
- Saavedra-Lozano J.** Bases para la elección racional de un tratamiento antimicrobiano. *Guía ABE (v.2/2008)*; 2008.



- Sabatier C**, Peredo R y Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2009; 33(7): 336-345.
- Safdar N**, Dezfulian C, Collard HR, y cols. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33(10): 2184-2193.
- Sánchez-Molina MI**, Martín D, Valladares C, y cols. Sensibilidad del género *Enterococcus* a nuevos antimicrobianos. *Rev Esp Quimioterap* 2004; 17(2): 184-188.
- Sánchez-Payá J**, Bischofberger C, Lizan M, y cols. Nosocomial infection surveillance and control: current situation in Spanish hospitals. *J Hosp Infect* 2009; 72(1): 50-56.
- Sánchez-Romero I**, Cercenado E, Cuevas O, y cols. Evolución de la resistencia a los antimicrobianos de *Pseudomonas aeruginosa* en España: segundo estudio nacional (2003). *Rev Esp Quimioter* 2007; 20(2): 222-229.
- Sartor C**, Sambuc R, Bimar MC, y cols. Prevalence surveys of nosocomial infections using a random sampling method in Marseille hospitals. *J Hosp Infect* 1995; 29(3): 209-216.
- Sax H y Swiss-NOSO**. Nationwide surveillance of nosocomial infections in Switzerland- methods and results of the Swiss Nosocomial Infection Prevalence Studies (SNIP) in 1999 and 2002. *Ther Umsch* 2004; 61(3): 197-203.
- Scheel O y Stormark M**. National prevalence survey on hospital infections in Norway. *J Hosp Infect* 1999; 41(4): 331-335.
- SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías clínicas SEIMC, 2006. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/guia_para_el_diagnostico_y_tratamiento_del_paciente_con_bacteriemia._seimc_2006.pdf (acceso 9/12/2012).
- SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias**. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva ENVIN HELICS. Informe 2008. Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid, 2008.
- SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias**. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de



medicina intensiva ENVIN HELICS. Informe 2010. Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid, 2010.

SEMPSPH: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene.

EPINE 2011. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España. 22º estudio. Informe global de España. 2011. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%202011%20ESPA%C3%91A%20Resumen.pdf> (acceso: 28/9/2012).

SEMPSPH: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene.

EPINE 2010. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales 2010. 21º estudio. Informe global de España. 2010. Disponible en: http://www.sempsph.com/sempsph/attachments/327_Informe%20EPINE-2010%20ESPA%C3%91A.pdf (acceso: 29/12/2012)

Sidjabat HE, Paterson DL, Qureshi ZA, y cols. Clinical features and molecular epidemiology of CMY-type beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. Clin Infect Dis 2009; 48(6): 739-744.

Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, y cols. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings, 2006. Am J Infect Control 2007; 35(10 Suppl 2): S165-193.

Singh N y Yu VL. Rational empiric antibiotic prescription in the ICU. Chest 2000; 117(5): 1496-1499.

Smyth EG, Stevens PJ, Holliman RE. Prevalence and susceptibility of highly gentamicin resistant *Enterococcus faecalis* in a south London teaching hospital. J Antimicrob Chemother 1989; 23(4): 633-639.

Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, y cols. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national point-prevalence survey. J Pediatr 2001; 139(6): 821-827.

Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV y cols. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. Chest 2005; 128(4): 2778-2787.

Soriano F. Nuevos antibióticos frente a grampositivos: linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina, ceftobiprole. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26(Supl 2): 13-20.



- Sorlózano A**, Gutiérrez J, Jiménez A, y cols. Contribution of a new mutation in *parE* to quinolone resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates. *J Clin Microbiol* 2007b; 45(8): 2740-2742.
- Sorlózano A**, Gutiérrez J, Martínez T, y cols. Detection of new mutations conferring resistance to linezolid in glycopeptide-intermediate susceptibility *Staphylococcus hominis subspecies hominis* circulating in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29(1): 73-80.
- Sorlózano A**, Gutiérrez J, Palanca M, y cols. High incidence of extended spectrum beta-lactamases among outpatient clinical isolates of *Escherichia coli*: a phenotypic assessment of NCCLS guidelines and a commercial method. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50(2): 131-134.
- Sorlózano A**, Gutiérrez J, Romero JM, y cols. Activity in vitro of twelve antibiotics against clinical isolates of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*. *J Basic Microbiol* 2007a; 47(5): 413-416.
- Spiegel CA y Huycke M**. Endocarditis due to streptomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* with high-level gentamicin resistance. *Arch Intern Med* 1989; 149(8): 1873-1875.
- Steinberg M**, Aarts MW, Parkes R, y cols. Empiric antimicrobial therapy for suspected ICU-acquired infection: the AATIC pilot study. *Intensive Care Med* 2006; 32: S113.
- Stone PW**, Hedblom EC, Murphy DM, y cols. The economic impact of infection control: making the business case for increased infection control resources. *Am J Infect Control* 2005; 33(9): 542-547.
- The Canadian Critical Care Trials Group**. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355(25): 2619-2630.
- The French Prevalence Study Group**. Prevalence of nosocomial infections in France: results of the nationwide survey. *J Hosp Infect* 2000; 46(3): 186-193.
- Thursky KA y Mahemoff M**. User-centered design techniques for a computerised antibiotic decision support system in an intensive care unit. *Int J Med Inform* 2007; 76(10): 760-768.



- Torres E**, Pérez S, Vindel A, y cols. *Enterococcus faecium* resistente a glucopéptidos en un hospital del norte de España. Caracterización molecular y epidemiología clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27(9): 511-517.
- Trilla A**, Gatell JM, Mensa J, y cols. Risk factors for nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12(3): 150-156.
- Uttley AHC**, Collins CH, Naidoo J, y cols. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988; 1(8575-6): 57-58.
- Vallés J**, Calbo E, Anoro E, y cols. Bloodstream infections in adults: importance of healthcare-associated infections. *J Infect* 2008; 56(1): 27-34.
- Vallés J**, León C, Álvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24(3): 387-395.
- Vallés J**, Limón E, Díaz E, y cols. Device-associated infection rates in Adult Intensive Care Units in Catalonia: VINCat Program findings. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(Suppl 3): 33-38.
- Vallés J**, Rello J, Ochagavía A, y cols. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123(5): 1615-1624.
- Venditti M**, Falcone M, Corrao S, y cols. Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2009; 150(1): 19-26.
- Vidaur L**, Sirgo G, Rodríguez AH, y cols. Clinical approach to the patient with suspected ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005; 50(7): 965-974.
- Warren DK**, Shukal SJ, Olsen MA, y cols. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003; 31(5): 1312-1317.
- Weinstein MP**, Murphy JR, Reller LB, y cols. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5(1): 54-70.



- Wenzel RP.** Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995; 20(6): 1531-1534.
- White RL,** Friedrich LV, Mihm LB, y cols. Assessment of the relationship between antimicrobial usage and susceptibility: differences between the hospital and specific patient-care areas. *Clin Infect Dis* 2000; 31(1): 16-23.
- Wilson G,** Badarudeen S, Godwin A, y cols. Real-time validation and presentation of the cumulative antibiogram and implications of presenting a standard format using a novel in-house software: ABSOFT. *Am J Infect Control* 2010; 38(9): e25-e30.
- Woodford N.** Glycopeptide-resistant enterococci: a decade of experience. *J Med Microbiol* 1998; 47(10): 849-862.
- Yokoe DS,** Mermel LA, Anderson DJ, y cols. A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(Suppl 1): S12-21.
- Zapantis A,** Lacy MK, Horvat RT, y cols. Nationwide antibiogram analysis using NCCLS M39-A guidelines. *J Clin Microbiol* 2005; 43(6): 2629-2634.
- Ziebuhr W,** Henning S, Eckart M, y cols. Nosocomial infections by *Staphylococcus epidermidis* isolates: how a commensal bacterium turns into a pathogen. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28(Suppl 1): S14-S20.



Bibliografía
