

Xavier Nuvials<sup>1</sup>  
Elena Arnau<sup>2</sup>  
Joaquim Serra<sup>3</sup>  
Rosa Alcaraz<sup>2</sup>  
Jesús Caballero<sup>3</sup>  
César Laborda<sup>2</sup>  
Marcos Pérez<sup>3</sup>  
M. Nieves Larrosa<sup>4</sup>  
Mercedes Palomar<sup>1</sup>

# Influencia de la confirmación microbiológica en la duración y adaptación del tratamiento antimicrobiano empírico de los pacientes ingresados en UCI

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Institut de Recerca Biomèdica (IRB). Lleida.

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

<sup>3</sup>Servicio de Medicina Intensiva Hospital Universitari Vall d'Hebron. Grupo de investigación en shock, disfunción orgánica y resucitación (SODIR). Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). Barcelona.

<sup>4</sup>Departamento de Microbiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

## RESUMEN

**Introducción.** Un elevado porcentaje de pacientes que ingresan en las Unidades de Cuidados intensivos (UCI) reciben tratamiento antimicrobiano. Inicialmente, éste ha de ser empírico, en espera de la confirmación microbiológica. Sin embargo, la adaptación y la duración del tratamiento empírico inicial son dificultosas en los casos en los que no se existe confirmación microbiológica de la infección. Además, existe escasa información sobre la influencia de la confirmación microbiológica en la duración y adaptación del tratamiento empírico.

**Método.** Estudio post-hoc de datos prospectivos (registro ENVIN-UCI), observacional de pacientes ingresados (> 24 horas), en una UCI médico-quirúrgica durante los cortes de 3 meses anuales de 2001 a 2011, y que recibieron tratamiento antimicrobiano para el tratamiento de una infección. Se recogieron datos demográficos, de las infecciones, de la microbiología, del tratamiento antimicrobiano empírico y de las causas de adaptación del mismo, con el objetivo de determinar la influencia de la información microbiológica en la duración y adaptación del tratamiento empírico inicial.

**Resultados.** Durante el periodo de estudio se incluyeron 1.516 pacientes y 1.260 infecciones que condicionaron 1.754 indicaciones de tratamiento empírico. En 1.073 (62,2%) de las indicaciones realizadas como tratamiento empírico se obtuvo confirmación microbiológica de la infección. En 593 (55,3%) casos los antibióticos prescritos se consideraron adecuados. La principal causa de adaptación del tratamiento en las infecciones con confirmación microbiológica fue la reducción de espectro (39%). La confirmación microbiológica no se asoció a diferencias significativas en la duración del tratamiento antimicrobiano en su indicación empírica ( $6,6 \pm 5,2$  vs.  $6,8 \pm 4,5$  días).

**Conclusión.** La confirmación microbiológica de las infecciones en pacientes ingresados en UCI permitió la reducción

del espectro aunque no modificó de forma significativa la duración del tratamiento antimicrobiano en las indicaciones realizadas como tratamiento empírico.

**Palabras clave:** Tratamiento antimicrobiano, duración, cuidados intensivos, antibioterapia

## Empirical antimicrobial therapy in ICU admitted patients. Influence of microbiological confirmation on the length of treatment

### ABSTRACT

**Introduction.** Most patients admitted to the Intensive Care Units (ICU) receive antimicrobial treatment. A proper therapeutic strategy may be useful in decreasing inappropriate empirical antibiotic treatments. When the infection is not microbiologically confirmed, the antimicrobial streamlining may be difficult. Nevertheless, there is scant information about the influence of the microbiological confirmation of the infections on empirical antimicrobial treatment duration.

**Method.** Post-hoc analysis of prospective data (ENVIN-UCI register) and observational study of patients admitted (> 24 hours) in a medico-surgical ICU, through the three-months annual surveillance interval for a period of ten years, receiving antimicrobial treatment for treating an infection. Demographic, infection and microbiological data were collected as well as empirical antimicrobial treatment and causes of adaptation. The main goal was to establish the influence of microbiological confirmation on empirical antimicrobial treatment duration.

**Results.** During the study period 1,526 patients were included, 1,260 infections were diagnosed and an empirical antibiotic treatment was started in 1,754 cases. Infections were microbiologically confirmed in 1,073 (62.2%) of the empirical antibiotic treatment. In 593 (55.3%) cases, the antimicrobial treatment was considered appropriate. The main cause of treatment adaptation in the microbiologically confirmed infections was streamlining (39%). The microbiological confirmation of the infection was not associated with significantly shorter empirical antibiotic treatments ( $6.6 \pm 5.2$  VS.  $6.8 \pm 4.5$  days).

Correspondencia:

Xavier Nuvials.

Servei de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Arnau de Vilanova.

Av. Rovira Roure 80. 25198. Lleida. España.

E-mail: fjnuvials.lleida.ics@gencat.cat

**Conclusion.** The microbiological confirmation of infections in patients admitted to UCI was associated with a higher reduction of antimicrobial spectrum, although had no effect on the length of empirical antimicrobial therapy.

**Key words:** antimicrobial treatment, duration, Intensive Care

## INTRODUCCIÓN

Entre un 20-50% de los pacientes hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) contraerán una infección de origen nosocomial<sup>1</sup>. Del mismo modo las infecciones adquiridas en la comunidad constituyen una causa importante de ingreso en los servicios de Medicina Intensiva y pueden suponer hasta el 25% de las indicaciones de tratamiento antibiótico empírico realizadas en UCI<sup>2</sup>. Estas infecciones tienen un impacto negativo sobre la supervivencia y acarrear un gran costo económico derivado de un aumento de las estancias hospitalarias y del consumo de antimicrobianos<sup>3-6</sup>.

Las UCI son áreas con elevado riesgo para la selección y diseminación de microorganismos multi-resistentes (MMR)<sup>7</sup>, lo que dificulta la administración de un tratamiento antibiótico empírico apropiado.

Una estrategia propuesta para conseguir una elevada tasa de tratamientos empíricos apropiados, mejorando el pronóstico y evitando la aparición de MMR<sup>8</sup>, consiste en iniciar un tratamiento antimicrobiano empírico que cubra los potenciales MMR de acuerdo con los factores de riesgo del paciente y la flora predominante en cada una de las unidades adaptando, posteriormente, el tratamiento en base al resultado de las pruebas microbiológicas. Esta estrategia se ha demostrado eficaz y segura en diversos estudios, comportando además asociada una reducción del uso de antimicrobianos<sup>9-12</sup>. Recientemente Garnacho-Montero et al. han establecido una relación entre el desescalamiento del tratamiento antibiótico empírico y la disminución de la mortalidad en una serie de pacientes con sepsis grave y shock séptico<sup>13</sup>.

El disponer de información microbiológica debería permitir adaptar, y por lo tanto acortar el tratamiento empírico e iniciar un tratamiento dirigido, a ser posible, de menor espectro, o incluso discontinuarlo en el caso de no confirmarse la infección. Por otra parte, existe poca información sobre la influencia de la confirmación microbiológica de la infección en la duración y adaptación de los tratamientos antimicrobianos empíricos de los pacientes ingresados en UCI. En uno de los escasos estudios publicados, en pacientes con infecciones respiratorias, la no confirmación microbiológica se asoció a tratamientos más cortos, aunque en ningún caso comportó la interrupción del mismo<sup>14</sup>.

El objetivo primario de este estudio es describir el impacto que tiene la confirmación microbiológica en la duración y adaptación del tratamiento antibiótico en su indicación empírica y secundariamente cuáles son las características del tratamiento antibiótico de las infecciones comunitarias o nosocomiales que requieren ingreso en UCI.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Diseño.** Estudio post-hoc de datos prospectivos, observacional (Registro de pacientes incluidos en el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI<sup>2</sup> -ENVIN-HELICS-) de los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Vall d'Hebron durante los periodos anuales de tres meses realizados entre los años 2001 a 2011.

**Criterios de inclusión y período de seguimiento.** Pacientes ingresados en UCI con estancias superiores a 24 horas durante el período de estudio. En los pacientes incluidos se recogieron de forma prospectiva las infecciones que presentaron y el tratamiento antibiótico que recibieron. Los pacientes incluidos se siguieron hasta el alta de UCI o hasta un máximo de 30 días.

**Definiciones.** En todos los pacientes incluidos se recogieron variables demográficas, días de estancia, motivo de ingreso, factores de riesgo, colonización por MMR, infecciones al ingreso y adquiridas en UCI, indicaciones de tratamiento empírico, duración y adaptación del tratamiento empírico y motivos de cambio del mismo, así como la situación clínica al alta.

De acuerdo con la patología de base los enfermos se clasificaron como: médicos, quirúrgicos programados y quirúrgicos urgentes. Se incluyeron como pacientes quirúrgicos programados aquellos ingresados para el control postoperatorio de una intervención programada, y urgentes cuando el motivo de la ingreso fue una cirugía no programada. Se consideraron médicos aquellos cuyo motivo de ingreso no era ninguno de los anteriores. La valoración de la gravedad se realizó con el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II.

Se recogieron como comorbilidades la inmunosupresión, la neutropenia y la inmunodeficiencia. Se consideraron pacientes con inmunosupresión aquellos que habían recibido tratamiento inmunosupresor, quimioterapia, radiación, o esteroides durante un período largo de tiempo o a altas dosis, o con el diagnóstico de leucemia o linfoma. Se consideró neutropenia los recuentos de neutrófilos < 500/mL e inmunodeficiencia cuando existía el diagnóstico de infección por VIH u otra inmunodeficiencia congénita o adquirida. Como factores de riesgo se incluyeron la necesidad de depuración extrarrenal durante el periodo de estudio, la necesidad de ventilación mecánica, recibir nutrición parenteral, ser portador de catéter venoso central y/o sonda urinaria, y ser sometido a cirugía urgente durante el periodo de estudio.

Asimismo, se recogieron todos los casos en que hubo colonización por MMR durante el período de estudio, considerando como patógenos del grupo ESKAPE: *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), *Klebsiella* spp. productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes, *Enterobacter* spp. y otros bacilos gramnegativos multirresistentes (BGNMR) definidos como aquellos con resistencia a 3 o más clases de los antibióticos utilizados habitualmente para su tratamiento<sup>15</sup>.

Las infecciones objeto de estudio fueron todas aquellas adquiridas en la comunidad en las que el paciente requirió ingreso en UCI y las adquiridas intra-hospitalariamente categorizadas como: neumonía, neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVMM), traqueobronquitis (TB), infección intraabdominal, infección de herida quirúrgica, bacteriemia primaria o secundaria a catéter (BPSC), infección del tracto urinario (ITU) asociada a dispositivo, bacteriemia secundaria a otros focos (BSOF), infección del sistema nervioso central (SNC), infecciones de partes blandas e infecciones maxilofaciales. El diagnóstico de las infecciones se realizó de acuerdo con las definiciones del Hospital In Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS) definitions of Healthcare-Associated Infections (HCAI)<sup>16</sup> para las bacteriemias, la NAVMM, la ITU y la infección quirúrgica<sup>17</sup> y con las definiciones del CDC HCAI (Acute care setting)<sup>18</sup> para el resto de infecciones.

En lo que respecta al lugar de adquisición de la infección se definieron como: 1) comunitaria cuando a juicio del clínico los signos de infección aparecieron antes del ingreso en el hospital, 2) intra-UCI cuando aparecieron a partir de 48 horas de estancia en UCI y 3) extra-UCI cuando la clínica se inició durante la estancia hospitalaria antes del ingreso en UCI. Cuando la clínica apareció en otro centro se clasificó como procedente de otro hospital.

La indicación del tratamiento antibiótico se realizó también en base a esta categorización de las infecciones y no se incluyeron los antibióticos indicados como profilaxis. Las indicaciones de tratamiento antimicrobiano empírico en el registro contemplaron cada antibiótico de forma individual y no se consideraron las asociaciones de antibióticos (ej. biterapia). Los distintos antibióticos se categorizaron como: carbapenémicos (meropenem, imipenem, ertapenem), quinolonas, penicilinas (penicilina, ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, cloxacilina), penicilinas antipseudomónicas (piperacilina, piperacilina-tazobactam), cefalosporinas (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona), cefalosporinas antipseudomónicas (ceftazidima, cefepima), macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina), antibióticos frente a grampositivos (vancomicina, teicoplanina, linezolid, daptomicina), sulfamidas, antiviricos y antifúngicos.

Se consideró tratamiento antibiótico empírico cuando la indicación fue realizada sin conocimiento del microorganismo causal y dirigido cuando se indicó de acuerdo con la sensibilidad microbiológica (antibiograma). En lo referente a la confirmación del tratamiento empírico: se consideró adecuado cuando los resultados del antibiograma confirmaron la sensibilidad del microorganismo frente al antibiótico (antibiótico apropiado). Y se consideró no adecuado cuando los resultados del antibiograma confirmaron que el antibiótico no era activo contra el patógeno (antibiótico no apropiado).

Se recogieron también todos los cultivos con resultados negativos y todos aquellos casos en los que no se realizó ningún estudio microbiológico.

En cuanto a las causas de adaptación del tratamiento antimicrobiano empírico se categorizaron en: 1) no cubierto si el

patógeno tiene una sensibilidad disminuida o es resistente al antibiótico, 2) reducción del espectro cuando se cambia el tratamiento por uno de menor espectro aun siendo el patógeno sensible al tratamiento empírico iniciado, 3) evolución clínica no satisfactoria cuando a pesar de la administración de un antibiótico empírico apropiado se decide cambiar por una mala evolución clínica, y 4) toxicidad cuando aparezcan efectos adversos relacionados con el antibiótico.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del hospital. Al tratarse de un estudio observacional y sin intervención, no se consideró necesaria la solicitud del consentimiento informado.

**Análisis estadístico.** Los datos serán expresados en forma de media aritmética (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) en función del ajuste a la curva de normalidad. El análisis univariante se realizó en las variables discretas mediante el test de CHI-cuadrado. Las variables continuas se analizaron con la T-student o U de Mann-Whitney en función del cumplimiento de la normalidad. La significación estadística se consideró con  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

**Descripción de la población.** Durante el periodo de estudio se incluyeron 1.516 pacientes. En los últimos 816 casos se dispone de información sobre el motivo de ingreso y el origen del paciente. La tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas de la población. En 882 pacientes se recogieron los casos de colonización/infección por MMR (previo o durante el ingreso en UCI). Los MMR aislados fueron: Enterobacterias productoras de BLEE,  $n=37$  (4,2%), *P. aeruginosa* MR,  $n=25$  (2,8%), BGNMR,  $n=22$  (2,5%), SARM,  $n=13$  (1,5%) y *A. baumannii*,  $n=1$  (1,5%).

**Descripción de las infecciones.** Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 1.260 infecciones. El lugar de adquisición principal fue nosocomial,  $n=958$ , de las cuales 739 (58,6%) fueron intra-UCI y 219 extra-UCI (17,3%). Las de origen comunitario, 292, representaron un 23,1% y solamente 10 (0,7%) fueron originadas en otro hospital.

En lo referente a la localización de las infecciones adquiridas en la comunidad, el foco más frecuente fue el respiratorio,  $n=103$  (35,2%), seguido del abdominal,  $n=33$  (11,3%). Un 11,99% de las infecciones comunitarias fueron bacteriémicas (BSOF). La infección más frecuentemente adquirida en UCI fue la TB,  $n=139$  (19%), seguida de la (BPSC),  $n=129$  (17%), y en tercer lugar la ITU asociada a dispositivo,  $n=115$  (15%). La NAVMM y la infección por catéter representaron el 12 y 11% de las infecciones intra-UCI, respectivamente. Las infecciones más frecuentes adquiridas fuera de la UCI fueron las intraabdominales,  $n=51$  (24%), la neumonía,  $n=49$  (23%) y la BSOF,  $n=24$  (11%). De las infecciones adquiridas en otros hospitales,  $n=10$ , una tercera parte fueron de origen abdominal y en pacientes quirúrgicos (tabla 2).

**Microbiología de las infecciones.** Durante el periodo de estudio se aislaron 1.287 microorganismos como causantes de

Tabla 1 Características demográficas y clínicas	
Pacientes (n)	1.516
Edad (años)	54 ± 16
APACHE II	16 ± 8
Duración estancia (días)	15 ± 16
Sexo (H/M) (%)	62/38
Motivo de ingreso (%) (n=816)	
Médico	61,5
Cirugía programada	17,1
Cirugía urgente	21,7
Origen (%) (n=816)	
Planta Hospitalización	31,7
Otra UCI	13,6
Comunidad	53,7
Residencia	1,0
Mortalidad (%)	21,3
Tratamiento inmunosupresor (%)	21,9
Neutropenia (%)	1,8
Inmunodeficiencia (%)	3,5
Ventilación mecánica (%)	65,1
Catéter venoso central (%)	88,0
Sonda Urinaria (%)	88,4
Nutrición parenteral (%)	36,2
Técnicas de depuración extra-renal (%)	9,4
Cirugía urgente durante el ingreso (%)	26,3

APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II

infección. Globalmente el grupo de las enterobacterias fue el más frecuente, n= 356 (28%), seguido de *P. aeruginosa*, n= 168 (13%), *Staphylococcus coagulasa negativa* (ECN), n=152 (12%) y *Enterococcus spp.*, n=120 (9,3%). La infección fúngica (incluyendo *Candida spp.*), n=126, representó el 9,8% de los casos. La tabla 3 muestra la microbiología según el lugar de adquisición de la infección. Si se analizan conjuntamente, el grupo de las Enterobacterias son los microorganismos aislados con mayor frecuencia independientemente del origen comunitario o nosocomial de la infección.

**Tratamiento antibiótico empírico.** Durante el período de estudio se realizaron 1.754 indicaciones de tratamiento antibiótico empírico. De estas, n=770 (44%), fueron realizadas para tratar una infección adquirida a la comunidad, n= 457 (26%) para tratar las infecciones adquiridas extra-UCI y n=525 (33%) para el tratamiento de las adquiridas intra-UCI, desconociéndose en dos casos el origen de la indicación terapéutica. De forma global, los antibióticos más frecuentemente prescritos para una indicación empírica fueron piperacilina-

Tabla 2 Foco de la infección según lugar de adquisición		
Lugar adquisición de la infección	Foco de infección	%
Infecciones Comunitarias	Respiratorio	43,5
	BSOF	12,0
	Abdominal	11,3
	Partes Blandas	6,2
	SNC	5,8
	Urinaria	5,5
	Maxilofacial	4,1
	BPSC	2,4
	Otros	9,2
Infecciones Intra-UCI	Respiratorio	33,4
	TB	18,8
	NAVAM	12,7
	Neumonía	1,9
	BPSC	17,5
	ITU dispositivo	15,6
	Infección catéter	11,9
	BSOF	9,7
	Herida quirúrgica	2,7
	Abdominal	2,4
	Partes Blandas	2,2
	SNC	0,4
	Maxilofacial	0,4
Otros	2,8	
Infecciones Extra-UCI	Respiratorio	34,3
	Neumonía	22,4
	TB	9,6
	NAVAM	2,3
	Abdominal	23,3
	BSOF	11,0
	BPSC	7,8
	ITU dispositivo	5,5
	Herida quirúrgica	2,7
	Infección catéter	1,8
Urinaria	0,9	
SNC	0,5	
Maxilofacial	0,5	
Otros	8,7	

BSOF: bacteriemia asociada a otros focos, SNC: sistema nervioso central, BPSC: bacteriemia primaria y asociada a catéter, TB: traqueobronquitis, NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica, ITU: infección del tracto urinario

tazobactam n= 354 (20,1%), amoxicilina-clavulánico n= 228 (13%), cefotaxima n= 142 (8,1%) y cefepima n= 12 (6,8%). No obstante, si se agrupan las indicaciones de meropenem e imipenem, los carbapenémicos fueron el tercer grupo en frecuencia de prescripción, n= 181 (10,3%). La tabla 4 muestra los antibióticos prescritos en la indicación empírica de forma global y según el lugar de adquisición de la infección.

**Adecuación del tratamiento empírico y confirmación microbiológica.** De los 1.754 tratamientos empíricos iniciales, hubo confirmación microbiológica de la infección en 1.073 (62,2%), y no se confirmó en 653 (37,8%). En las restantes 28 indicaciones de tratamiento empírico no se dispuso de información sobre la microbiología de la infección. En el 59% de las indicaciones realizadas para tratar infecciones comunitarias, en el 64% de las intra-UCI y en el 65% de las extra-UCI hubo confirmación microbiológica de la infección. En las 1.073 indicaciones de tratamiento empírico en las que se puede valorar si el tratamiento fue adecuado o no, 593 (55,3%) se consideraron adecuadas.

**Adaptación del tratamiento empírico inicial.** En 1.410 indicaciones de tratamiento empírico se dispuso de información sobre la adaptación posterior del tratamiento inicial y los motivos por los que se realizó. De estas indicaciones, en 880 (62,4%) se confirmó microbiológicamente la infección. Se consideró indicación empírica no adecuada en 342 casos, lo que representa un 38,7 % de las indicaciones en las cuales se conoce el microorganismo causal de la infección. La indicación empírica inicial se adaptó en 426 casos (30,2%), siendo más frecuente en los casos con confirmación microbiológica (360 vs. 66). La adaptación se realizó de promedio a los 6 días. Los motivos más frecuentes de adaptación fueron: reducción del espectro antimicrobiano, n= 166 (39%), cambio de antibiótico por no cubrir el microorganismo con la indicación empírica inicial, n=111 (26%), y cambio de tratamiento antibiótico por mala evolución clínica del paciente, n= 78 (18%).

Si tenemos en cuenta solamente las indicaciones empíricas donde se confirmó microbiológicamente la infección, el motivo de cambio más frecuente fue la reducción del espectro en los pacientes con tratamiento adecuado, n =133 (38%), seguido del incremento del espectro en aquellas indicaciones donde no se cubrió de forma correcta el microorganismo causal, n=101 (28,8%). En las indicaciones realizadas donde no se confirmó la infección, la principal causa de adaptación del tratamiento antibiótico fue la mala evolución clínica n= 24 (37%); aun así, en esta situación también hubo disminución del espectro antibiótico en 15 casos (23%).

**Duración del tratamiento.** La duración media de las indicaciones de tratamiento empírico, n=1.754, fue de  $6,7 \pm 4,9$  días. Atendiendo a la duración del tratamiento según la confirmación microbiológica, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos,  $6,6 \pm 5,2$  vs  $6,8 \pm 4,5$  días. Sí que fue significativamente más corta la duración de las indicaciones empíricas en aquellos pacientes con tratamiento inicial no adecuado,  $5,9 \pm 4,6$  vs.  $7.2 \pm 5,5$  días. Del mismo modo, fue significativamente diferente la duración de los tratamientos empíricos atendiendo a su origen comunitario o nosocomial,  $6,6 \pm 4,3$  vs.  $7,3 \pm 5,5$ . (figura 1).

**Tabla 3** Microbiología de las infecciones

Origen infección	Microbiología	(%)
Infecciones Comunitarias (n=236)	<i>E. coli</i>	16,0
	<i>Streptococcus</i> spp.	15,3
	<i>S. aureus</i>	10,2
	<i>S. pneumoniae</i>	9,8
	Anaerobios	6,8
	Otras enterobacterias	6,0
	<i>Klebsiella</i> spp.	4,7
	<i>P. aeruginosa</i>	4,7
	<i>Candida</i> spp.	3,4
	Virus	2,6
	<i>Enterococcus</i> spp.	2,1
	Hongos filamentosos	2,1
	Micobacterias	1,7
	ECN	1,3
	<i>Legionella</i> spp.	1,3
<i>N. meningitidis</i>	0,9	
Otros	17,3	
Infecciones Intra-UCI (n=791)	ECN	17,4
	<i>P. aeruginosa</i>	16,4
	<i>Enterococcus</i> spp.	11,9
	<i>E. coli</i>	11,1
	<i>Candida</i> spp.	10,5
	Otras enterobacterias	9,0
	<i>S. aureus</i>	5,2
	<i>Klebsiella</i> spp.	3,9
	Virus	2,3
	Anaerobios	1,8
	<i>Streptococcus</i> spp.	1,8
	<i>A. baumannii</i>	1,5
	Hongos filamentosos	1,1
Otros	5,6	
Infecciones Extra-UCI (n=249)	<i>E. coli</i>	19,7
	Otras enterobacterias	12,0
	<i>P. aeruginosa</i>	10,8
	<i>Klebsiella</i> spp.	8,0
	<i>Enterococcus</i> spp.	7,6
	<i>Candida</i> spp.	7,2
	<i>Streptococcus</i> spp.	5,6
	<i>S. aureus</i>	5,6
	Anaerobios	5,2
	ECN	4,4
	Virus	2,8
	<i>A. baumannii</i>	1,6
	<i>S. pneumoniae</i>	1,6
Otros	7,6	

ECN: estafilococo coagulasa negativa

**Tabla 4 Tratamiento antimicrobiano empírico**

Antibiótico	Grupo	N	%
<b>GLOBAL</b>			
Piperacilina-tazobactam	Penicilinas antipseudomónicas	354	20,1
Amoxicilina-clavulánico	Penicilinas	228	13,0
Cefotaxima	Cefalosporinas	142	8,1
Cefepima	Cefalosporinas antipseudomónicas	120	6,8
Meropenem	Carbapenem	92	5,2
Imipenem	Carbapenem	89	5,0
Clindamicina	Otros	88	5,0
Azitromicina	Macrólidos	75	4,2
Fluconazol	Antifúngicos	50	2,8
Metronidazol	Otros	42	2,4
<b>COMUNITARIA</b>			
Amoxicilina-clavulánico	Penicilinas	160	20,7
Cefotaxima	Cefalosporinas	113	14,7
Piperacilina-tazobactam	Penicilinas antipseudomónicas	75	9,7
Azitromicina	Macrólidos	59	7,6
Clindamicina	Otros	47	6,1
Cotrimoxazol	Sulfamidas	30	3,9
Cefepima	Cefalosporinas antipseudomónicas	28	3,6
Aciclovir	Antivíricos	28	3,6
Imipenem	Carbapenem	27	3,5
Ampicilina	Penicilinas	26	3,4
<b>INTRA-UCI</b>			
Piperacilina-tazobactam	Penicilinas antipseudomónicas	161	30,7
Cefepime	Cefalosporinas antipseudomónicas	62	11,8
Amoxicilina-clavulánico	Penicilinas	32	6,1
Ceftazidima	Cefalosporinas antipseudomónicas	29	5,5
Meropenem	Carbapenem	28	5,3
Fluconazol	Antifúngico	27	5,1
Clindamicina	Otros	21	4,0
Imipenem	Carbapenem	21	4,0
Linezolid	Anti grampositivos	16	3,0
Amikacina	Aminoglucósidos	15	2,8
<b>EXTRA-UCI</b>			
Piperacilina-tazobactam	Penicilinas antipseudomónicas	118	25,8
Meropenem	Carbapenem	46	10,0
Imipenem	Carbapenem	41	8,9
Amoxicilina-clavulánico	Penicilinas	35	7,6
Cefepima	Cefalosporinas antipseudomónicas	30	6,5
Cefotaxima	Cefalosporinas	22	4,8
Clindamicina	Otros	19	4,1
Fluconazol	Antifúngicos	19	4,1
Amikacina	Aminoglucósidos	16	3,5
Azitromicina	Macrólidos	15	3,2

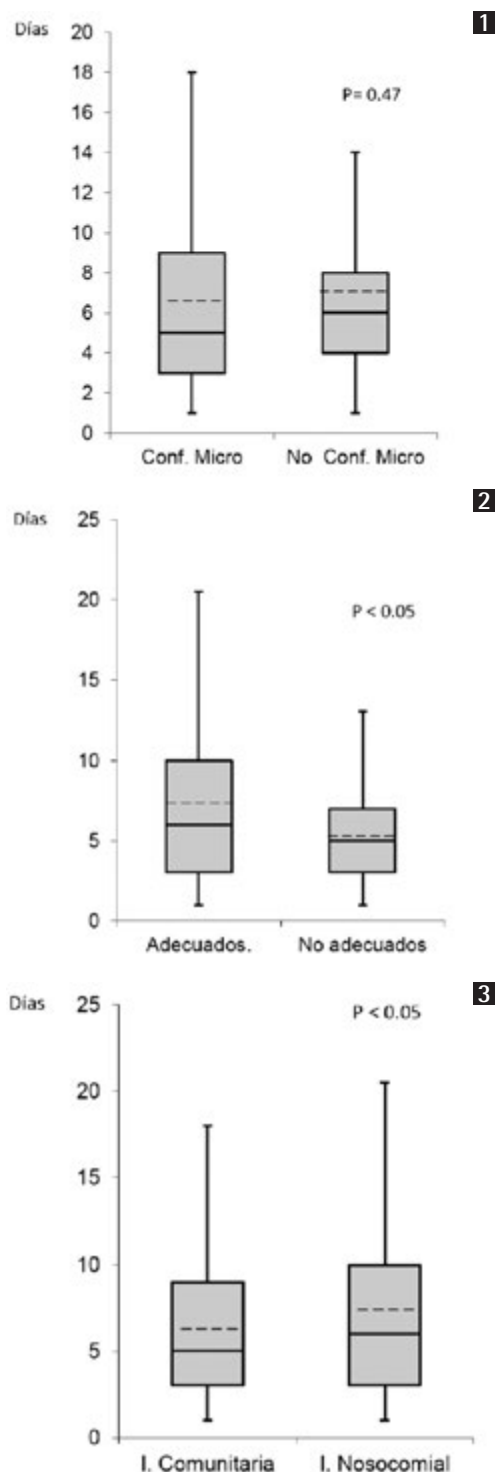


Figura 1

Gráficos box-plot de la duración de tratamiento empírico según la confirmación microbiológica de la infección (1), adecuación del tratamiento (2) y lugar de adquisición de la infección (3). Las cajas representan los percentiles 25 y 50, con el percentil 50 (línea sólida) dentro de la caja. Las barras muestran los valores mínimos y máximos. La línea discontinua dentro de la caja representa la media aritmética.

## DISCUSIÓN

La principal aportación de este estudio consiste en evidenciar que la confirmación microbiológica de las infecciones en pacientes ingresados en UCI no fue un factor determinante de la duración del tratamiento antibiótico en su indicación empírica. Puesto que la estrategia de tratamiento empírico consiste en iniciar una pauta con cobertura antimicrobiana de amplio espectro para garantizar la administración de un tratamiento adecuado, y posteriormente adaptarlo según los resultados microbiológicos, (tratamiento dirigido)<sup>19</sup>, sería de esperar que la duración del tratamiento antibiótico en su indicación empírica fuera más corta en aquellos casos en los que se dispone de la información microbiológica al permitir cambiar a un tratamiento dirigido, especialmente en una serie como la que se presenta en este estudio en la cual la causa más frecuente de adaptación del tratamiento empírico cuando se confirma microbiológicamente la infección es la reducción del espectro antimicrobiano (38%), superior incluso a la tasa a nivel nacional del año 2012 (30,54%)<sup>2</sup>. En nuestro caso, disponer de la confirmación microbiológica de la infección no acertó de forma significativa la duración del tratamiento antibiótico empírico. No obstante, la duración de los tratamientos empíricos no apropiados fue de media dos días más corta que en los apropiados, como consecuencia principalmente de la adaptación a un tratamiento dirigido. Dado que la adaptación del tratamiento se produjo de media a los 6 días, podríamos pensar que disponer de los resultados microbiológicos más precozmente podría disminuir significativamente el tiempo de tratamiento antibiótico en su indicación empírica, ya sea por inapropiación o para reducir el espectro del mismo.

En un estudio realizado en pacientes ingresados en UCI con infecciones respiratorias, la confirmación microbiológica de la infección se asoció de forma significativa a tratamientos antibióticos de mayor duración (13,2 vs. 7,6) en las neumonías adquiridas en la comunidad<sup>14</sup>. No obstante, la duración del tratamiento en las neumonías de adquisición nosocomial, no se vio afectada por la confirmación microbiológica (10,5 vs. 10,1). En este estudio se contempló la duración total del tratamiento no distinguiendo entre tratamiento empírico y dirigido. Aunque solo en un 9% de las indicaciones se realizó una adaptación del tratamiento empírico inicial, los autores identifican hasta un 11,5 % de indicaciones de tratamiento empírico en las que hubiera sido posible adaptar la terapia inicial. En nuestra serie, la diferente duración del tratamiento empírico de las infecciones comunitarias versus las nosocomiales, no se debería atribuir a los días de estancia, ni a la confirmación microbiológica, ya que fueron similares.

En este estudio observacional, en el 62% de las indicaciones de tratamiento antibiótico empírico hubo confirmación microbiológica. Solo el 55% de las indicaciones de tratamiento antibiótico empírico iniciales se consideraron adecuadas. La principal razón para explicar esta elevada incidencia de indicaciones empíricas inadecuadas se basa en que en ese periodo, por el diseño de la base de datos, las indicaciones de tratamiento empírico en el registro ENVIN contemplaban cada

antibiótico de forma individual y no se consideraban las asociaciones de antibióticos (ej. biterapia). Por tanto, una indicación empírica inapropiada puede administrarse dentro de un tratamiento combinado adecuado. Esto también explica por qué solo el 28,8% de los cambios del tratamiento empírico en los que se dispuso de información microbiológica se realizaron por no ofrecer una adecuada cobertura del microorganismo causante de la infección.

La presencia de MMR se ha asociado a tratamientos empíricos inapropiados. En nuestra serie, probablemente por incluir pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad, y por la relativamente baja frecuencia de aislamiento de MMR en las colonizaciones/infecciones de los pacientes, este factor jugó un papel poco importante en la selección inadecuada del tratamiento empírico, a diferencia de otros trabajos donde se analizaron solo infecciones nosocomiales, con tasas de tratamientos inapropiados de alrededor del 40% y con la mitad de los aislamientos positivos para MMR<sup>20</sup>.

La mala evolución clínica de los pacientes es otro factor a considerar en la adaptación del tratamiento empírico inicial. Así, un 18% de los cambios de tratamiento se realizaron por este motivo, aumentando hasta el 37% si se contemplan las adaptaciones en el grupo de infecciones sin confirmación microbiológica.

En el grupo con mala evolución clínica, donde se dispuso de confirmación microbiológica y el tratamiento empírico fue apropiado, debería considerarse si el tratamiento antibiótico se administró de la forma adecuada (vía de administración, posología, tiempo de administración, etc.). Estos factores, de incorporación más reciente en la política antibiótica, no se hallan registrados en el presente trabajo al tratarse de un estudio de vigilancia de infección.

El hecho de disponer de confirmación microbiológica de la infección no tuvo efecto sobre la duración del tratamiento antibiótico empírico inicial, pero sí que determinó una mayor frecuencia de adaptación del tratamiento antibiótico. Disponer de la información microbiológica más precozmente permitiría acortar el tiempo de tratamiento empírico<sup>21</sup>. Y aunque la duración global del tratamiento antibiótico (empírico + dirigido) sea la misma, el poder acortar la duración de las indicaciones empíricas, debería conllevar el uso de antibióticos de menor espectro y evitar combinaciones antibióticas innecesarias o tratamientos antibióticos no indicados.

En lo que respecta a la elección inicial de los antibióticos empíricos, se pueden considerar adecuados atendiendo a la microbiología de las infecciones. Tanto en las infecciones comunitarias como en las nosocomiales, las enterobacterias constituyeron el grupo más frecuente de microorganismos causales de infección. *P. aeruginosa* fue el segundo microorganismo en frecuencia aislado globalmente. Los antibióticos seleccionados (piperacilina-tazobactam, amoxicilina-clavulánico y carbapenems) como tratamientos empíricos iniciales de forma global se adecuan al espectro de la flora aislada mayoritariamente.

Las principales limitaciones del estudio hacen referencia

a la imposibilidad de individualizar las indicaciones del tratamiento empírico en relación a cada infección y en relación a los antibióticos utilizados para la misma infección y en el mismo momento (misma indicación). Esto impide conocer las asociaciones de antibióticos utilizadas con la finalidad de tratar empíricamente una infección determinada, así como asociarlo al nuevo antibiótico o antibióticos que se indiquen como adaptación del tratamiento empírico inicial. Tras modificar el registro, desde 2012 es posible la valoración global del tratamiento.

En esta serie, el concepto de indicación empírica adecuada equivale a tener un microorganismo sensible al antibiótico administrado (antibiótico apropiado) y, por lo tanto, se realizó teniendo en cuenta criterios exclusivamente microbiológicos. No se contemplaron los conceptos de adecuación basados en la penetración del antibiótico en el foco, ni de optimización basado en la farmacodinámica del antibiótico o la monitorización del tratamiento mediante la determinación de niveles. Todos estos aspectos deberían de considerarse en la actualidad para definir un tratamiento antibiótico como adecuado<sup>22</sup>.

Otra limitación es no poder distinguir cuales de los pacientes con infecciones de origen comunitario son en realidad infecciones asociadas a cuidados sanitarios (Healthcare Associated Infections). Estos pacientes, excepto los que provienen de residencias, están incluidos en el grupo de origen comunitario, lo cual podría explicar por qué algunas indicaciones de tratamiento empírico se realizaron con antibióticos de amplio espectro y con actividad antipseudomónica.

Finalmente, como limitaciones se ha de tener presente que se trata de una serie que incluye pacientes durante un largo período de tiempo (10 años) durante el cual el uso de antibióticos ha variado al igual que la flora, las resistencias y las nuevas técnicas microbiológicas de diagnóstico rápido. Este dinamismo no se ve representado en el presente estudio ya que no se ha estratificado en diferentes periodos de tiempo. Del mismo modo y por tratarse de un estudio unicéntrico que representa la práctica asistencial de un Servicio de Medicina Intensiva, las conclusiones que se derivan no son extrapolables a otros centros.

En conclusión, en los pacientes ingresados en UCI con infección, la confirmación microbiológica de la misma motivó un mayor número de adaptaciones del tratamiento empírico comparado con las que no se confirmaron microbiológicamente. La adaptación del tratamiento empírico se realizó mayoritariamente para reducir el espectro en los casos confirmados y por mala evolución clínica en los que no se dispuso de microbiología. No obstante, en ambos casos no se encontraron diferencias significativas en la duración del tratamiento antimicrobiano en su indicación empírica.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302(21): 2323-2329.
2. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en servicios de Medicina Intensiva. Registro (ENVIN-UCI) <http://hws.vhebron.net/envin%2Dhelics/>
3. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, Benoit D, Hoste E, De Waelle JJ, et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1591-8.
4. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. Hospital Consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Restrospective Data Collection(1997-2002). *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:159-67.
5. Vandijck DM, Depaemelaere M, Labeau SO, Depuydt PO, Annemans L, Buyle FM, et al. Daily cost of antimicrobial therapy in patients with intensive Care Unit-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:161-5.
6. Safdar N, Dezfollian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33:2184-93.
7. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134:289-314.
8. Masterton R, Drusano G, Paterson DL, Park G. Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections-the clinical challenges. *J Hosp Infect* 2003; 34:1589-96.
9. Sandiumenge A, Díaz E, Bodí M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patients-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". *Intensive Care Med* 2003; 29:876-83.
10. Kollef MH. Hospital -acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 2001; 29:1473-5.
11. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boqué C, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:2183-90.
12. Leone M, Martín C. How to break the vicious circle of antibiotic resistances? *Curr Opin Crit Care* 2008; 14:587-92.
13. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escosca-Ortega A, Corcia Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. Deescalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive care Med*.doi:10.1007/s00134-013-3077-7
14. Schurink CAM, Hoitsma M, Rozenberg\_Arsk M, Joore JCA, Hopelman IM, Bonten MJM. Do cultures contribute to optimisation of antibiotic therapy in the intensive care unit?. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2004; 23:325-31.
15. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan drug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:268-81.
16. HELICS surveillance of Nosocomial Infections in Intensive Care Units protocol, version 6.1, September 2004 <http://www.ecdc.europa.eu/IPSE/helicshome.htm>
17. HELICS surveillance of SSI protocol, version 9.1, September 2004. <http://www.ecdc.europa.eu/IPSE/helicshome.htm>
18. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *AM J Infect Control* 2008;36:309-32.
19. Lawrence KL, Kollef M, Antimicrobial Stewardship in the Intensive Care Unit. Advances and obstacles. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:434-8.
20. Vogelaers D, De Bels D, Forêt F, Cran S, Gilbert E, Schoonheydt K, . Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates- a multicentre, observational survey in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:375-481.
21. Pulido MR, Garcia-Quintanilla M, Martín-Peña R, Cisneros JM, McConnell MJ. Progress on the development of rapid methods for antimicrobial susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:2710-7.
22. Ulldemolins M, Nuvials X, Palomar M, Masclans JR, Rello J. Appropriateness is Critical. *Crit Care Clin* 2011; 27:35-51.