

TESIS DOCTORAL

INDICADORES DE CALIDAD Y DE USO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CRÍTICOS

Doctorando: Paula Vera Artázcoz

Director de Tesis: Dr. Francisco Álvarez-Lerma

Departamento de Medicina.

Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona.

Tutor de Tesis: Dr. Adolf Díez Pérez

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona.

Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, 2012.

“No son los caminos que emprendemos,
es lo que llevamos en el interior
lo que hace que nos convirtamos en lo que somos”

K. Pancol.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, por todo lo que me han enseñado. He tenido muchos, mejores y peores, y de todos he aprendido algo.

Mi última escuela ha sido el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. En ella he aprendido todo lo que sé de ésta especialidad. De los adjuntos más jóvenes, el Dr. Santos y el Dr. Morán, he aprendido las técnicas que sé y de los no tan jóvenes, me quedo con la virtud que de cada uno de ellos me ha legado.

La capacidad de acoger e integrar del Dr. Net.

La incansable búsqueda de la excelencia del Dr. Mancebo.

El arte de dialogar, comprender y empatizar del Dr. Sánchez-Segura.

La infatigable constancia del Dr. Marruecos.

El sentido común del Dr. Roglán.

Agradecer al Dr. Betbesé que durante los años de residencia y los primeros años de especialista siempre ha sido un apoyo y una ayuda tanto en lo profesional como en lo personal.

Esta tesis no hubiera sido posible sin la ayuda de la Dra. Quintana. Ella me ha abierto el camino en el mundo de las infecciones y los antibióticos. Me ha enseñado con generosidad y ha sido un apoyo incondicional para todo lo que he necesitado.

Agradecer al Dr. Gich y al Dr. Otal la ayuda prestada en el apartado del estudio estadístico y de la interpretación de la base de datos.

Agradecer al Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias el permiso para analizar y estudiar la base de datos del Registro ENVIN (Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial) y en especial a la Dra. Palomar por su estímulo y sus aportaciones que han sido imprescindibles para esta tesis.

A Lluís, ejemplo para mí de tantas cosas; por hacerme creer que esta tesis era posible, por su esfuerzo, constancia y sacrificio.

A Arnau y Asier, porque desde que ellos están, mis días ya no son buenos, son mejores.

A mis padres, por todo lo que me han dado.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.*

ASP: *Active Server Pages.*

ATM: Antimicrobianos.

CDC: *Centers for Diseases Control.*

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva.

DI: Densidad de Incidencia.

ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control.*

ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.*

ENVIN: Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial.

EPINE: Estudio de la Prevalencia de la Infección Nosocomial en España.

GTEI: Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas.

HELICS: *Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance.*

NAVM: Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica.'

NNIS: *National Nosocomial Infections Surveillance.*

SAPS: *Simplified Acute Physiology Score.*

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias.

SNG: Sonda Naso Gástrica.

SQL: *Structured Query Language.*

TI: Tasas de Incidencia

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VM: Ventilación Mecánica.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS.....	5
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	9
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	11
ÍNDICE DE TABLAS.....	15
ÍNDICE DE FIGURAS	16
INTRODUCCIÓN.....	17
1. Antecedentes históricos del Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial (ENVIN).	17
2. Calidad en la asistencia sanitaria – indicadores de calidad.....	20
3. Indicadores de calidad y de uso de antimicrobianos (ATM)	28
OBJETIVOS.....	39
MATERIAL Y MÉTODOS	41
1. Fase de diseño y desarrollo de los indicadores y establecimiento de los estándares.....	41
1.1. Definición para cada indicador	41
1.2. Indicadores propuestos para definición y evaluación	45
2. Estudio retrospectivo de los resultados de los indicadores a partir de los datos registrados en el estudio ENVIN (2001-2010).....	47
RESULTADOS	55
1. Fase de diseño y desarrollo de los indicadores y establecimiento de los estándares.....	55
1.1. Indicadores de calidad numéricos.....	55
1.1.1. Tasa de uso de ATM en UCI.....	55

1.1.2. Tasa de tratamientos ATM dirigidos.....	58
1.1.3. Tasa de ATM utilizados en tratamiento, cambiados.....	60
1.1.4. Tasa de utilización de descontaminación digestiva selectiva.....	63
1.1.5. Tasa de días sin utilización de ATM en UCI.....	65
1.1.6. Tasa de días sin utilización de ATM en pacientes con infección y/o tratamiento ATM.....	67
1.2. Indicadores de calidad sobre el uso apropiado de ATM.....	70
1.2.1. Número de días de tratamiento de ATM utilizados como profilaxis: cefazolina, cefuroxima y amoxicilina-clavulánico.....	70
1.2.2. Tasa de ATM utilizados en tratamiento empírico, no apropiados.....	73
1.2.3. Tasa de cambio de ATM utilizados de forma empírica, por tratamiento inadecuado.....	76
1.2.4. Tasa de cambio de ATM utilizados de forma empírica, por ajuste o desescalada terapéutica.....	78
1.2.5. Retraso inicio de tratamiento antifúngico en pacientes diagnosticados de candidemia.....	80
1.3. Indicadores sobre el uso de ATM por familias.....	82
1.3.1. Tasa de uso de glucopéptidos (vancomicina / teicoplanina) <i>versus</i> linezolid / daptomicina.....	82
1.3.2. Tasa de cefalosporinas de 3 ^a / 4 ^a generación <i>versus</i> carbapenémicos.....	85
1.3.3. Tasa de colistina.....	88
2. Segunda parte: Estudio retrospectivo de los resultados de los indicadores a partir del registro del estudio ENVIN (2001-2010).....	91
2.1. Características basales y datos generales.....	91

2.2. Estudio retrospectivo de los resultados de los indicadores a partir de los datos registrados en el estudio ENVIN (2001-2010).	97
2.2.1. Indicadores de calidad numéricos.....	97
2.2.1.1. Tasa de uso de ATM en UCI.....	97
2.2.1.2. Tasa de tratamientos dirigidos.....	98
2.2.1.3. Tasa de ATM utilizados en tratamiento, cambiados.....	99
2.2.1.4. Tasa de utilización de DDS.....	100
2.2.1.5. Tasa de días sin utilización de ATM en UCI.....	101
2.2.1.6. Tasa de días sin utilización de ATM en pacientes con infección y/o tratamiento ATM.....	102
2.2.2. Indicadores de calidad sobre el uso apropiado de ATM.....	104
2.2.2.1. Número de días de tratamiento de ATM utilizados como profilaxis: cefazolina, cefuroxima y amoxicilina-clavulánico.....	104
2.2.2.2. Tasa de ATM utilizados en tratamiento empírico, no apropiados... ..	107
2.2.2.3. Tasa de cambio de ATM utilizados de forma empírica, por tratamiento inadecuado.....	108
2.2.2.4. Tasa de cambio de ATM utilizados de forma empírica, por ajuste o desescalada terapéutica.....	109
2.2.2.5. Retraso inicio tratamiento antifúngico en pacientes diagnosticados de candidemia.....	110
2.2.3. Indicadores sobre el uso de ATM por familias.....	113
2.2.3.1. Tasa de vancomicina / teicoplanina <i>versus</i> linezolid / daptomicina.....	113
2.2.3.2. Tasa de cefalosporinas de 3 ^a / 4 ^a generación <i>versus</i> carbapenémicos.....	116
2.2.3.3. Tasa de colistina.....	118

DISCUSIÓN.....	121
CONCLUSIONES.....	141
REFERENCIAS	143

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características basales de los pacientes.....	91
Tabla 2. Datos generales del uso de ATM.....	93
Tabla 3. Distribución de las indicaciones de ATM.....	94

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Proceso de diseño de un sistema de monitorización.....	27
Figura 2. Esquema de indicación, confirmación y motivo de cambio ATM.....	51
Figura 3. Evolución anual del APACHE II <i>score</i>	92
Figura 4. Porcentaje anual de exitus.....	92
Figura 5. Distribución global de las indicaciones de ATM, 2001-2010.....	95
Figura 6. Representación gráfica de los indicadores de calidad numéricos.....	103
Figura 7. Media de días de uso de fármacos en profilaxis.....	106
Figura 8. Retraso en el inicio del tratamiento antifúngico.....	111
Figura 9. Porcentaje de pacientes con candidemia y antifúngicos.....	112
Figura 10. Porcentaje anual de uso ATM frente a cocos Gram positivos.....	114
Figura 11. Porcentaje de cocos Gram positivos resistentes a vancomicina	115
Figura 12. Porcentaje de cocos Gram positivos resistentes a teicoplanina	115
Figura 13. Porcentaje de cocos Gram positivos resistentes a linezolid.....	115
Figura 14. Porcentaje anual de uso de cefalosporinas y carbapenémicos.....	117
Figura 15. Porcentaje (%) de uso de colistina.....	119
Figura 16. Porcentaje de resistencias de <i>P. aeruginosa</i> a distintos ATM.....	120

INTRODUCCIÓN

1. Antecedentes históricos del Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial (ENVIN).

En la década de 1960 aparecieron en los hospitales de Estados Unidos brotes muy frecuentes de infecciones nosocomiales, principalmente estafilocócicas, que provocaron un problema grave y generalizado en la asistencia hospitalaria de todo el país. Las instituciones sanitarias gubernamentales de Estados Unidos (*Centers for Diseases Control*, CDC), desarrollaron entonces programas de vigilancia de la infección nosocomial para todos los hospitales, estandarizaron métodos para definir y analizar las distintas infecciones y crearon equipos encargados específicamente de cuantificarlas. Crearon el *National Nosocomial Infections Surveillance* (NNIS) en 1970 para coordinar a nivel nacional las actividades que se estaban realizando en distintos hospitales y demostraron que la vigilancia de las infecciones hospitalarias junto con los programas de intervención preventivos, pueden reducir las tasas de infección, reducir la morbilidad y mortalidad y mejorar la seguridad del paciente¹.

El éxito demostrado por las iniciativas de los CDC y el NNIS en la prevención de la infección nosocomial disparó iniciativas similares a la norteamericana, que se realizaron en multitud de países siguiendo el mismo modelo. El ámbito de aplicación se centró en las áreas que acumulaban una parte importante de las infecciones nosocomiales como las unidades de cuidados intensivos (UCI) para las que se diseñaron programas específicos.

El Estudio de la Prevalencia de la Infección Nosocomial en España (EPINE) fue el primer sistema de vigilancia en nuestro país y se realiza anualmente desde 1990. El

objetivo fue y es determinar las tendencias en las tasas de infecciones nosocomiales en los hospitales españoles². Es un estudio de prevalencia, por lo que, en relación con los pacientes críticos, es menos exacto que los de incidencia, ya que magnifica la presencia de los pacientes con una estancia más prolongada.

En España, dentro de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), se creó en 1988 el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (GTEI), donde a la luz de la experiencia norteamericana se planteó la necesidad de disponer de un sistema de vigilancia de la infección nosocomial propio. En la reunión del GTEI del año 1993 se presentó el primer programa ENVIN destinado al conocimiento a nivel nacional de las tasas de infección relacionadas con los dispositivos utilizados en los pacientes de las UCI, como la neumonía asociada a la intubación y ventilación mecánica, la bacteriemia asociada al uso de catéteres intravasculares y la infección urinaria asociada al sondaje vesical, así como su etiología, la evolución de los marcadores de resistencia de los agentes patógenos más frecuentes y el consumo de antibióticos³.

Actualmente, el ENVIN es un estudio multicéntrico, prospectivo, anual que se realiza durante tres meses. El primer informe se presentó en 1994 y estaba basado en los datos de las primeras 34 UCI participantes. Paulatinamente el número de UCI participantes fue creciendo hasta las 167 de 147 hospitales correspondientes al año 2011. Se incluyen todos los pacientes ingresados en la UCI durante más de 24 horas y el seguimiento se realiza hasta el alta de la UCI o hasta un máximo de 60 días. Los enfermos se clasifican en función de la enfermedad de base, en médicos, quirúrgicos, traumáticos y coronarios. La gravedad se valora mediante el sistema *Acute Physiology*

*and Chronic Health Evaluation*⁴ (APACHE) II y el *New Simplified Acute Physiology Score*⁵ (SAPS) II. Se estudian las infecciones que tienen relación de forma directa con factores de riesgo conocidos y/o se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad entre los pacientes críticos, de acuerdo con los criterios para definir estas infecciones que han sido publicados por los CDC.

La introducción de la metodología del sistema de vigilancia ha supuesto una gran ayuda para abordar las enfermedades infecciosas en las UCI: ha permitido conocer la evolución anual de las tasas de neumonía, bacteriemias e infecciones urinarias en las UCI españolas, las etiologías de las infecciones, los datos de resistencias antimicrobianas y el uso de antibióticos. Los informes anuales se publican en la revista oficial de la especialidad.

Siguiendo el modelo del NNIS, varios países europeos desarrollaron sistemas nacionales o regionales de vigilancia de la infección y en este sentido la Unión Europea patrocinó el proyecto HELICS (*Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance*) para la estandarización de la vigilancia de infecciones adquiridas en los hospitales ya que se calcula que en la Unión Europea hay unos tres millones de infecciones nosocomiales al año y 50.000 muertes atribuibles. Por medio de seminarios realizados durante la década de 1990, se unificaron los métodos y se preparó la creación de una base de datos europea en la que los representantes nacionales aportaban los datos nacionales con una metodología similar. En el año 2003 ya se recogieron datos globales y actualmente ambos sistemas de vigilancia están homologados bajo la coordinación del *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), agencia de la Unión

Europea creada para fortalecer las defensas de Europa contra las enfermedades infecciosas.

2. Calidad en la asistencia sanitaria – indicadores de calidad.

Por otro lado, y desde una perspectiva más global, en los últimos 40 años se ha incrementado notablemente la preocupación por la adecuada utilización de los recursos sanitarios unida a la preocupación por la calidad en la asistencia sanitaria. El término “calidad” no está consensuado pero podría definirse como el grado en que los servicios prestados a un individuo y a la población aumentan la probabilidad de obtener resultados de salud deseables y coherentes con el conocimiento actual de los profesionales.

Pacientes con la misma patología reciben tratamientos diferentes lo que apunta hacia una posible existencia tanto de sobreutilización como de subutilización de medicamentos. La variabilidad en el uso de medicamentos tiene importantes implicaciones para el control de la calidad y el coste sanitario. La calidad resulta cuestionada en aquellos casos donde se prescriben determinados medicamentos de manera inadecuada y la eficiencia de los costes es discutible en presencia de elevadas tasas de prescripción inadecuada⁶. La calidad de la prescripción se está convirtiendo en una exigencia social y política permanente. El interés por la calidad en la asistencia sanitaria se ha ido transformando en metodología de trabajo a medida que se han desarrollado herramientas que han permitido medir y evaluar el nivel de calidad.

La preocupación por la calidad en la asistencia sanitaria es tan antigua como el propio ejercicio médico. Hay referencias en papiros egipcios, en el “*Código de*

Hammurabi” o en el tratado de “*La Ley de Hipócrates*”. En algunas regiones de la India y China, los estándares que determinan quién puede ejercer la medicina datan del primer siglo A.C. Desde los estudios de Florence Nightingale de la segunda mitad del siglo XIX que constituyen los primeros antecedentes documentados en evaluación de calidad de la atención sanitaria, hasta nuestros días, ha habido importantes hitos en el desarrollo de dicha metodología. Nightingale estudió los métodos para disminuir las tasas de mortalidad en los pacientes ingresados en los hospitales militares durante la guerra de Crimea⁷.

Durante la primera década del siglo XX se constató la variabilidad en la formación de los estudiantes de Medicina en los Estados Unidos⁸. Ernest Codman, cofundador del Colegio Americano de Cirujanos desarrolló en el año 1912 un método que permitía clasificar y medir los resultados de la atención quirúrgica⁹. A partir de sus trabajos se definió de “*The Minimum Standard*” en 1918 como base de acreditación de los hospitales americanos. La creación de la *Joint Commission on The Accreditation of Hospitals*, formada por una agrupación de colegios profesionales americanos en el año 1951 que impulsó el desarrollo de diferentes metodologías en el ámbito de la calidad y en la misma década, la definición de criterios de comparación entre centros y profesionales por Paul Lembdke constituyen los primeros trabajos desarrollados en este sentido¹⁰. Más adelante, en los años setenta J. Williamson elaboró una nueva metodología para medir la diferencia entre los estándares deseables y la práctica real y R. Brook estableció por primera vez el seguimiento de pacientes a largo plazo después de la atención sanitaria y desarrolló métodos para establecer la adecuación de procedimientos¹¹.

Finalmente, cabe destacar la aportación del Dr. Avedis Donabedian que desde 1966 ha ofrecido una gran cantidad de estudios y planteamientos, teóricos y de aplicación práctica, desde la clasificación de los métodos de evaluación de la calidad en estructura, proceso y resultado o la reflexión sobre el impacto del modelo de calidad industrial sobre el modelo sanitario^{12, 13}.

Países de todo el mundo, pero especialmente Estados Unidos y Australia, han desarrollado experiencias de aplicación práctica con programas de calidad y sistemas de monitorización de los mismos. *The National Committee for Quality Assurance*, *The Agency for Healthcare Research and Quality* o *The National Patient Safety Foundation*, son algunos ejemplos de las instituciones y organizaciones que se han ido desarrollando para llevar a cabo dichos programas.

En Europa, diversas iniciativas llevadas a cabo en distintos países han servido de punto de partida para el desarrollo por parte del Consejo de Ministros del Consejo de Europa de una recomendación sobre el desarrollo y puesta en marcha de sistemas de mejora de la calidad en los servicios de salud, que recoge entre otros aspectos que los sistemas de calidad deberán ser objeto de control público, bajo la forma de una evaluación externa objetiva realizada por organismos independientes.

En España, la calidad asistencial surgió en 1981, con la creación del primer programa de calidad en el ámbito sanitario en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona y desde la creación en 1984 de la Sociedad Española de Control de la Calidad Asistencial, se ha ido evolucionando hasta la publicación en el año 2006 del Plan de Calidad para Sistema Nacional de Salud que incluye diversas áreas de actuación,

estrategias, objetivos y medidas concretas para asegurar la cohesión y la calidad del sistema^{14, 15, 16}.

En la evaluación de la calidad se distinguen cuatro fases: identificar, cuantificar, valorar y comparar. Para evaluar la calidad asistencial un paso inicial es medirla, comparando una situación previamente determinada como deseable con la realidad. Actualmente, se reconocen dos sistemas para la evaluación y mejora de la calidad en la práctica asistencial. Uno, el denominado “por posibilidades de mejora” incluye el análisis de problemas y de puntos débiles e intenta responder a la pregunta: ¿qué se puede o se debe mejorar? El otro, mediante los “sistemas de monitorización”, intenta responder a las preguntas: ¿qué es lo más importante? y ¿cómo asegurarse de que se está realizando con la calidad adecuada?¹⁷

Los sistemas de monitorización miden y evalúan de forma periódica aspectos importantes de la asistencia y para ello emplean indicadores de calidad que constituyen el instrumento de medida de un determinado fenómeno y su intensidad. Los indicadores son por tanto, una de las herramientas utilizadas en política sanitaria, tanto por gestores como por profesionales sanitarios y se pueden definir como criterios cuantitativos para evaluar y monitorizar la calidad y eficiencia de los sistemas de salud. Su objetivo es proporcionar información útil acerca de problemas, situaciones de mejora o desviaciones de la práctica estandarizada, que facilite la toma de decisiones, mediante una valoración objetiva de lo que se está haciendo en un sistema sanitario¹⁸.

Se distinguen tres tipos de indicadores de calidad:

- Indicadores de estructura, que miden cómo está organizado y equipado el sistema de salud, por lo que constituyen un método de evaluación de la calidad de los medios.
- Indicadores de proceso, que miden la calidad de los métodos, es decir, qué se hace y qué no se hace, referido a la atención de los enfermos en el ámbito clínico y asistencial.
- Indicadores de resultado, que miden la calidad en los resultados obtenidos en la atención sanitaria.

Los tres tipos de indicadores están claramente relacionados entre sí, puesto que las variaciones en la calidad de la estructura y el proceso repercuten en el resultado de forma directa, mientras que las variaciones en los resultados manifiestan variaciones en la estructura y el proceso.

Como ya se ha definido previamente, los indicadores son instrumentos de medida que indican la presencia de un fenómeno y su intensidad. Como tales, deben ser relevantes, medir resultados o procesos de interés para los responsables de política sanitaria, gestores, profesionales de la salud y para los pacientes y deben ser adecuados a cada nivel de decisión. Todo indicador debe presentar tres propiedades indispensables: validez, sensibilidad y especificidad. Un indicador es válido cuando identifica situaciones en las que se podría mejorar la calidad de la asistencia, es sensible cuando detecta todos los casos en los que se produce un problema real de calidad y es específico cuando sólo detecta aquellos casos en que existen problemas de calidad.

Basados en una lógica clínica, a partir de la evidencia científica actualizada y disponible, requieren unos estudios de validación que garanticen que miden lo que quieren medir y han de ser consensuados. Por otro lado, deben estar disponibles en el nivel de decisión que corresponda y han de ser fáciles de obtener y reproducibles. Las fuentes de información y las variables utilizadas deben ser fiables ya que pueden influir de forma crucial en el resultado del indicador. Por último, deben tener una cobertura poblacional importante.

Además de medir de forma cuantitativa aspectos específicos de la atención sanitaria otorgando una información válida, fiable y objetiva, los indicadores pueden identificar áreas de mejora y de excelencia, facilitar el conocimiento de la situación de la prescripción y disminuir la variabilidad en la práctica médica. También pueden aportar valores de referencia que deben ser considerados como objetivos de calidad de una buena práctica asistencial. Los métodos para la selección de indicadores deben combinar las mejores evidencias disponibles con la opinión y el juicio de expertos, que ante la falta de evidencias, pueden juzgar razonablemente la utilización de un indicador¹⁹.

Para que los indicadores de calidad, puedan cumplir su objetivo, es necesario que su desarrollo e implantación se realicen con rigor científico. En la literatura se han establecido los diferentes pasos necesarios para ello: describir los criterios de selección de los indicadores en función de la importancia del problema y las oportunidades de mejora, desarrollar las definiciones específicas y el establecimiento de estándares a partir de la evidencia científica disponible, validarlos mediante un estudio piloto para confirmar su fiabilidad e implantarlos midiendo periódicamente su valor, comparando e

interpretando su resultado para poder plantear acciones de mejora, que constituye el objetivo final de su desarrollo²⁰.

El conjunto de indicadores conforman un sistema de evaluación que debe estar enfocado a dimensiones concretas de calidad y deberían estar basados en evidencias científicas y priorizados de acuerdo a la fuerza de la evidencia y a la influencia en el resultado. Los indicadores se pueden utilizar rápida y eficientemente en numerosas circunstancias para evaluar posibles problemas de uso de los medicamentos y para establecer prioridades entre los esfuerzos desplegados posteriormente para solucionar esos problemas y enfocarlos correctamente, mejorando las prácticas de uso de los medicamentos²¹. La Figura 1 muestra de forma gráfica los pasos a seguir para diseñar un sistema de monitorización (Modificado de “*Criteris de Qualitat en l’Atenció Primària de Salut*”)²².

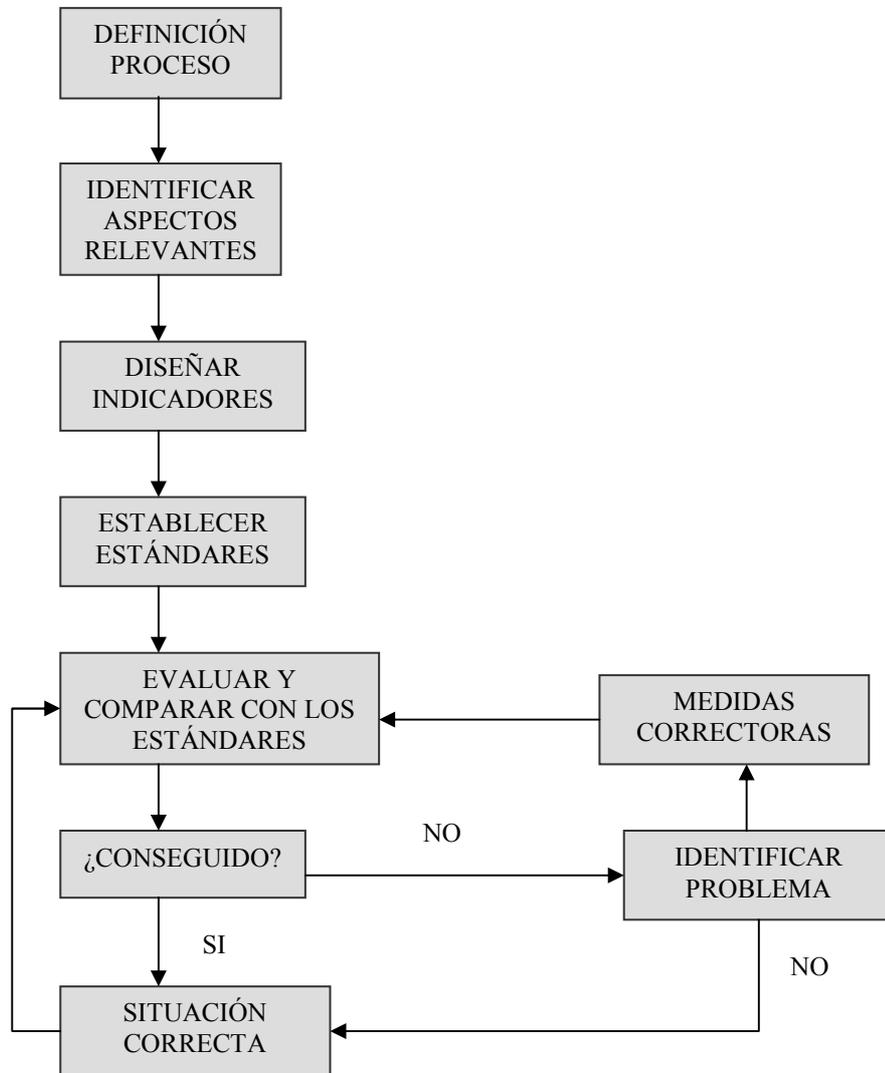


Figura 1. Proceso de diseño de un sistema de monitorización.

3. Indicadores de calidad y de uso de antimicrobianos (ATM)

El objetivo de la medicina intensiva es ofrecer a los enfermos críticos una asistencia sanitaria ajustada a sus necesidades y de forma segura. Constituye un componente relevante dentro del conjunto del sistema sanitario que conlleva un gasto creciente. El interés por la calidad en la atención al paciente crítico tiene un mayor significado al tratarse de pacientes más vulnerables y por tanto los sistemas de autoevaluación son una herramienta imprescindible en la asistencia.

No existen dudas sobre la importancia de las infecciones en la morbilidad y mortalidad en las UCI²³ por lo que los ATM son fármacos utilizados con gran frecuencia. Se ha demostrado que la administración precoz de ATM con espectro adecuado influye en la evolución favorable de los pacientes críticos²⁴. En los últimos años, se ha constatado también el aumento del desarrollo de resistencias bacterianas a los ATM empleados en el tratamiento de las infecciones en pacientes hospitalizados^{25, 26, 27}, siendo este problema más acuciante en los pacientes ingresados en UCI, por lo que en estos pacientes, la elección del tratamiento antibiótico y su adaptación mediante el ajuste o desescalada a cada momento de la evolución, debe ser una práctica basada en el conocimiento profundo de las posibilidades terapéuticas de los ATM, así como de las peculiaridades farmacocinéticas²⁸ que afectan a los pacientes críticos. Una adecuada selección, dosificación y duración del tratamiento ATM repercute en un eficaz control de la infección y en menor riesgo de resistencia.

Los ATM son un grupo de medicamentos susceptibles de utilización inadecuada tanto por prescripción como por duración o indicación inadecuadas^{29, 30}. Resulta

necesario establecer unos criterios de utilización y garantizar el cumplimiento de dichos criterios. El uso inadecuado de ATM conlleva el aumento y diseminación de microorganismos multirresistentes en el ámbito hospitalario, riesgo de efectos secundarios en los pacientes, aparición de infecciones nosocomiales y sobreinfecciones e incremento del coste en la terapéutica infecciosa.

Una de las dificultades más importantes en el estudio de las prescripciones de ATM es la gran variabilidad de indicaciones por las que un ATM puede ser pautado y los cambios que se producen a lo largo del tratamiento de un mismo paciente. Los ATM deben usarse con finalidad terapéutica, cuando existe la sospecha clínica de infección aunque en pacientes críticos puede ser difícil distinguir entre la respuesta inflamatoria sistémica debida a causas de naturaleza no infecciosa y la sepsis, entendida como la respuesta inflamatoria frente a la infección³¹.

La administración de un ATM puede ser como profilaxis, es decir, para prevenir el desarrollo de una infección. En estos casos se recomienda el uso durante periodos cortos de tiempo y de acuerdo a los protocolos de cada hospital.

Sin embargo, la mayoría de ATM indicados en las UCI, lo son como tratamiento de una infección que ya ha aparecido. El origen de la infección que se trata puede ser la comunidad, el hospital o la propia UCI, dentro del hospital. En todos los casos es prioritario obtener muestras de los tejidos infectados y de sangre antes de administrar el ATM, ya que el aislamiento de agentes patógenos permite confirmar la infección en situaciones clínicas en las que existan dudas diagnósticas y adecuar el ATM. De hecho, la prescripción de un ATM puede hacerse de forma empírica, cuando no se conoce el

germen causante de la infección o dirigida cuando el ATM se elige para tratar un germen conocido, causante de la infección.

Los tratamientos ATM pueden ser de primera y segunda elección o tratamientos de rescate y se deben adaptar a multitud de situaciones especiales como desarrollo de insuficiencia renal, alergias o embarazo, entre otras. La variabilidad de indicaciones y situaciones clínicas a lo largo de la estancia de un paciente en la UCI, hace que en determinadas ocasiones el ATM iniciado tanto si es empírico como dirigido, se cambie.

El cambio de ATM en el tratamiento puede estar ocasionado por varios motivos. En primer lugar, un ATM elegido empíricamente se modifica cuando se obtiene un resultado microbiológico y se confirma el patógeno responsable de la infección. La información obtenida en los laboratorios de microbiología debe llegar con rapidez a los clínicos responsables de los pacientes para poder adecuar los tratamientos en los casos en los que la infección no queda cubierta por el ATM elegido, tanto por resistencia al mismo como por sensibilidad disminuida.

El aislamiento de uno o más microorganismos en alguna de las muestras obtenidas permite readaptar el tratamiento inicial. La reducción del espectro o desescalamiento terapéutico se realiza cuando el patógeno aislado en los cultivos microbiológicos sí es sensible al ATM elegido empíricamente pero se decide modificar el tratamiento ATM por otro con menor espectro de acción y que cubra el germen, es decir con evidencias contrastadas de su eficacia clínica y microbiológica, de su tolerabilidad y con mejor relación coste-beneficio. El desescalamiento terapéutico no aumenta la mortalidad ni la estancia en UCI y reduce significativamente la incidencia de

resistencias y sobreinfecciones³². De esta manera se logra una adecuada cobertura antibiótica y se disminuye la presión selectiva sobre la flora del paciente^{33,34}.

En la mayoría de las infecciones en las que se conoce el agente responsable el tratamiento puede hacerse en monoterapia, es decir, con un solo ATM. En infecciones por microorganismos potencialmente expuestos a desarrollo de multirresistencias o con una proporción elevada de fracasos terapéuticos se recomienda el uso de dos ATM³⁵.

Otro motivo importante que puede justificar una modificación en el tratamiento inicial es la aparición de resistencias durante el tratamiento. Se produce cuando se considera que tras iniciar el tratamiento, persiste el microorganismo por la aparición de resistencia al ATM que se estaba administrando³⁶.

La utilización de ATM exige la valoración estrecha de la respuesta terapéutica de manera que la aparición de nuevos signos de infección o el empeoramiento de los signos iniciales, en definitiva, la mala evolución clínica puede ser otro motivo de cambio. Se produce cuando, a pesar de que el patógeno es sensible al ATM que se está administrando, se considera que la evolución clínica es mala y se decide sustituir por otro. En estos casos es necesario comprobar que los ATM que se administran tienen buena penetración en los tejidos infectados, que se están administrando a las dosis adecuadas o que se dan con los intervalos necesarios para asegurar una relación farmacocinética / farmacodinámica correcta. También se considera mala evolución clínica, en aquellos casos en que no se obtiene resultado microbiológico positivo y puesto que el curso del paciente es malo, se decide modificar el ATM^{37,38}.

Cada familia de ATM se ha relacionado con la aparición de determinados efectos adversos. Algunos son comunes a más de una familia y otros se potencian con el uso de otros medicamentos, por lo que puede ser difícil atribuir a un fármaco en concreto la aparición de un efecto determinado. La toxicidad es otro de los motivos que obliga al cambio del ATM³⁹. La toxicidad ótica y la toxicidad renal, que son dos de los efectos adversos más frecuentes, están relacionadas con concentraciones plasmáticas inadecuadas de los fármacos. En pacientes críticos no siempre es fácil ajustar los tratamientos ATM a todos los factores que influyen en las concentraciones plasmáticas: el volumen de distribución, la insuficiencia hepática y renal o la inestabilidad hemodinámica, por lo que la determinación de concentraciones plasmáticas de ATM como los aminoglucósidos o glucopéptidos son imprescindibles para obtener la máxima eficacia clínica con la mínima incidencia de efectos adversos⁴⁰.

En ocasiones si la situación clínica del paciente es muy grave o no hay un foco claro de origen de la infección, se inicia un tratamiento empírico de amplio espectro con más de un ATM. Posteriormente, si se obtiene un resultado positivo se suspende aquel ATM que no cubre el microorganismo aislado y se deja el que sí lo hace. La retirada precoz es un término menos estudiado que los anteriores pero también se ha de tener en cuenta puesto que supone la administración y posterior suspensión de un ATM en un paciente crítico.

Por otro lado, no existe todavía suficiente evidencia acerca de que la rotación de ATM y la terapia de combinación de éstos puedan prevenir o reduzcan las resistencias microbianas tan frecuentes en UCI⁴¹. La rotación o ciclado de ATM consiste en la sustitución periódica de una clase de ATM por otra clase o la combinación de ATM que

tengan un espectro similar pero que no compartan el mismo mecanismo de desarrollo de resistencias.

Por todo lo explicado anteriormente, queda claro que el uso de ATM en UCI es complejo y está sujeto a una gran variabilidad de indicaciones y situaciones clínicas. Para disminuir el uso inadecuado de los ATM tanto en UCI como en otros servicios se ponen en práctica en cada centro hospitalario diversas intervenciones como la realización de auditorías del uso de ATM, protocolos de utilización de ATM o requerimientos de autorización, programas de educación de los profesionales sanitarios y desarrollo de guías de práctica clínica.

Como ocurre en otros ámbitos de la asistencia sanitaria, también en la atención a los pacientes críticos se han ido desarrollando de manera progresiva y en distintos países indicadores de calidad clínicos que ayuden a mejorar la asistencia. En Australia por ejemplo, el *Australian Council of Healthcare Standards*, en su programa de evaluación, introdujo en 1995 los indicadores clínicos de las UCI, elaborados con el “*Australian and New Zealand Intensive Care Society*” y que permiten comparaciones entre centros.

En España, en el año 2005 la SEMICYUC propuso 120 indicadores de calidad en el enfermo crítico y en el año 2011 publicó la primera revisión de dicho documento⁴². Todos los grupos de trabajo de la Sociedad estuvieron representados y la Fundación Avedis Donabedian dirigió y supervisó dicho trabajo. Los indicadores de calidad en las enfermedades infecciosas seleccionados, fueron nueve de los que dos hacían referencia al empleo de ATM⁴³. Dichos indicadores se definieron como:

- Tratamiento antibiótico empírico inadecuado en la infección nosocomial.
- Inicio precoz de antibioterapia en la sepsis grave.

Los dos indicadores citados anteriormente son indicadores generales del proceso de infección en el ámbito hospitalario pero poco específicos del ámbito de la UCI. El primero de ellos hace referencia a la infección intrahospitalaria en general y por tanto incluye también infecciones que se inician en el hospital pero fuera de la UCI. De igual manera, el segundo indicador es aplicable a todos los episodios de sepsis grave y por tanto abarca numerosas áreas hospitalarias en las que puede detectarse e iniciarse el tratamiento ATM: urgencias, áreas de hospitalización, unidades de reanimación, etc...

Hasta el momento presente, aunque se han propuesto numerosas recomendaciones para optimizar la utilización de ATM en pacientes críticos ingresados en UCI, no se han definido y validado, unos indicadores de calidad en relación con su empleo^{44, 45, 46}. Las escasas referencias a marcadores de calidad en el empleo de ATM son recientes y han sido validadas mediante estudios de intervención cuyos objetivos eran otros diferentes a evaluar la calidad del uso de los ATM.

Recientemente, el grupo coordinador del Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial propuso algunos indicadores de calidad más específicos dirigidos a evaluar la calidad en la utilización de ATM en la UCI. Los indicadores propuestos podían calcularse a partir de los datos recogidos en el registro ENVIN y por tanto, se diseñaron como una herramienta para detectar, a partir de los datos de cada unidad, desviaciones de lo que se considera la práctica estándar. Se establecieron los valores de referencia a partir de la revisión de la literatura y de la opinión de expertos y se

calcularon los valores de los indicadores en una amplia muestra de pacientes ingresados en las UCI españolas en los años 2005 y 2006 a partir de los datos contenidos en la base de datos del estudio⁴⁷.

Los marcadores que se propusieron y publicaron en el año 2007 se orientaban al estudio y seguimiento de los pacientes ingresados en UCI, los días de utilización de los diferentes ATM y la valoración de su empleo que se realiza por profesionales del ámbito de la medicina intensiva. Tales indicadores fueron los siguientes:

- Tasa de uso de antimicrobianos en UCI.
- Tasa de tratamientos dirigidos.
- Tasa de ATM utilizados en tratamiento empírico no adecuados.
- Tasa de cambio de ATM utilizados para tratamiento.
- Tasa de cambio de ATM por tratamiento inapropiado, en tratamiento empírico
- Tasa de cambio de ATM por ajuste o desescalada terapéutica, en tratamiento empírico.
- Tasa de utilización de descontaminación digestiva selectiva (DDS).
- Número de días de utilización de ATM en profilaxis.
- Número de días libres de ATM durante la estancia en UCI.

La medicina intensiva es un componente principal de los sistemas de salud de los países desarrollados y consume necesariamente, por la complejidad de la asistencia que proporciona, una parte importante de los recursos sanitarios. La variabilidad en la práctica clínica y en los resultados obtenidos, pone de manifiesto la necesidad de evaluar la calidad de la asistencia que se presta en las UCI para asegurar el cumplimiento de los estándares.

Los indicadores son, como ya se ha explicado, sistemas de autoevaluación que permiten analizar y cuantificar qué hacemos y cómo hacemos nuestra asistencia y cuáles son los aspectos a mejorar. La finalidad de la monitorización es identificar problemas o situaciones de mejora potencial o bien desviaciones de la práctica estandarizada ya que los indicadores actúan como señales de alarma.

Mediante el presente trabajo se pretende definir y desarrollar una serie de indicadores de calidad que afectan a un aspecto concreto de la asistencia al paciente crítico: el uso de ATM y otros indicadores de uso que permitan cuantificar de forma específica la utilización de determinadas familias de ATM. Todos los marcadores que se definirán buscan evaluar aspectos relevantes en cuanto al consumo global, la adecuación de los tratamientos o la duración. Podrán ser aplicados en la mayoría de Servicios de Medicina Intensiva, independientemente del nivel de complejidad del hospital y de la patología específica que atiendan.

El estudio ENVIN realizado en España dentro del programa de vigilancia de infección intrahospitalaria incorpora el registro de todos los ATM utilizados en los pacientes durante el periodo estudiado. Se cuantificarán los indicadores definidos, a partir de los datos contenidos en el registro ENVIN y se evaluará su evolución en los últimos 10 años.

Mediante su análisis podremos describir cómo se utilizan los ATM en las UCI españolas y cómo ha evolucionado su uso en los últimos diez años y detectar problemas de calidad concretos en la selección y duración de los tratamientos. Por otro lado, el

análisis de los indicadores de uso de ATM a partir de los datos del registro ENVIN permitirá evaluar cómo ha cambiado el uso de distintas familias y discutir la posible relación con aparición de cepas resistentes o el desarrollo de nuevos fármacos.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Definir y describir indicadores de calidad y de uso de ATM en pacientes ingresados en UCI.

Evaluar la evolución a lo largo de los últimos 10 años de los indicadores propuestos, en la utilización de ATM.

Objetivos secundarios:

Comparar los resultados con los estándares de referencia previamente establecidos e identificar situaciones subóptimas o errores de calidad en la administración de ATM por sobreutilización, infrautilización o mala utilización de los mismos.

Describir los cambios en las tendencias de consumo de ATM a lo largo de los últimos 10 años y cómo la aparición de nuevos fármacos ha influido en el uso de determinadas familias y en la aparición de resistencias.

Proponer los indicadores que resulten más relevantes para su aplicación continua en las UCI españolas.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Fase de diseño y desarrollo de los indicadores y establecimiento de los estándares.

1.1. Definición para cada indicador⁴⁸.

El indicador de calidad es la medida cuantitativa que se utiliza como guía para controlar y valorar la calidad de aspectos importantes de la práctica asistencial. Su diseño debe contemplar la descripción de diferentes apartados que aseguren su viabilidad y validez.

Indicador: Denominación del mismo. Sintetiza el aspecto relevante de la asistencia que se valora, la característica o atributo de la atención asistencial para que ésta sea considerada de calidad.

Fórmula: Expresión matemática que refleja el resultado de la medición, es la forma cuantitativa de obtener el valor del indicador. Habitualmente se expresa en forma de porcentaje pero también puede hacerse como una media o número absoluto.

Definición de términos: Explicación detallada de todos los componentes de la fórmula. Debe permitir que cualquier persona que aplique el indicador recoja y valore los mismos conceptos, evitando la ambigüedad o que puedan estar sujetos a diversas interpretaciones.

Tipo de indicador: Clasificación de los indicadores según el enfoque de la evaluación. Se identifican como:

Estructura: son indicadores que miden cómo está organizado y equipado el sistema de salud, observando si los recursos están disponibles y en condiciones para facilitar la atención al usuario. Evalúan aspectos relacionados con los recursos tecnológicos, humanos, financieros y materiales, necesarios para la práctica asistencial, así como la estructura organizativa

Proceso: son indicadores que analizan la manera en que se desarrolla la práctica asistencial, realizada con los recursos disponibles, protocolos y evidencia científica. Es decir, evalúan “qué hacemos o qué dejamos de hacer” tanto a nivel clínico como en otros aspectos asistenciales y referidos al enfermo o a sus familiares.

Resultado: son indicadores que miden las consecuencias del proceso asistencial, en términos de mortalidad, complicaciones, calidad de vida, etc. En general, pueden ser menos sensibles que los de proceso a la hora de evaluar la calidad, pero pueden ser útiles a la hora de compararla en el tiempo, en determinados procesos o en determinadas instituciones.

Generalmente se asume que los datos relacionados con la evaluación del proceso son más sensibles como indicadores de calidad que los datos relacionados directamente con los resultados, ya que un resultado adverso no siempre se produce cuando existen errores en el proceso.

Fundamento o justificación: Explicación de la utilidad y validez del indicador como medida de calidad, es decir, ¿lo que vamos a medir tiene sentido?, ¿servirá para identificar áreas de mejora asistencial?

Población: Descripción de la unidad de estudio que va a ser objeto de medida. Puede referirse a pacientes, diagnósticos, exploraciones, etc. Descripción de los criterios de inclusión y exclusión en el numerador y denominador, objeto de la medida del indicador. En ocasiones no es necesario hacer la medición de toda la población definida y se recurre a la revisión de una muestra.

Datos a recoger: Elementos específicos de datos a recopilar en función del indicador.

Fuente de datos: Define el origen de la información y la secuencia de obtención de datos necesaria para poder cuantificar el indicador.

Periodicidad: Definición del grado de agrupación temporal para la obtención de los resultados del indicador.

Estándar disponible u orientativo: Refleja el nivel deseable de cumplimiento del indicador y establece valores de referencia. No siempre es fácil establecer un estándar dada la variabilidad de la evidencia científica y de las fuentes bibliográficas consultadas. No refleja los resultados de la práctica habitual sino que representa el nivel de buena práctica exigible dada la evidencia científica y alcanzable con los medios disponibles.

Comentarios y referencias: Describe las principales evidencias científicas disponibles en las que está basado el indicador descrito y el interés del mismo. Se realizará una revisión sistemática de bases de datos electrónicas incluyendo Pubmed / MEDLINE y Cochrane Library. Para cada indicador se utilizará una palabra clave asociándose a otros términos con el fin de acotar los resultados. Incluyen la reflexión sobre la validez y referencias bibliográficas.

1.2. Indicadores propuestos para definición y evaluación.

1.2.1. Indicadores de calidad numéricos:

1.2.1.1. Tasa de uso de ATM en UCI.

1.2.1.2. Tasa de tratamientos dirigidos.

1.2.1.3. Tasa de ATM utilizados en tratamiento, cambiados.

1.2.1.4. Tasa de utilización de DDS.

1.2.1.5. Tasa de días sin utilización de ATM en UCI.

1.2.1.6. Tasa de días sin utilización de ATM en pacientes con infección y/o tratamiento ATM.

1.2.2. Indicadores de calidad sobre el uso apropiado de ATM:

1.2.2.1. Número de días de tratamiento de ATM utilizados como profilaxis: cefazolina, cefuroxima y amoxicilina-clavulánico.

1.2.2.2. Tasa de ATM utilizados en tratamiento empírico, no apropiados.

1.2.2.3 Tasa de cambio de ATM utilizados de forma empírica, por tratamiento inadecuado.

1.2.2.4. Tasa de cambio de ATM utilizados de forma empírica, por ajuste o desescalada terapéutica.

1.2.2.5. Retraso inicio tratamiento antifúngico en pacientes diagnosticados de candidemia.

1.2.3. Indicadores sobre el uso de ATM por familias:

1.2.3.1. Tasa de glucopéptidos (vancomicina / teicoplanina) *versus* linezolid / daptomicina.

1.2.3.2. Tasa de cefalosporinas de 3^a / 4^a generación *versus* carbapenémicos.

1.2.3.3. Tasa de colistina.

2. Estudio retrospectivo de los resultados de los indicadores a partir de los datos registrados en el estudio ENVIN (2001-2010).

Analizar los resultados de cada indicador a lo largo de los últimos diez años y a partir de los datos registrados en la base de datos del estudio ENVIN. A continuación se detalla la metodología de recogida de datos de dicho estudio.

1. Sujetos de estudio

Los pacientes objeto de vigilancia son todos los ingresados en UCI, en los hospitales participantes en el estudio, durante los periodos que se describen a continuación.

- Años 2001-2004: del 1 de mayo al 30 de junio.

- Años 2005-2010: del 1 de abril al 30 de junio.

Se incluyen los pacientes ingresados durante más de 24 horas. Aquellos ingresados antes de la fecha de inicio del estudio y que permanecen ingresados durante la fase de estudio, no son objeto de seguimiento. Todos los pacientes incluidos son seguidos hasta su alta de UCI o durante un periodo máximo de 60 días.

2. Infecciones controladas de acuerdo a los criterios utilizados por el CDC europeo⁴⁹

- a. Neumonía relacionada con ventilación mecánica (NAVM).
- b. Infección urinaria relacionada con sonda urinaria.
- c. Bacteriemias primarias y relacionadas con catéter vascular.
- d. Bacteriemias secundarias.

3. Antibióticos

Para cada antibiótico administrado, se consideran en primer lugar una serie de aspectos generales:

- a. Fecha de inicio: la que corresponda al inicio de su administración.
- b. Fecha final: la que corresponda al final de su administración. En los pacientes dados de alta de la UCI se incluye dicha fecha como la fecha de final de tratamiento.

Por otro lado se evalúa cuál ha sido la indicación del antibiótico distinguiendo si es un antibiótico con intención de tratar una infección (distinguiendo los posibles orígenes de las infecciones) o si se pauta el antibiótico para prevenir una infección. Se selecciona para ello una de las siguientes categorías:

- Infección comunitaria.
- Infección intrahospitalaria extra-UCI.
- Infección intrahospitalaria intra-UCI.
- Profilaxis.
- Desconocido.

En aquellos antimicrobianos pautados para tratamiento de infecciones se selecciona a continuación entre estas dos opciones:

- Tratamiento empírico: cuando el antibiótico se prescribe sin conocimiento del agente etiológico.
- Tratamiento dirigido: cuando el antibiótico se prescribe de acuerdo con los resultados de sensibilidad microbiológica.

En aquellos antimicrobianos pautados para tratamiento de infecciones y en los que el tratamiento es empírico, se confirma posteriormente de acuerdo a las siguientes opciones:

- Sí, es adecuado: los resultados de los cultivos confirman que el antibiótico SI es apropiado y además se ha administrado de forma adecuada.
- No es adecuado: los resultados de los cultivos confirman que el antibiótico NO es apropiado o no se ha administrado de forma adecuada.
- Cultivos negativos: los resultados de los cultivos realizados son negativos.
- Ningún cultivo solicitado: no se ha enviado ninguna muestra para el estudio etiológico.
- No es infección: tras los estudios iniciales se llega a la conclusión de que el cuadro clínico no corresponde a ninguna infección.

Los antibióticos pautados para tratamiento de infecciones, tanto de forma empírica como dirigidos, están sujetos a diversas modificaciones y pueden ser cambiados. En aquellos casos en los que se produce un cambio, éste debe especificarse. Se considera cambio cuando se modifica el tratamiento antibiótico intencionadamente por uno de los siguientes motivos:

- No cubierto: si el patógeno tiene sensibilidad reducida o resistencia al antibiótico prescrito.
- Reducción del espectro: cuando, aunque sea sensible se decide modificar el antibiótico eligiendo otro con menor espectro de acción y que cubra el patógeno responsable de la infección.
- Resistencia durante el tratamiento: cuando, tras iniciado el tratamiento, persiste el patógeno por aparición de resistencia al antibiótico pautado.

- Mala evolución clínica: cuando, a pesar de que el patógeno es sensible al antibiótico pautado, se considera que la evolución clínica es mala y se decide cambiar por otro antibiótico.
- Toxicidad: cuando el antibiótico deba sustituirse por efectos adversos sean tóxicos o alérgicos.
- Otros: en cualquier otra situación diferente a las anteriores.

La Figura 2 resume de forma gráfica todo lo explicado anteriormente acerca de las indicaciones, motivos de cambio y confirmación de los tratamientos ATM según el esquema seguido en “*Manual del usuario del Registro ENVIN*”.

4. Factores de riesgo

Los factores de riesgo se calculan de forma global para los enfermos ingresados durante el periodo de estudio. Para ello se contabilizan diariamente los pacientes con ventilación mecánica, sonda uretral y el número de catéteres vasculares centrales.

5. Medidas de frecuencia

Se utilizan como indicador de frecuencia las tasas de incidencia (TI) y de densidad de incidencia (DI) de cada una de las infecciones controladas.

- La TI, expresada en porcentaje, incluye en el numerador el número absoluto de la infección analizada y en el denominador el número total de pacientes de riesgo.
- La DI de cada infección analizada incluye en el numerador el número absoluto de la infección analizada y en el denominador el número de días de

riesgo de todos los pacientes ingresados o el número de días de presencia del factor de riesgo relacionado con cada infección, en ambos casos por mil.

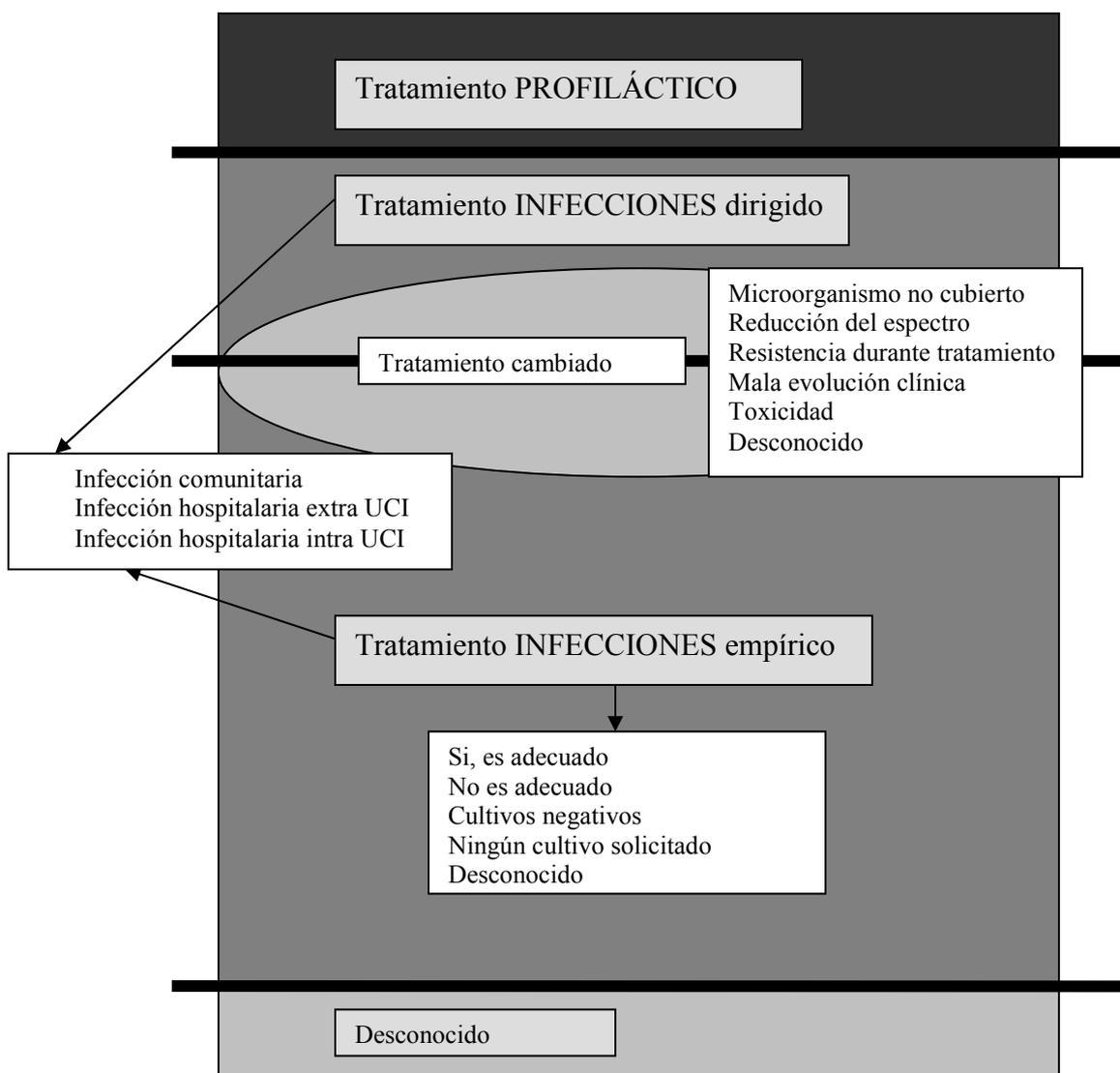


Figura 2. Esquema de indicación, confirmación y motivo de cambio ATM.

6. Análisis por tamaño de hospitales

Los hospitales se clasifican en grandes, medianos y pequeños. Se consideran como hospitales grandes aquellos con más de 500 camas, medianos entre 200 y 500 y pequeños con menos de 200 camas. En cada grupo se analizan las tasas de las El

sistema SQL es un sistema para la gestión de datos producido por Microsoft que permite trabajar en modo “cliente-servidor”. La información y los datos quedan alojados en el servidor y cada uno de los terminales sólo accede a la información.

7. Análisis estadístico

El programa web se encuentra alojado en un servidor corporativo y las tablas de datos en una base de datos SQL Server (*Structured Query Language*) del mismo servidor. El sistema SQL es un sistema para la gestión de datos producido por Microsoft® que permite trabajar en modo “cliente-servidor”. La información y los datos quedan alojados en el servidor y cada uno de los terminales sólo accede a la información.

Se accede a ella a través de una página web (hws.vhebron.net/envin-helics/). La base de datos consta de un conjunto de tablas relacionadas entre sí que se rellenan a través de unos formularios. El programa está dotado de un sistema para controlar errores y confirmar los datos introducidos.

Los análisis estadísticos se han desarrollado en programas escritos en lenguaje ASP (*Active Server Pages*) y *visual Basic*, una tecnología de Microsoft® para páginas web que facilita la programación mediante objetos integrados que permiten mantener diversas variables mientras se trabaja de página en página. El análisis se realiza con el programa SPSS.

El estudio estadístico del resultado del cálculo de los indicadores definidos se ha realizado con la versión 19,0 del programa SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL) licenciada para el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Debido al gran tamaño de la muestra a estudiar, se ha fijado la significación estadística en 0,005.

Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar y han sido analizadas mediante el análisis de varianza (ANOVA) mientras que las variables cualitativas se expresan como porcentaje de las diferentes categorías y se han analizado mediante el test de asociación lineal de las pruebas de chi cuadrado.

RESULTADOS

1. Fase de diseño y desarrollo de los indicadores y establecimiento de los estándares.

1.1. Indicadores de calidad numéricos.

1.1.1. Tasa de uso de ATM en UCI.

Indicador: Tasa de uso de antimicrobianos en UCI

Fórmula:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ total de días de empleo de ATM}}{\text{n}^\circ \text{ total de días de pacientes ingresados en UCI}} \times 100$$

Definición de términos:

- Empleo de ATM en UCI, desde el momento del ingreso y sea cual fuere la indicación del o de los mismos.
- Estancia en UCI, incluyendo el número total de días de estancia de todos los pacientes ingresados en UCI.

Tipo de indicador: Proceso.

Fundamento o justificación:

- Los pacientes ingresados en UCI tienen factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos, para presentar durante su ingreso en UCI episodios de infección.

Una adecuada selección y duración del tratamiento ATM repercute directamente en un eficaz control de la infección y menor riesgo de resistencias bacterianas.

- Esta tasa expresa el peso global del uso de ATM en la UCI independientemente de los motivos de su prescripción (tratamiento profiláctico, infección comunitaria, infección nosocomial extra UCI e infección nosocomial intra UCI).
- Este indicador está sujeto a una gran variabilidad entre UCI distintas dependiendo de las características de los pacientes que atienden, pero en una misma UCI puede ser un indicador de uso y una tasa a considerar en los programas de intervención para reducir la administración de ATM.
- El interés como indicador de calidad viene dado por la “cantidad”, es decir, ¿cuántos ATM administramos a los pacientes críticos? Y por su evolución a lo largo del tiempo, por su impacto en la flora emergente y en la aparición de microorganismos multirresistentes.
- Dado que algunos pacientes utilizan varios antibióticos durante muchos días, la tasa puede exceder al número total de pacientes-días y por tanto puede ser superior a 100.

Población y datos a recoger:

- Numerador: nº total de días de empleo de ATM, es decir, la suma de los días de administración de cada ATM para cada paciente, durante su estancia en UCI.
- Denominador: nº total de días de pacientes ingresados en UCI, es decir, la suma de los días de ingreso en UCI de cada paciente ingresado.
- Se incluyen sólo aquellos pacientes ingresados en UCI durante más de 24 horas.

Fuente de datos: Documentación clínica.

Periodicidad: Anual.

Estándar disponible u orientativo: < 100.

Comentarios y referencias: 29, 30, 50, 51, 52, 53, 54, 55.

1.1.2. Tasa de tratamientos ATM dirigidos.

Indicador: Tasa de tratamientos ATM dirigidos.

Fórmula:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ ATM utilizados en tratamiento de infecciones de forma dirigida}}{\text{n}^\circ \text{ total de ATM utilizados en tratamiento de infecciones}} \times 100$$

Definición de términos:

- Utilizar un ATM de forma dirigida significa que se indica a partir de los resultados microbiológicos, es decir, conociendo los patógenos responsables de la infección y los datos de sensibilidad a los antibióticos (antibiograma).
- Sin embargo, no es la única forma en que se indican los tratamientos ATM en UCI. También se pueden iniciar de forma empírica, cuando no se conoce el germen responsable y estas indicaciones empíricas quedan excluidas del numerador.

Tipo de indicador: Estructura.

Fundamento o justificación:

- En la UCI predomina el empleo de ATM de forma empírica, es decir, el tratamiento inicial que se prescribe sin conocer el germen responsable de la infección. La selección correcta de un ATM depende de poder adecuarse al germen responsable de la infección. Cuanto antes se conoce dicho germen, antes se puede ajustar el tratamiento.

- La información obtenida en los servicios de microbiología es la base del tratamiento dirigido. El aislamiento de uno o más microorganismos en alguna de las muestras permite readaptar el tratamiento inicial. Siempre que sea posible, se deben escoger los antibióticos con el espectro de actividad más seguro y reducido, con evidencias contrastadas de su eficacia clínica y microbiológica, de su tolerabilidad así como de una mejor relación coste-beneficio.
- La posibilidad de disponer de técnicas de diagnóstico rápido en el entorno del paciente crítico mediante la utilización de técnicas como la PCR en tiempo real facilitará en el futuro los tratamientos dirigidos, por lo que la evolución de esta tasa es un buen marcador de calidad.

Población y datos a recoger:

- Numerador: suma de todos los ATM utilizados en el tratamiento de infecciones, de forma dirigida.
- Denominador: suma de todos los ATM utilizados para tratamiento de infecciones, tanto los utilizados de forma dirigida como los utilizados de forma empírica.
- Tanto el numerador como el denominador excluyen todos los ATM indicados como profilaxis.

Fuente de datos: Documentación clínica.

Periodicidad: Anual.

Estándar disponible u orientativo: > 30%

Comentarios y referencias: ^{56, 57, 58, 59, 60, 61.}

1.1.3. Tasa de ATM utilizados en tratamiento, cambiados.

Indicador: Tasa de ATM utilizados en tratamiento, cambiados.

Fórmula:

$$\frac{\text{nº ATM utilizados en tratamiento, cambiados por otro ATM}}{\text{nº total de ATM utilizados para el tratamiento de infecciones}} \times 100$$

Definición de términos:

- Se considera cambio cuando se modifica el tratamiento antibiótico intencionadamente por otro ATM.
- Los motivos por los que se cambia un antibiótico son los siguientes: microorganismo no cubierto, reducción del espectro, resistencia durante el tratamiento, mala evolución clínica o toxicidad.

Tipo de indicador: Proceso.

Fundamento o justificación:

- Los pacientes críticos que desarrollan una infección reciben tratamiento ATM. A lo largo de su evolución, éste puede ser modificado por distintos motivos: algunos de ellos dependientes del propio ATM y su actividad frente a la flora responsable de la infección y otros dependientes del paciente y su interacción con el fármaco.
- La elección del ATM se ajusta en cada momento a la situación de la infección y a las condiciones clínicas del paciente, teniendo en cuenta tanto la respuesta

clínica, posibles efectos adversos o desarrollo de complicaciones como afectación hepática o renal como la respuesta microbiológica.

- El tratamiento ATM durante el ingreso del paciente en la UCI es un tratamiento dinámico, sujeto a cambios en función de múltiples factores extrínsecos e intrínsecos. La utilización de ATM debe acompañarse de medidas activas para vigilar la eficacia de éstos. Se recomienda hacer la primera valoración a las 72 horas de iniciado el tratamiento empírico. La aparición de nuevos signos de infección o el empeoramiento de signos iniciales debe hacer sospechar que los antibióticos que se administran no son adecuados.
- En los casos en los que el tratamiento sea adecuado según el antibiograma y la evolución no sea favorable, puede ser necesario cambiarlo si no tiene buena penetración en los tejidos o no tiene una adecuada relación farmacocinética/farmacodinámica.
- Cada familia de antibióticos se asocia con efectos adversos específicos. Algunos de los efectos adversos más frecuentes como la toxicidad renal, toxicidad ótica o la selección de cepas multirresistentes se relacionan con concentraciones plasmáticas inadecuadas de los ATM.
- El consumo de ATM condiciona la aparición de patógenos multirresistentes que puede asociarse a fracaso del tratamiento administrado. En tratamientos prolongados de ATM se ha de mantener una estrecha vigilancia epidemiológica y obtener muestras periódicas en el foco de infección y mucosas.
- Este indicador sintetiza la complejidad del uso de ATM incluyendo los motivos positivos y negativos que se han descrito anteriormente.

Población y datos a recoger:

- Numerador: suma de todos los ATM utilizados en el tratamiento de infecciones en pacientes en UCI, cambiados, independientemente del motivo de cambio.
- Denominador: suma de todos los ATM utilizados como tratamiento de infecciones en pacientes en UCI.
- Se excluyen los ATM retirados de forma precoz.
- Se excluyen los ATM utilizados en profilaxis.

Fuente de datos: Documentación clínica.

Periodicidad: Anual.

Estándar disponible u orientativo: <35%

Comentarios y referencias: ^{38, 40, 62.}

1.1.4. Tasa de utilización de descontaminación digestiva selectiva.

Indicador: Tasa de utilización de descontaminación digestiva selectiva (DDS).

Fórmula:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ enfermos ventilados más de 24 horas tratados con DDS}}{\text{n}^\circ \text{ total enfermos ventilados durante más de 24 h}} \times 100$$

Definición de términos:

- DDS: consiste en una combinación de tratamiento tópico, faríngeo o faringogástrico (pasta de antibióticos aplicada en la cavidad oral y solución de antibióticos administrada a través de sonda nasogástrica (SNG)) durante el tiempo que dure la ventilación mecánica (VM).
- Enfermos ventilados durante más de 24 horas: enfermos sometidos a VM en los que se prevé que ésta va a mantenerse más de 24 horas

Tipo de indicador: Proceso

Fundamento o justificación:

- La utilización de DDS en enfermos que precisan VM, durante más de 24 horas, ha demostrado reducir la incidencia de neumonías, la mortalidad y el tiempo de estancia en UCI.
- Sin embargo, la aplicación de DDS es muy desigual entre las UCI por lo que este indicador puede tener importancia por su impacto en las infecciones,

especialmente en la neumonía asociada a la VM y en el consumo global de ATM en UCI.

Población y datos a recoger:

- Numerador: suma de todos los pacientes sometidos a VM por más de 24 horas, en los que se aplicó DDS.
- Denominador: suma de todos los pacientes sometidos a VM durante más de 24 horas.

Fuente de datos: Documentación clínica.

Periodicidad: Anual.

Estándar disponible u orientativo: >80%

Comentarios y referencias: ^{63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70.}

1.1.5. Tasa de días sin utilización de ATM en UCI.

Indicador: Tasa de días sin utilización de ATM en UCI.

Fórmula:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ días sin ATM en UCI}}{\text{n}^\circ \text{ total de días en UCI}} \times 100$$

Definición de términos:

- Número de días sin ATM en UCI son los días en que los pacientes, estando ingresados en UCI, no recibieron tratamiento ATM.
- Número total de días en UCI hace referencia a la estancia global en UCI.

Tipo de indicador: Proceso

Fundamento o justificación:

- Este indicador refleja los días “libres de antibióticos” de un paciente ingresado en UCI y por tanto es un indicador del peso global del uso de ATM en UCI.
- Los pacientes críticos están más expuestos a presentar infecciones durante su ingreso en UCI, tanto por factores de riesgo intrínsecos como por el uso de dispositivos y la realización de procedimientos asociados a mayor riesgo de infección.
- El uso racional de ATM en UCI es prioritario para garantizar el tratamiento adecuado de los pacientes críticos y evitar el desarrollo de resistencias bacterianas. Sin embargo, los datos referentes al uso de antibióticos varían

ampliamente, no sólo debido a las diferentes políticas de cada centro hospitalario sino también a los distintos métodos de medida.

- El interés como indicador de calidad viene dado porque es una manera de medir la “cantidad”, es decir, ¿cuántos días está un paciente ingresado en UCI sin que le administremos ATM?
- Los pacientes ingresados en UCI pueden tener como motivo de ingreso una patología médica, quirúrgica, coronaria o traumática. Esta diferenciación es de una gran importancia a la hora de calcular este indicador, ya que las tasas de infección y por tanto de uso de ATM, son muy diferentes en cada grupo.

Población y datos a recoger:

- Numerador: suma de los días en que NO se recibió tratamiento antibiótico, para cada paciente ingresado en UCI.
- Denominador: suma de los días de ingreso en UCI de todos los pacientes ingresados durante más de 24 horas en UCI.

Fuente de datos: Documentación clínica.

Periodicidad: Anual.

Estándar disponible u orientativo: 30-40%

Comentarios y referencias: ^{71, 72.}

1.1.6. Tasa de días sin utilización de ATM en pacientes con infección y/o tratamiento ATM.

Indicador: Tasa de días sin utilización de ATM en pacientes con infección y/o que utilizan ATM.

Fórmula:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ días sin ATM en pacientes con infección y/o tratamiento ATM}}{\text{n}^\circ \text{ total de días en UCI de pacientes con infección y/o tratamiento ATM}} \times 100$$

Definición de términos:

- Número de días sin antibiótico en pacientes ingresados en UCI con infección y /o que utilizan ATM, representa los días en que los pacientes que durante su ingreso en UCI han recibido ATM por cualquier motivo e indicación, no reciben ningún tratamiento ATM.
- Número total de días en UCI de pacientes con infección y/o tratamiento ATM, hace referencia a la estancia global en UCI de los pacientes que reciben ATM durante su ingreso.

Tipo de indicador: Proceso

Fundamento o justificación:

- Este indicador refleja los días “libre de antibióticos” de los pacientes que reciben ATM durante su ingreso en UCI.

- El desarrollo de infecciones en pacientes ingresados en UCI es un problema habitual que se relaciona con mayor estancia y mortalidad, así como mayor gasto.
- Debido al desarrollo creciente en los últimos años de resistencias bacterianas es mayor la responsabilidad de limitar la exposición de los pacientes a los antibióticos. Una adecuada selección, dosificación y especialmente duración del tratamiento ATM repercute directamente en un eficaz control de la infección y menor riesgo de resistencias bacterianas.
- La duración del tratamiento ATM sigue siendo un tema controvertido debido a factores relacionados con la localización y el germen causante de la infección, factores dependientes de las características individuales de cada paciente y factores farmacocinéticos y farmacodinámicos de los ATM. Diversos estudios han demostrado para distintas infecciones que tandas cortas son igualmente eficaces en la resolución de la infección respecto a tratamientos más prolongados.

Población y datos a recoger:

- Numerador: suma de los días sin ATM de todos los pacientes que a lo largo de su ingreso en UCI recibieron algún tipo de ATM.
- Denominador: suma de los días de ingreso en UCI de todos los pacientes que recibieron tratamiento ATM.
- Se excluyen por tanto del numerador como del denominador todos los pacientes que no recibieron tratamiento ATM durante su ingreso en UCI.

Fuente de datos: Documentación clínica.

Periodicidad: Anual.

Estándar disponible u orientativo: <15-20%

Comentarios y referencias: ^{73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81.}

1.2. Indicadores de calidad sobre el uso apropiado de ATM.

1.2.1. Número de días de tratamiento de ATM utilizados como profilaxis: cefazolina, cefuroxima y amoxicilina-clavulánico.

Indicador: Media de utilización de los fármacos más frecuentes utilizados como profilaxis.

Fórmulas:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ de días de utilización de cefazolina profiláctica}}{\text{n}^\circ \text{ total de pacientes con cefazolina profiláctica}}$$

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ de días de utilización de cefuroxima profiláctica}}{\text{n}^\circ \text{ total de pacientes con cefuroxima profiláctica}}$$

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ de días de utilización de amoxicilina-clavulánico profiláctica}}{\text{n}^\circ \text{ total de pacientes con amoxicilina-clavulánico profiláctica}}$$

Definición de términos:

- Tratamiento profiláctico es el tratamiento ATM que se indica para prevenir la aparición de infección, no habiendo constancia clínica de ella.

- La profilaxis quirúrgica se indica para evitar las infecciones relacionadas con el acto quirúrgico. En general es una profilaxis de corta duración.
- La profilaxis también se emplea en otras circunstancias como: fracturas de base de cráneo, pancreatitis, heridas abiertas no infectadas, etc. En estos casos la duración puede ser más elevada.

Tipo de indicador: Proceso.

Fundamento o justificación:

- El tratamiento profiláctico se indica cuando no existe evidencia clínica de infección, para prevenir su aparición ante situaciones en que el riesgo está aumentado.
- Existe mayor riesgo de infección en procedimientos quirúrgicos, en los que se rompen las barreras de protección natural o en determinadas lesiones como las fracturas de base del cráneo, heridas abiertas no infectadas (tras un traumatismo, por ejemplo).
- Aunque no hay un consenso claro y uniforme en todos los casos en que se indica un tratamiento en profilaxis, la propia indicación del tratamiento obliga a que éste no se prolongue, ya que no hay infección activa.
- Este indicador es útil en la medida en que alerta al clínico en los casos en que los tratamientos profilácticos se prolongan en el tiempo haciendo un mal uso por error en la duración, sobreutilización.

Población y datos a recoger:

Para cada uno de los tres antimicrobianos profilácticos: cefazolina, cefuroxima y amoxicilina-clavulánico por separado:

- Numerador: suma de todos los días que cada paciente ha llevado el ATM como tratamiento profiláctico.

- Denominador: suma de todos los pacientes que han llevado el tratamiento profiláctico que se estudia.

Fuente de datos: Documentación clínica.

Periodicidad: Anual.

Estándar disponible u orientativo: <1-2.

Comentarios y referencias: 82, 83, 84, 85, 86, 87.

1.2.2. Tasa de ATM utilizados en tratamiento empírico, no apropiados.

Indicador: Tasa de ATM empíricos para tratamiento de infecciones, no apropiados.

Fórmula:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ total de ATM empíricos, utilizados tratamiento infecciones, no apropiados}}{\text{n}^\circ \text{ total de ATM empíricos, utilizados para tratamiento de infecciones}} \times 100$$

Definición de términos:

- Tratamiento empírico no apropiado es aquel, en el que
 1. Los resultados de los cultivos confirman que:
 - Ninguno de los ATM administrados tienen actividad frente al microorganismo identificado según los estándares aceptados.
 - El microorganismo identificado es resistente al ATM administrado
 2. No se ha administrado de forma adecuada:
 - No se administra a la dosis y por la vía correcta.
 - No tiene una buena penetración en el foco de la infección.

En caso de utilizar combinaciones de ATM, al menos uno de ellos ha de cumplir todas las condiciones anteriores para poder considerarse tratamiento apropiado.

- Tratamiento empírico es todo aquel tratamiento ATM que se prescribe sin conocimiento del agente etiológico.

Tipo de indicador: Resultado.

Fundamento o justificación:

- Los pacientes ingresados en UCI son susceptibles de presentar episodios de infecciones graves que condicionan un aumento de la morbimortalidad. La administración de forma inicial de un ATM empírico de amplio espectro cuando no se conoce el germen responsable y su correcta administración tienen una correlación directa con el control de la infección.
- Los antibióticos empíricos que se utilizan en la mayoría de los procesos infecciosos diagnosticados en pacientes críticos deben adaptarse a la situación clínica concreta del paciente teniendo en cuenta situaciones especiales como insuficiencia renal, embarazo o alergias.
- La proporción de tratamiento empírico inadecuado oscila ampliamente en la literatura, desde el 10% hasta más del 50%. Se han descrito diversos factores que contribuyen al tratamiento inadecuado en pacientes hospitalizados entre los que están: el uso previo de antibióticos de amplio espectro, la presencia de dispositivos invasivos, la ventilación mecánica prolongada o la estancia prolongada.
- La administración de un tratamiento inapropiado repercute de forma directa en la evolución del paciente crítico, por lo que este indicador expresa el acierto en la elección del ATM.

Población y datos a recoger:

- Numerador: suma de todos los ATM empíricos que resultan NO apropiados.
- Denominador: suma de todos los ATM administrados de forma empírica para tratamiento de infecciones.
- Quedan excluidos del numerador todas las infecciones en las que no hay identificación microbiológica tanto porque los cultivos resultan negativos como porque no se hayan solicitado cultivos.

Fuente de datos: Documentación clínica.

Periodicidad: Anual.

Estándar disponible u orientativo: <10%.

Comentarios y referencias: ^{30, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96.}

1.2.3. Tasa de cambio de ATM utilizados de forma empírica, por tratamiento inadecuado.

Indicador: Tasa de cambio de ATM utilizados de forma empírica, por tratamiento inadecuado.

Fórmula:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ ATM empíricos cambiados por no ser adecuado}}{\text{n}^\circ \text{ total de ATM utilizados en tratamiento empírico}} \times 100$$

Definición de términos:

- Tratamiento antibiótico empírico cambiado por inadecuado es aquel tratamiento pautado inicialmente de forma empírica que se modifica porque los resultados de los cultivos realizados confirman que el antibiótico no es adecuado al resultado de la microbiología.
- Tratamiento empírico es el tratamiento ATM que se administra en el momento de diagnosticarse clínicamente la infección, cuando todavía se desconoce el microorganismo responsable.

Tipo de indicador: Resultado.

Fundamento o justificación:

- El tratamiento ATM inadecuado se define fundamentalmente por la identificación microbiológica de una infección que no está siendo tratada de

forma efectiva. La proporción de tratamiento empírico inadecuado oscila ampliamente en la literatura desde el 10% a más del 50%.

- Entre los factores que contribuyen al tratamiento inadecuado en pacientes hospitalizados, se incluyen la exposición previa a antibióticos, el uso de antibióticos de amplio espectro, la estancia prolongada, la ventilación mecánica prolongada y la presencia de dispositivos invasivos.
- Debe iniciarse tratamiento empírico de amplio espectro una vez se han recogido los cultivos y de acuerdo a las características individuales de cada paciente, la flora local predominante y su susceptibilidad. El tratamiento empírico de amplio espectro inicial, ha demostrado mejorar la mortalidad y el resultado de los pacientes críticos.
- El tratamiento empírico inadecuado se ha demostrado en diferentes estudios, que produce un incremento en la mortalidad global y la mortalidad atribuida.
- Este indicador expresa la proporción de ATM que tienen que modificarse por falta de acierto inicial.

Población y datos a recoger:

- Numerador: suma de todos los ATM empíricos, modificados por inadecuados.
- Denominador: suma de todos los ATM utilizados como tratamiento empírico.

Fuente de datos: Documentación clínica.

Periodicidad: Anual.

Estándar disponible u orientativo: < 10%.

Comentarios y referencias: ^{56, 90, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104.}

1.2.4. Tasa de cambio de ATM utilizados de forma empírica, por ajuste o desescalada terapéutica.

Indicador: Tasa de cambio de ATM utilizados de forma empírica, por ajuste o desescalada terapéutica.

Fórmula:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ ATM empíricos cambiados por ajuste o desescalada}}{\text{n}^\circ \text{ total de ATM utilizados en tratamiento empírico}} \times 100$$

Definición de términos:

- Tratamiento modificado por ajuste o desescalada terapéutica es el tratamiento ATM que se modifica cuando, a pesar de que el patógeno responsable de la infección es sensible al tratamiento iniciado de forma empírica, éste se modifica por otro de espectro más reducido, menos tóxico o más económico.
- Tratamiento empírico es el tratamiento ATM que se administra en el momento de diagnosticarse clínicamente la infección, cuando todavía se desconoce el microorganismo responsable.

Tipo de indicador: Proceso.

Fundamento o justificación:

- La mortalidad en pacientes con sepsis, sepsis severa o shock séptico varía entre el 27% y el 54%. El tratamiento ATM empírico de amplio espectro tiene como objetivo proporcionar un tratamiento ATM inicial adecuado y reducir la

mortalidad. Sin embargo, existe el riesgo de sobreutilizar ATM y por ello, la desescalada se ha propuesto como estrategia para modificar ATM de amplio espectro por ATM dirigidos, de acuerdo a los resultados microbiológicos.

- El ajuste o desescalada terapéutica debe hacerse siempre que exista otra posibilidad de tratamiento de espectro más reducido, menos toxicidad o más económico, con la intención de optimizar el tratamiento y disminuir la morbilidad, en especial el desarrollo de resistencias durante el tratamiento ATM.
- El ajuste debe realizarse entre el segundo y tercer día de la instauración del tratamiento antibiótico inicial.
- La aplicabilidad de esta estrategia se ha evaluado principalmente en pacientes críticos con neumonía nosocomial o shock séptico y aunque los estudios que han evaluado esta estrategia varían ampliamente en sus características, su aplicación oscila en neumonías nosocomiales en torno al 25%.

Población y datos a recoger:

- Numerador: suma de todos los ATM que tras ser indicados de forma empírica, son modificados por ajuste o desescalada, es decir, por reducción del espectro, menor toxicidad o menor coste.
- Denominador: suma de todos los ATM indicados de forma empírica.

Fuente de datos: Documentación clínica.

Periodicidad: Anual.

Estándar disponible u orientativo: >20%.

Comentarios y referencias: ^{32, 34, 105, 106, 107, 108, 109, 110.}

1.2.5. Retraso inicio de tratamiento antifúngico en pacientes diagnosticados de candidemia.

Indicador: Media del número de días de retraso desde que se diagnostica la candidemia hasta que se inicia el tratamiento antifúngico.

Fórmula:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ de días de retraso de inicio de tratamiento antifúngico en pacientes con candidemia}}{\text{n}^\circ \text{ total de pacientes con candidemia}}$$

Definición de términos:

Candidemia es la presencia de *Candida* spp. en el torrente sanguíneo.

- Retraso en el inicio de tratamiento antifúngico es el tiempo que se tarda en iniciar el tratamiento desde que se obtiene un resultado positivo microbiológico de infección. Es por tanto la diferencia de días entre la fecha en que el hemocultivo es positivo y la fecha en que se inicia el tratamiento antifúngico.

Tipo de indicador: Proceso.

Fundamento o justificación:

- La candidemia es una infección grave por su dificultad diagnóstica y elevada mortalidad, entre un 20-50%. Las especies de *Candida* son una causa cada vez mayor de sepsis entre pacientes no neutropénicos ingresados en UCI y suponen el 85% de las infecciones fúngicas invasoras.

- La identificación de la especie causante puede realizarse mediante procedimientos como el cultivo, la morfología, la identificación bioquímica o la secuenciación de fragmentos de ácidos nucleicos. El hemocultivo posee una sensibilidad del 40-80% y necesitan varios días para detectar crecimiento. Se han desarrollado otros procedimientos como las técnicas de aglutinación o de *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) o la detección de (1,3)-beta-D-glucano, que es un componente de la pared fúngica, métodos todos ellos que podrían ser de utilidad en el diagnóstico precoz en el paciente crítico.
- Los factores de riesgo implicados con más frecuencia incluyen el uso de agentes ATM de amplio espectro, el uso de catéteres venosos centrales, la alimentación parenteral, la terapia de sustitución renal en UCI y la neutropenia.
- El inicio precoz de tratamiento antifúngico reduce la morbilidad, la mortalidad y la estancia en UCI. En pacientes con fiebre persistente, neutropénicos con afectación hematológica, alotrasplantes y en pacientes críticos inestables hemodinámicamente sin otra causa de descompensación, se ha de valorar el inicio de tratamiento antifúngico empírico precoz.

Población y datos a recoger:

- Numerador: suma del número de días transcurridos desde que se diagnostica una candidemia (hemocultivo positivo para *Candida* spp.) hasta que se inicia el tratamiento antifúngico.
- Denominador: suma del número de pacientes diagnosticados de candidemia.

Fuente de datos: Documentación clínica.

Periodicidad: Anual.

Estándar disponible u orientativo: <12-15 horas.

Comentarios y referencias: ^{111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119.}

1.3. Indicadores sobre el uso de ATM por familias.

1.3.1. Tasa de uso de gluco péptidos (vancomicina / teicoplanina) *versus* linezolid / daptomicina.

Indicador: Tasa de uso de gluco péptidos *vs* linezolid y daptomicina.

Fórmula:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ pacientes tratados con vancomicina / teicoplanina}}{\text{n}^\circ \text{ pacientes tratados con vancomicina / teicoplanina / linezolid / daptomicina}} \times 100$$

Definición de términos:

- Los gluco péptidos y el linezolid son los fármacos más utilizados y recomendados en el tratamiento tanto de forma empírica como dirigida, de las principales infecciones por cocos Gram positivos.
- La daptomicina es un fármaco de reciente aparición con actividad frente a cocos Gram positivos.

Tipo de indicador: Proceso.

Fundamento o justificación:

- El tratamiento de elección en las infecciones graves por cocos Gram positivos sigue siendo un tema de debate. La selección e indicación para cada una de las infecciones más frecuentes en pacientes críticos se basa en distintos aspectos: pruebas clínicas que demuestren la superioridad de un antibiótico sobre otro,

datos comparativos de tolerabilidad, elementos de farmacocinética-farmacodinamia y estudios de farmacoeconomía.

- Algunos autores consideran que la vancomicina es un fármaco subóptimo por su dificultad para concentrarse en los lugares de infección (pulmón, meninges, piel y partes blandas) y sus problemas de tolerabilidad (función renal, hipoacusia y reacciones cutáneas).
- La teicoplanina también presenta dificultades de difusión en los tejidos, no es posible su control plasmático en la mayoría de los hospitales y existen dudas sobre su dosificación óptima, tanto en dosis de carga como de mantenimiento.
- El linezolid se ha demostrado superior a la vancomicina en el tratamiento de infecciones de la piel y partes blandas y en neumonía asociada a la ventilación mecánica, mientras que los estudios en bacteriemias secundarias demuestran equivalencia con los glucopéptidos. La principal resistencia al uso del linezolid es su precio y algunas de las reacciones adversas graves. La daptomicina es un fármaco de reciente utilización con actividad frente a bacterias coco Gram positivas que causan infecciones en paciente críticos, con indicaciones para tratamiento de bacteriemias y endocarditis.
- Las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) presentan una elevada morbimortalidad y suponen un reto terapéutico. La vancomicina está siendo desplazada en los últimos años como antibiótico de primera elección en la neumonía nosocomial por SARM, debido a la elevada frecuencia de fracaso terapéutico y la aparición de alternativas, como el linezolid y la daptomicina.

- El indicador de uso de ATM, tiene interés como reflejo de la evolución en el uso de distintas familias de ATM tanto por la aparición de fármacos diferentes como por el desarrollo de resistencias.

Población y datos a recoger:

- Numerador: suma de todos los pacientes tratados con vancomicina o teicoplanina
- Denominador: suma de todos los pacientes tratados con vancomicina, teicoplanina, linezolid o daptomicina.

Fuente de datos: Documentación clínica.

Periodicidad: Anual.

Estándar disponible u orientativo: no se define un estándar puesto que no se trata de un indicador de calidad sino de un indicador de uso de ATM.

Comentarios y referencias: ^{120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131.}

1.3.2. Tasa de cefalosporinas de 3^a / 4^a generación *versus* carbapenémicos.

Indicador: Tasa de uso de cefalosporinas de 3^a / 4^a generación *vs* carbapenémicos.

Fórmula:

$$\frac{\text{nº pacientes tratados con cefalosporinas 3ª / 4ª generación}}{\text{nº pacientes tratados con cefalosporinas 3ª / 4ª generación / carbapenémicos}} \times 100$$

Definición de términos:

- Las cefalosporinas de cuarta generación son antibióticos betalactámicos de amplio espectro con actividad frente a bacilos Gram negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*
- Los carbapenémicos son los antibióticos betalactámicos de más amplio espectro y actividad y poseen gran estabilidad frente a la mayoría de betalactamasas. En España hay cuatro carbapenémicos comercializados: imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem. De ellos ertapenem es el único que carece de actividad frente a *P. aeruginosa*.

Tipo de indicador: Proceso

Fundamento o justificación:

- Ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación. Es un ATM de amplio espectro con actividad anti *Pseudomonas*, agente frecuentemente patógeno en la neumonía asociada a la ventilación mecánica en pacientes críticos.

- Cefepime es una cefalosporina de cuarta generación. Es un ATM bien tolerado, de administración parenteral y con una actividad antibacteriana de amplio espectro que cubre la mayoría de gérmenes responsables de neumonía y otras infecciones. Ha demostrado en ensayos clínicos randomizados tener una buena eficacia en el tratamiento de neumonías comunitarias y nosocomiales graves.
- Los carbapenems son una clase de betalactámico bactericida con amplio espectro de actividad frente a bacterias Gram positivas y gram negativas y son muy resistentes a las betalactamasas, motivo por el que son utilizados en pacientes críticos para el tratamiento de infecciones graves en distintas localizaciones.
- Este indicador calculado periódicamente, puede permitir conocer las tendencias en el uso de familias de ATM tras la aparición de nuevas familias con mayor espectro antibacteriano y el desarrollo de resistencias bacterianas frente a ATM.

Población y datos a recoger:

- Numerador: suma de todos los pacientes tratados con cefalosporinas de tercera y cuarta generación durante su estancia en UCI, sea cual fuere la indicación del tratamiento.
- Denominador: suma de todos los pacientes tratados con cefalosporinas de tercera y cuarta generación y carbapenémicos con actividad anti-*Pseudomonas*, durante su estancia en UCI, sea cual fuere la indicación del tratamiento. Se excluyen los pacientes tratados con ertapenem.

Fuente de datos: Documentación clínica.

Periodicidad: Anual.

Estándar disponible u orientativo: no se define un estándar puesto que no se trata de un indicador de calidad sino de un indicador de uso.

Comentarios y referencias: 132, 133, 134, 135, 136, 137.

1.3.3. Tasa de colistina.

Indicador: Tasa de uso de colistina.

Fórmula:

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ pacientes tratados con colistina}}{\text{n}^\circ \text{ pacientes tratados con ATM}} \times 1000$$

Definición de términos:

- La colistina es un antibiótico bactericida con actividad frente a bacilos Gram-negativos, especialmente *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*.
- La tasa se expresa en ‰ puesto que el uso de este ATM en relación al consumo global es muy bajo.

Tipo de indicador: Proceso.

Fundamento o justificación:

- La colistina es un antibiótico con actividad frente a bacilos Gram negativos. La descripción y utilización inicial de colistina se remonta a finales de los años 40, pero los graves efectos secundarios especialmente la insuficiencia renal, hicieron que se sustituyera por otros ATM menos tóxicos. En los últimos años, la aparición de bacterias multirresistentes, ha hecho que aumente el uso de este ATM especialmente por su actividad frente a *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.

- Este marcador tiene interés porque muestra la relación directa entre el uso de un ATM “viejo” debido a la aparición de cepas bacterianas multirresistentes que impiden utilizar otros ATM más seguros pero ineficaces. Es un marcador que refleja directamente el problema de las resistencias bacterianas, que constituyen un grave problema sanitario y que están modificando los tratamientos ATM en los últimos años.

Población y datos a recoger:

- Numerador: suma de todos los pacientes ingresados en UCI que han recibido tratamiento con colistina.
- Denominador: suma de todos los pacientes ingresados en UCI que han recibido algún ATM durante su ingreso.

Fuente de datos: Documentación clínica.

Periodicidad: Anual.

Estándar disponible u orientativo: no se define un estándar puesto que no se trata propiamente de un indicador de calidad sino de uso.

Comentarios y referencias: ^{138, 139, 140, 141, 142.}

2. Segunda parte: Estudio retrospectivo de los resultados de los indicadores a partir del registro del estudio ENVIN (2001-2010).

2.1. Características basales y datos generales.

En la Tabla 1 se muestran las características basales de los 103.415 pacientes incluidos en el estudio ENVIN durante los años 2001-2010. El estudio estadístico de los datos poblacionales muestra que desde el año 2001 hasta el año 2010, existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$) en cuanto a la edad, mortalidad, sexo, APACHE II, SAPS II, distribución por género y días de estancia media.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nº UCI	67	85	77	72	74	105	112	121	147	147
Nº pts	5.045	6.868	6.074	6.565	8.969	11.684	12.453	13.824	14.983	16.950
Edad	60,1 ± 17,5	60,0 ± 17,3	59,2 ± 17,8	60,4 ± 17,1	60,5 ± 17,1	61,5 ± 16,9	61,6 ± 16,8	61,6 ± 16,7	62,3 ± 16,5	62,2 ± 16,3
Sexo H	67,3	68,5	67,6	66,5	67,5	66,5	66,4	65,8	64,5	65,3
Exitus	13,4	12,1	12,0	12,1	12,1	10,7	11,1	10,9	11,1	10,7
APACHE II	13,3 ± 7,9	13,5 ± 8,1	13,7 ± 8,5	14,2 ± 9,5	14,1 ± 8,8	14,1 ± 8,6	14,1 ± 8,2	14,1 ± 8,2	14,4 ± 8,3	14,5 ± 8,3
SAPS II	30,6 ± 17,5	32,2 ± 16,8	30,3 ± 16,9	30,2 ± 17,9	31,7 ± 16,6	34,0 ± 17,5	33,8 ± 16,4	33,6 ± 16,6	34,2 ± 16,9	34,0 ± 16,5
Estancia media	7,5 ± 8,2	7,6 ± 8,7	7,7 ± 8,6	7,4 ± 8,2	8,1 ± 9,2	7,7 ± 8,9	7,8 ± 9,1	7,7 ± 8,9	7,7 ± 9,1	7,5 ± 9,0

Tabla 1: Características basales de los pacientes.

Los datos se presentan como número absoluto, porcentaje de pacientes o media ± desviación estándar. Pts.: pacientes, Sexo H: porcentaje de hombres, APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*. La edad se mide en años y la estancia media en días.

La figura 3 representa de forma gráfica la evolución del APACHE expresado en media \pm error típico de la media, mientras que la figura 4 representa la evolución de la mortalidad expresada en porcentaje.

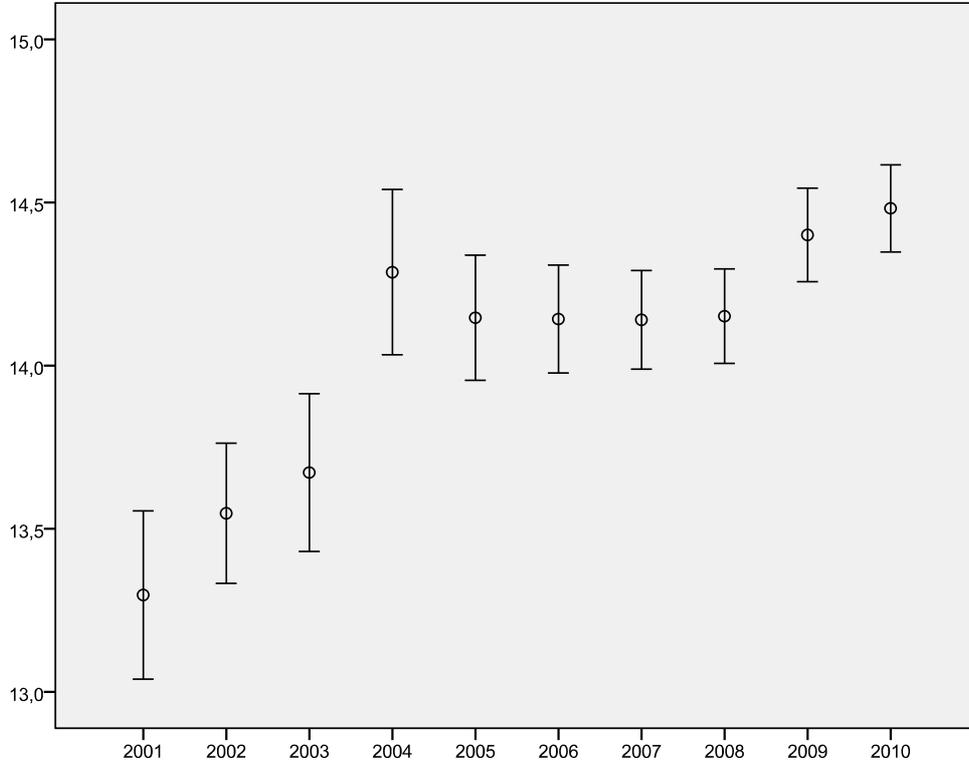


Figura 3. Evolución anual del APACHE II score.
El eje de ordenadas representa el valor medio del APACHE II y el error típico de la media para cada año representado en el eje de abscisas.

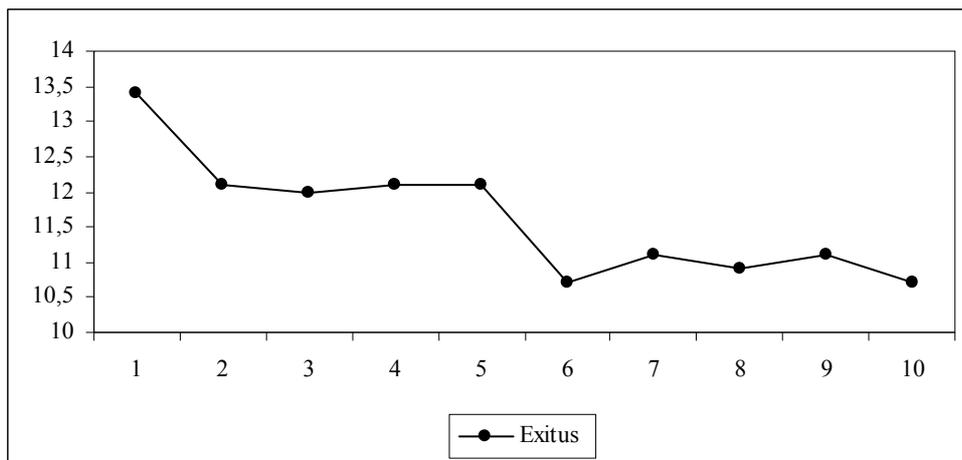


Figura 4. Porcentaje anual de exitus.
El eje de ordenadas representa el porcentaje de pacientes fallecidos para cada año estudiado.

En la Tabla 2 se muestran los datos referentes al consumo de ATM. Del total de pacientes incluidos, 60.553 (58,55%) recibieron algún ATM durante su ingreso en la UCI. Un total de 135.105 ATM se administraron durante la década estudiada.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
N° pcts	5.045	6.868	6.074	6.565	8.969	11.684	12.453	13.824	14.983	16.950
N° pcts ATM	2.641	3.624	3.446	3.598	5.270	6.636	7.356	8.623	9.048	10.311
Pcts ATM / total	0,52	0,53	0,57	0,55	0,59	0,57	0,59	0,62	0,60	0,61
N° ATM	5.409	7.844	7.334	7.702	11.656	14.344	17.144	19.580	20.966	23.277
N° ATM / pct	2,05	2,16	2,13	2,14	2,21	2,16	2,33	2,27	2,32	2,26
Días ATM	36.556	54.012	47.957	49.729	78.906	98.846	115.706	125.336	141.031	152.512

Tabla 2: Datos generales del uso de ATM.

Los datos se presentan como número absoluto o cociente. Pcts.: pacientes, ATM: antimicrobiano.

La Tabla 3 muestra la distribución de los ATM administrados, según el motivo de indicación de los mismos, distinguiendo profilaxis de tratamiento de infección y en este caso distinguiendo el origen de la infección.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Infección comunitaria	22,57	21,34	22,92	23,80	23,84	24,76	25,02	25,82	25,93	27,62
Infección hospitalaria extra UCI	19,80	17,40	17,68	19,50	19,40	19,59	19,53	20,10	21,96	20,21
Infección hospitalaria intra UCI	27,36	30,24	27,23	27,10	28,62	27,95	28,44	27,20	25,78	24,75
Profilaxis	28,99	28,94	31,08	27,85	26,86	26,61	24,43	26,18	25,24	26,54
Desconocida	1,28	2,08	1,09	1,75	1,28	1,09	2,58	0,70	1,09	0,88

Tabla 3: Distribución de las indicaciones de ATM.

Los datos se expresan como porcentaje para cada indicación, siendo la suma de todos ellos para cada año de 100.

La figura 5 muestra la suma del porcentaje de cada una de las indicaciones a lo largo de todos los años estudiados. Del total de 135.105 ATM indicados, 33.916 (25,10%) lo fueron para tratamiento de una infección comunitaria, 26.867 (19,88%) para tratamiento de una infección hospitalaria extra UCI, 36.606 (27,09%) para tratamiento de una infección hospitalaria intra UCI, 35.953 (26,61%) como tratamiento profiláctico y en 1.763 (1,32%) casos se desconoce el motivo de la indicación del ATM.

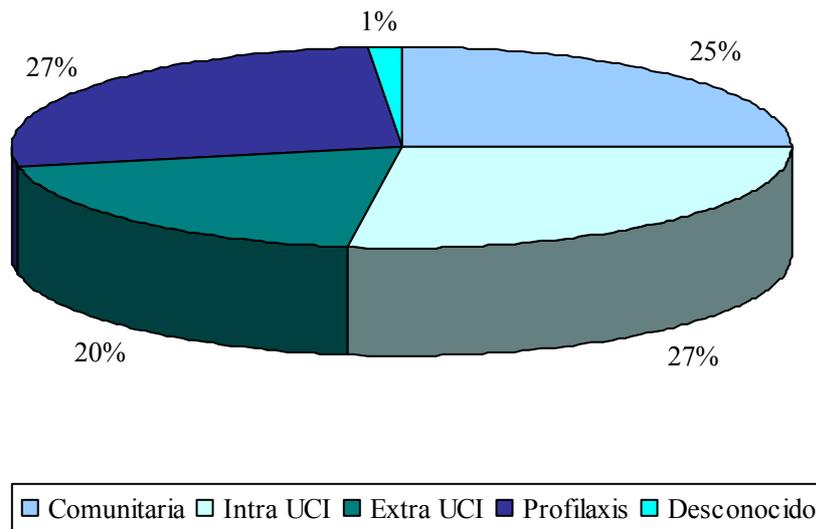


Figura 5. Distribución global de las indicaciones de ATM, 2001-2010.

2.2. Estudio retrospectivo de los resultados de los indicadores a partir de los datos registrados en el estudio ENVIN (2001-2010).

2.2.1. Indicadores de calidad numéricos.

2.2.1.1. Tasa de uso de ATM en UCI.

Para el cálculo de esta tasa,

- Numerador: para cada año, se han sumado los días de uso de ATM.
- Denominador: para cada año, se han sumado los días de estancia en UCI de todos los pacientes ingresados tomando como valor los datos de la tabla mensual de factores del registro ENVIN.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
N° total días empleo ATM	36.556	54.012	47.957	49.729	78.906	98.846	115.706	125.336	141.061	152.512
N° total días pacientes ingresados UCI	37.478	49.192	46.655	49.320	69.220	94.110	102.974	106.427	125.804	136.407
Tasa uso ATM en UCI	97,53	109,79	102,79	100,82	113,99	105,03	112,36	117,76	112,12	111,80

2.2.1.2. Tasa de tratamientos dirigidos.

Para el cálculo de esta tasa,

- Numerador: para cada año, se han sumado todos los ATM pautados de forma dirigida que constan en el registro ENVIN.
- Denominador: para cada año, se han sumado todos los ATM pautados para tratamiento de infecciones que constan en el registro ENVIN.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
N° ATM dirigidos	996	1.292	1.215	1.434	2.038	2.452	2.860	3.346	3.525	3.562
N° total ATM tratamiento infección	3.753	5.397	4.963	5.421	8.376	10.170	12.365	14.198	15.264	16.792
Tasa tratamientos dirigidos	26,54	23,94	24,48	26,45	24,33	24,11	23,12	23,56	23,09	21,21

El análisis estadístico de esta tasa, mediante el test de asociación lineal de las pruebas de chi-cuadrado, determina que a lo largo de la década estudiada hay un descenso estadísticamente significativo en el porcentaje de tratamientos dirigidos ($p < 0,001$).

2.2.1.3. Tasa de ATM utilizados en tratamiento, cambiados.

Para el cálculo de esta tasa,

- Numerador: para cada año, se han sumado todos los ATM tanto empíricos como dirigidos cambiados, de los que se dispone de información en el registro ENVIN.
- Denominador: para cada año, se han sumado todos los ATM pautados para tratamiento de infecciones, de los que se dispone de información acerca del motivo de cambio, en el registro ENVIN.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
N° ATM cambiados	688	1.041	971	1.042	1.759	2.277	2.715	3.434	3.524	4.058
N° total ATM tratamiento infección	3.103	4.451	4.262	4.723	7.528	9.265	11.203	12.695	12.880	15.447
Tasa tratamientos cambiados	18,33	19,29	19,56	19,22	23,36	24,57	24,23	27,05	27,36	26,27

El análisis estadístico de esta tasa, mediante el test de asociación lineal de las pruebas de chi-cuadrado, determina que a lo largo de la década estudiada hay un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de tratamientos ATM cambiados ($p < 0,001$).

2.2.1.4. Tasa de utilización de DDS.

Para el cálculo de esta tasa,

- Numerador: para cada año, se han sumado todos los pacientes en ventilación mecánica más de 24 horas que fueron tratados con DDS.
- Denominador: para cada año, se han sumado las estancias de los pacientes en ventilación mecánica más de 24 horas, a partir de los datos de la tabla mensual de factores del registro ENVIN.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nº ptes VM > 24 horas tratados DDS	8	49	53	92	126	257	337	286	378	463
Nº ptes VM > 24 horas	2.077	2.780	2.668	2.613	4.237	4.904	5.102	6.080	6.685	7.209
Tasa utilización DDS	0,38	1,76	1,98	3,52	2,97	5,24	6,60	4,70	5,65	6,42

El análisis estadístico de esta tasa, mediante el test de asociación lineal de las pruebas de chi-cuadrado, determina que a lo largo de la década estudiada hay un ascenso estadísticamente significativo en el porcentaje de utilización de DDS en pacientes en ventilación mecánica más de 24 horas ($p < 0,001$).

2.2.1.5. Tasa de días sin utilización de ATM en UCI.

Para el cálculo de esta tasa,

- Numerador: para cada año, se han restado, del total de estancias de los pacientes en UCI, las estancias en las que los pacientes estaban recibiendo tratamiento ATM.
- Denominador: para cada año, se han sumado las estancias de los pacientes en UCI, a partir de los datos de la tabla mensual de factores del registro ENVIN.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nº días sin uso ATM en UCI	16.189	17.762	18.615	20.362	22.758	36.892	38.703	35.051	48.826	53.975
Nº días estancia UCI	37.478	49.192	46.655	49.320	69.220	94.110	102.974	106.427	125.804	136.407
Tasa días sin utilización ATM en UCI	43,19	36,1	39,89	41,28	32,87	39,2	37,58	32,93	38,81	39,56

El análisis estadístico de esta tasa, mediante el test de asociación lineal de las pruebas de chi-cuadrado, determina que a lo largo de la década estudiada hay un descenso estadísticamente significativo en el porcentaje de días sin utilización de ATM en UCI ($p < 0,001$).

2.2.1.6. Tasa de días sin utilización de ATM en pacientes con infección y/o tratamiento ATM.

Para el cálculo de esta tasa,

- Numerador: para cada año, se han sumado los días de estancia en que los pacientes tratados con ATM, no recibieron ningún ATM.
- Denominador: para cada año, se han sumado las estancias en UCI de los pacientes que a lo largo de su ingreso recibieron ATM, a partir de los datos del registro ENVIN.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nº días sin ATM en pctes con ATM	4.472	6.019	6.096	5.968	8.499	10.197	10.898	12.112	12.659	14.941
Nº total de días en UCI pctes tratados con ATM	25.761	37.449	34.136	34.926	54.961	67.415	75.169	83.488	89.637	97.373
Tasa de días sin utilización de ATM en pctes tratados con ATM en UCI	17,35	16,07	17,85	17,08	15,46	15,12	14,49	14,5	14,11	15,34

El análisis estadístico de esta tasa, mediante el test de asociación lineal de las pruebas de chi-cuadrado, determina que a lo largo de la década estudiada hay un descenso estadísticamente significativo en el porcentaje de días sin utilización de ATM en pacientes tratados con ATM ($p < 0,001$).

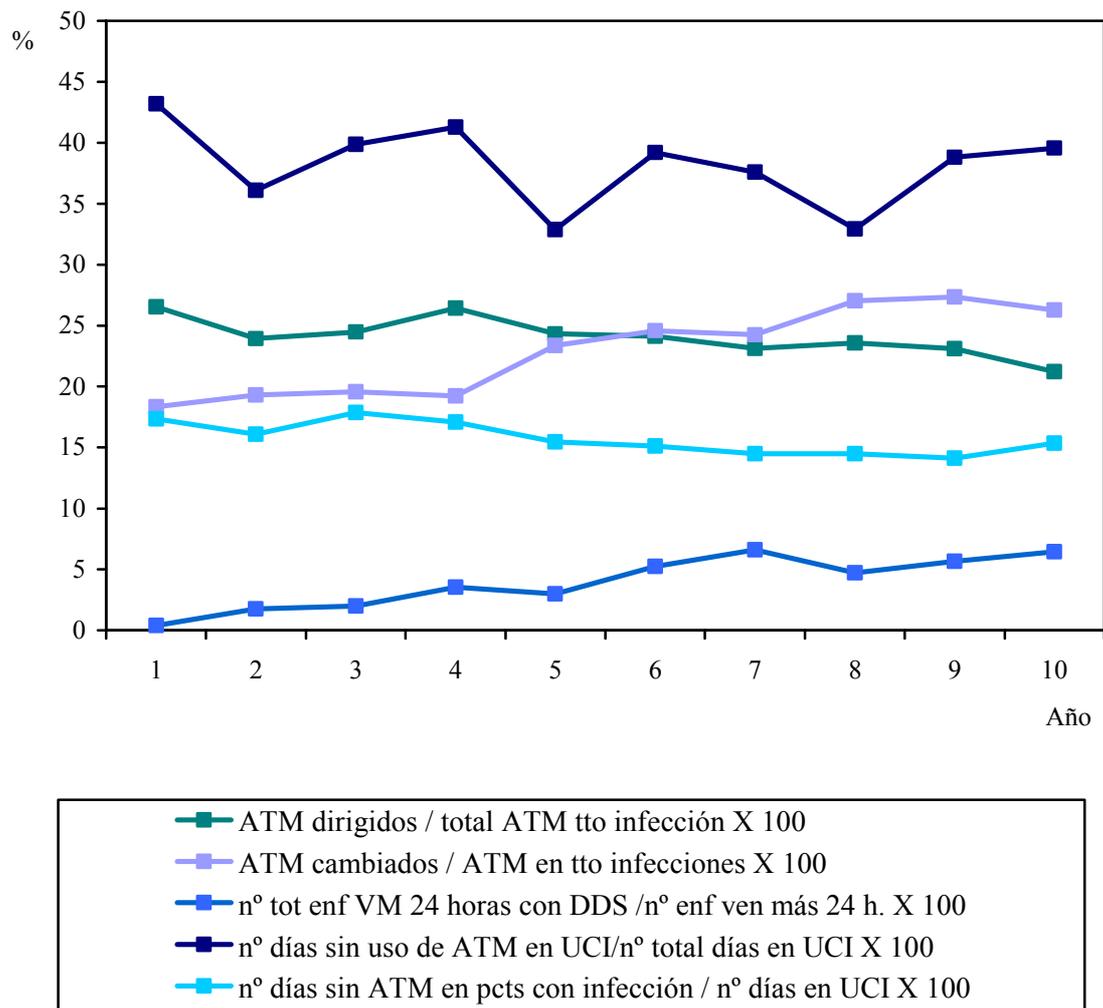


Figura 6. Representación gráfica de los indicadores de calidad numéricos. El eje de coordenadas expresa el valor anual en porcentaje de cada una de las tasas.

La figura 6 muestra los indicadores de calidad numéricos descritos anteriormente, de forma gráfica. Todas las tasas estudiadas mostraron una tendencia estadísticamente significativa en su evolución a lo largo de la década estudiada ($p < 0,001$).

2.2.2. Indicadores de calidad sobre el uso apropiado de ATM.

2.2.2.1. Número de días de tratamiento de ATM utilizados como profilaxis: cefazolina, cefuroxima y amoxicilina-clavulánico.

Para el cálculo de esta tasa, para cada ATM estudiado:

- Numerador: para cada año, se han sumado los días de uso de cada ATM estudiado, en profilaxis.
- A partir del año 2009, el registro ENVIN introdujo una modificación distinguiendo entre profilaxis quirúrgica y el resto de profilaxis. Para el cálculo del numerador se suman los días de uso de los tres ATM utilizados en profilaxis quirúrgica.
- Denominador: para cada año, se han sumado los pacientes que recibieron cada uno de los ATM estudiados, en profilaxis. A partir del año 2009 se suman los pacientes que reciben cada uno de los ATM estudiados, en profilaxis quirúrgica.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nº días cefazolina profiláctica	1.090	1.396	1.365	1.115	1.680	2.108	2.110	2.921	2.670	3.520
Nº ptes cefazolina profiláctica	431	497	555	463	723	878	835	1118	1141	1531
Días profilaxis cefazolina	2,53	2,79	2,46	2,41	2,32	2,40	2,52	2,45	2,34	2,31
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nº días cefuroxima profiláctica	561	917	827	1.017	1.197	1.361	1.232	1.946	1.377	1.355
Nº ptes cefuroxima profiláctica	220	310	327	387	473	486	514	807	590	575
Días profilaxis cefuroxima	2,55	2,96	2,53	2,63	2,53	2,80	2,39	2,41	2,33	2,35
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nº días amoxicilina-clavulánico profiláctico	800	1.542	1.383	1.352	2.227	2.588	2.851	3.172	3.465	1.627
Nº ptes amoxicilina-clavulánico profiláctico	181	331	327	308	518	586	716	791	845	510
Días profilaxis amoxicilina-clavulánico	4,42	4,66	4,23	4,39	4,29	4,41	3,98	4,01	4,10	3,19

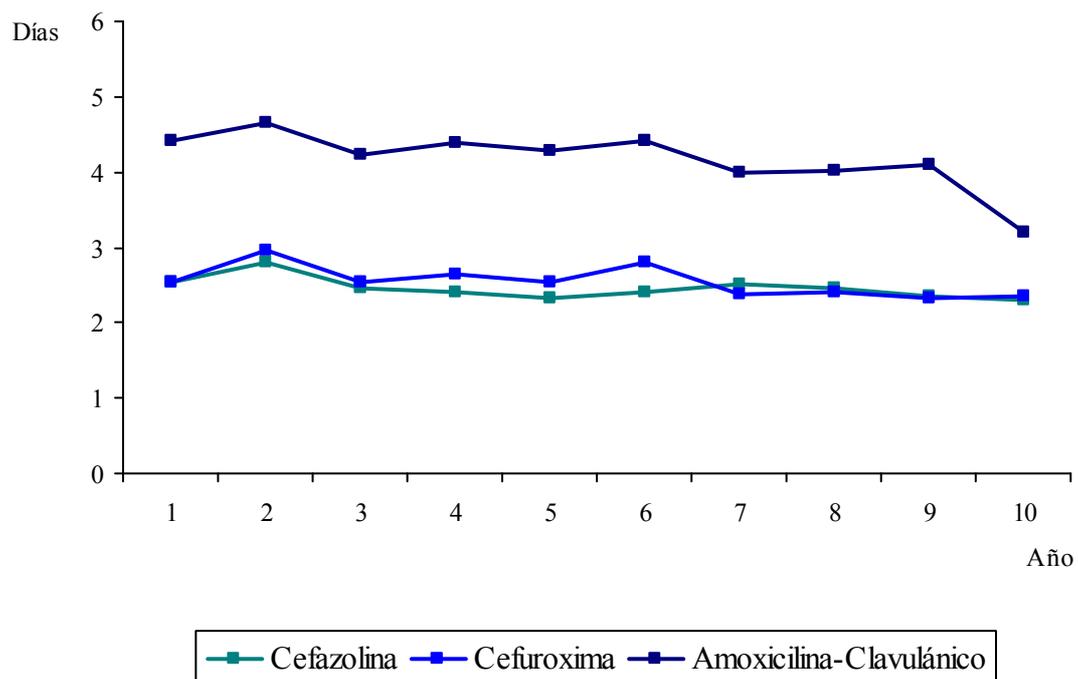


Figura 7. Media de días de uso de fármacos en profilaxis.

La Figura 7 muestra de forma gráfica las medias de días de uso de los tres ATM estudiados. El eje de abscisas muestra el año y el eje de ordenadas el número de días expresado en media.

2.2.2.2. Tasa de ATM utilizados en tratamiento empírico, no apropiados.

Para el cálculo de esta tasa:

- Numerador: para cada año, se han sumado todos los ATM pautados de forma empírica que resultaron no adecuados en el apartado “Confirmación” de los que se tiene información en el registro ENVIN. Se excluyen por tanto del numerador todas las infecciones en las que no hay identificación microbiológica y aquellas en las que no se solicita ningún cultivo.
- Denominador: para cada año, se han sumado todos los ATM pautados de forma empírica en los que se ha completado el apartado “Confirmación”.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
N° ATM empíricos no apropiados	1.141	1.994	1.919	1.415	2.498	1.092	1.144	1.597	1.486	1.618
N° total ATM empíricos	2.440	3.785	3.548	3.668	5.864	7.718	9.505	10.852	11.739	13.230
Tasa ATM empíricos no apropiados	46,76	48,57	51,2	35,49	42,59	14,14	12,03	14,71	12,65	12,22

El análisis estadístico de esta tasa, mediante el test de asociación lineal de las pruebas de chi-cuadrado, determina que a lo largo de la década estudiada hay un descenso estadísticamente significativo en el porcentaje de tratamientos ATM empíricos no apropiados ($p < 0,001$).

2.2.2.3. Tasa de cambio de ATM utilizados de forma empírica, por tratamiento inadecuado.

Para el cálculo de esta tasa:

- Numerador: para cada año, se han sumado todos los ATM pautados de forma empírica que se modificaron por no adecuados. Cuando el “Motivo de cambio” fue “Microorganismo no cubierto” según los datos de los que se tiene información en el registro ENVIN.
- Denominador: para cada año, se han sumado todos los ATM pautados de forma empírica de los que se tiene constancia en el apartado “Confirmación del tratamiento” del registro ENVIN.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
N° ATM empíricos modificados por no apropiados	164	22	189	255	417	459	535	673	696	723
N° total ATM empíricos	2.440	3.785	3.548	3.668	5.864	7.718	9.505	10.852	11.739	13.230
Tasa de ATM empíricos modificados por no apropiados	6,72	5,86	5,32	6,95	7,11	5,94	5,62	6,2	5,92	5,46

El análisis estadístico de esta tasa, mediante el test de asociación lineal de las pruebas de chi-cuadrado, determina que a lo largo de la década estudiada no hay cambios estadísticamente significativos en el porcentaje de tratamientos ATM modificados por no apropiados ($p= 0,01$).

2.2.2.4. Tasa de cambio de ATM utilizados de forma empírica, por ajuste o desescalada terapéutica.

Para el cálculo de esta tasa:

- Numerador: para cada año, se han sumado todos los ATM pautados de forma empírica que se modificaron por ajuste o desescalada terapéutica según consta en el apartado “Motivo del cambio” y de los que se tiene información en el registro ENVIN.
- Denominador: para cada año, se han sumado todos los ATM pautados de forma empírica de los que se tiene constancia en el apartado “Confirmación del tratamiento” del registro ENVIN.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
N° ATM empíricos modificados por ajuste o desescalada	141	221	212	199	363	511	687	920	948	1.245
N° total ATM empíricos	2.440	3.785	3.548	3.668	5.864	7.718	9.505	10.852	11.739	13.230
Tasa de cambio de ATM por ajuste o desescalada	5,77	5,83	5,97	5,42	6,19	6,62	7,22	8,47	8,07	9,40

El análisis estadístico de esta tasa, mediante el test de asociación lineal de las pruebas de chi-cuadrado, determina que a lo largo de la década estudiada hay un ascenso estadísticamente significativo en el porcentaje de tratamientos ATM modificados por ajuste o desescalada terapéutica ($p < 0,001$).

2.2.2.5. Retraso inicio tratamiento antifúngico en pacientes diagnosticados de candidemia.

Para el cálculo de esta tasa:

- Numerador: para cada año, se han sumado todos los días desde que se certifica microbiológicamente el hemocultivo positivo para *Candidas*, de cualquier especie, hasta que se inicia el tratamiento antifúngico, sea el que fuere. En pacientes que ya recibían tratamiento antifúngico se considera 0 el número de días de retraso.
- Denominador: para cada año, se han sumado todos los pacientes con candidemia, primaria o secundaria.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nº días retraso antifúngico	46	22	29	60	99	32	57	92	97	96
Nº total pacientes candidemia	9	10	13	25	30	23	25	35	45	51
Media días retraso tratamiento antifúngico en pacientes con candidemia	5,22	2,70	2,23	2,44	3,26	1,82	2,28	2,63	1,95	1,78

El análisis estadístico de la media de días de retraso del tratamiento antifúngico en pacientes con candidemia mediante el test de análisis de la varianza (ANOVA de un factor), no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los años estudiados ($p=0,49$ inter-grupos) respecto a la media de días de retraso de inicio del tratamiento antifúngico.

La figura 8 muestra de forma gráfica la media y desviación típica de los días de retraso del tratamiento antifúngico.

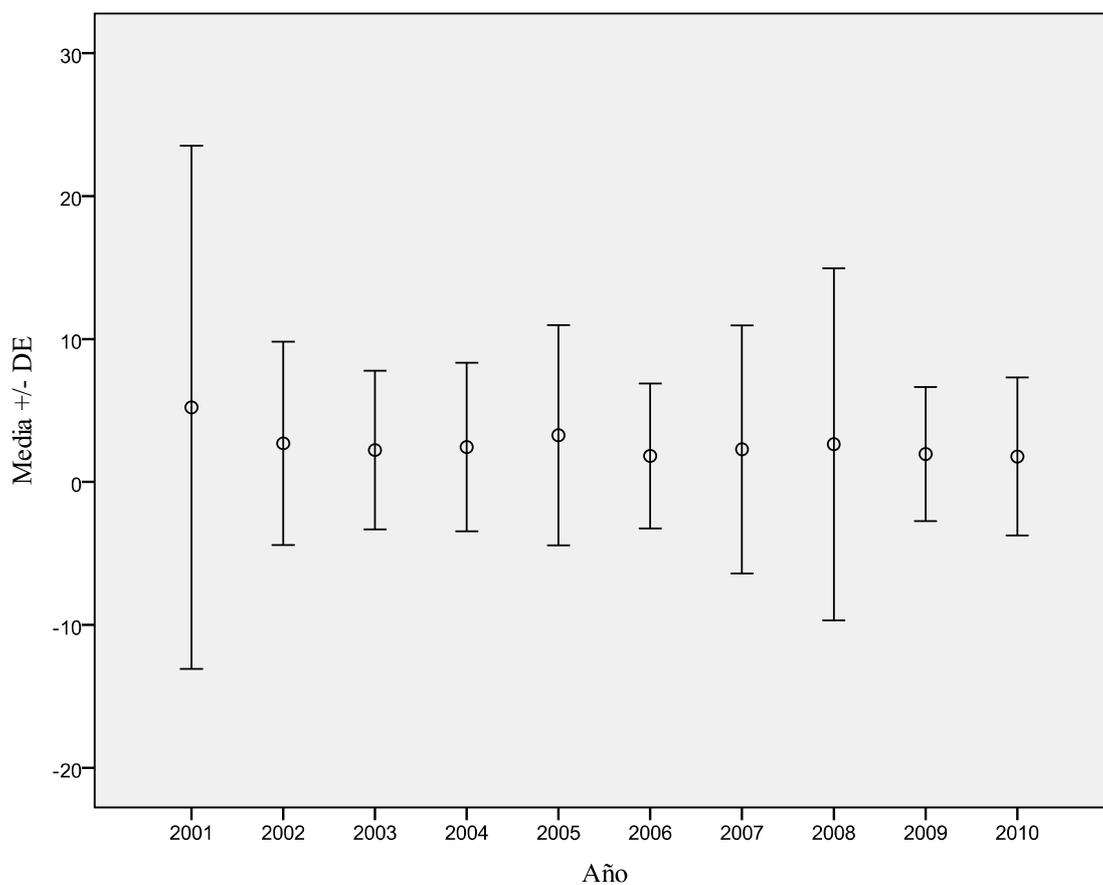


Figura 8. Retraso en el inicio del tratamiento antifúngico.

El eje de coordenadas expresa el valor de la media +/- la desviación estándar de los días de retraso. El eje de abscisas representa el año.

Se han analizado un total de 266 candidemias tanto primarias como secundarias registradas entre los años 2001 y 2010. La figura 9 muestra, para cada año estudiado, el porcentaje de pacientes diagnosticados de candidemia que en el momento del diagnóstico, ya estaban recibiendo tratamiento antifúngico.

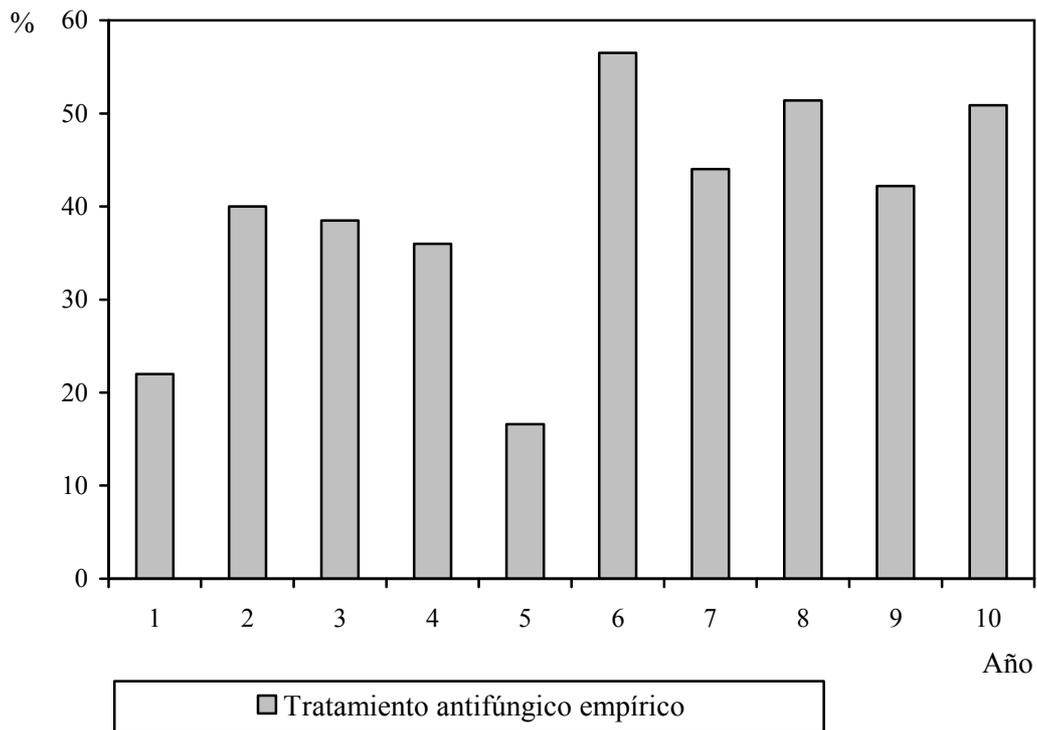


Figura 9. Porcentaje de pacientes con candidemia y antifúngicos.

2.2.3. Indicadores sobre el uso de ATM por familias.

2.2.3.1. Tasa de vancomicina / teicoplanina *versus* linezolid / daptomicina.

Para el cálculo de esta tasa:

- Numerador: para cada año, se han sumado todos los pacientes que durante su ingreso en UCI recibieron vancomicina o teicoplanina.
- Denominador: para cada año, se han sumado todos los pacientes que durante su ingreso en UCI recibieron vancomicina, teicoplanina, linezolid o daptomicina.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nº pacientes tratados con glucopéptidos	549	787	731	682	982	1.176	1.354	1.422	1.280	1.230
Nº pacientes tratados con glucopéptidos, linezolid y daptomicina	549	818	770	813	1.185	1.527	1.899	2.293	2.433	2.635
Tasa de uso de glucopéptidos vs linezolid / daptomicina	100	96,21	94,93	83,88	82,86	77,01	71,3	62,01	52,6	46,67

El análisis estadístico de esta tasa, mediante el test de asociación lineal de las pruebas de chi-cuadrado, determina que a lo largo de la década estudiada hay un descenso estadísticamente significativo en el porcentaje de uso de tratamiento con glucopéptidos ($p < 0,001$).

La figura 10 muestra el porcentaje anual de uso de glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina), linezolid y daptomicina.

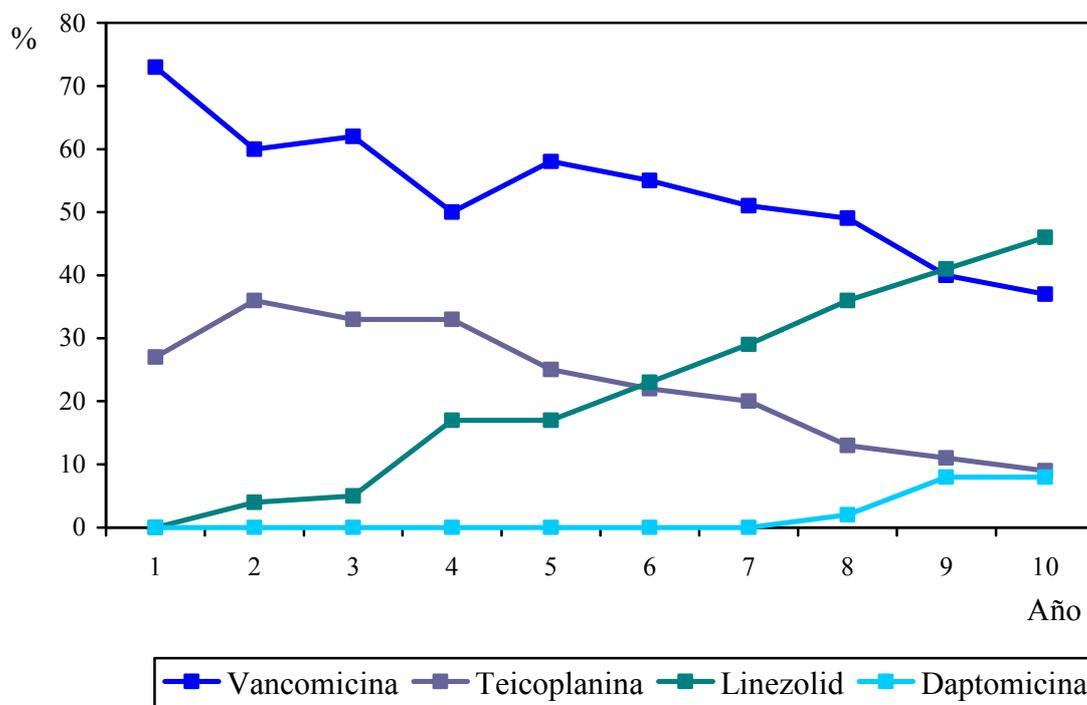


Figura 10. Porcentaje anual de uso ATM frente a cocos Gram positivos.

La figura 11 muestra la evolución del porcentaje de las bacterias coco Gram positivas evaluadas en el registro ENVIN resistentes a la vancomicina desde el año 2006, la figura 12 el porcentaje de las mismas bacterias a la teicoplanina y la figura 13 el porcentaje de bacterias resistentes a linezolid. Los años desde el 2001 hasta el 2005, no se han incluido porque no se recogieron todas las bacterias descritas y porque, de las que se estudiaron no se analizó la resistencia a linezolid.

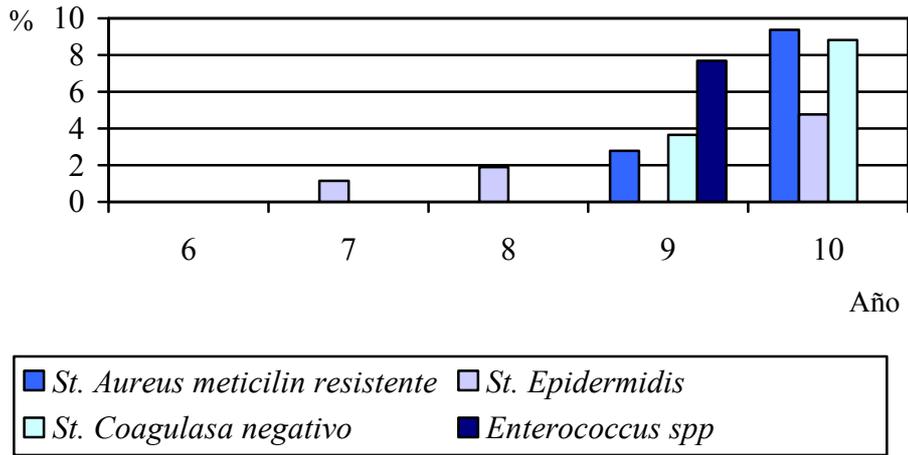


Figura 11. Porcentaje de cocos Gram positivos resistentes a vancomicina.

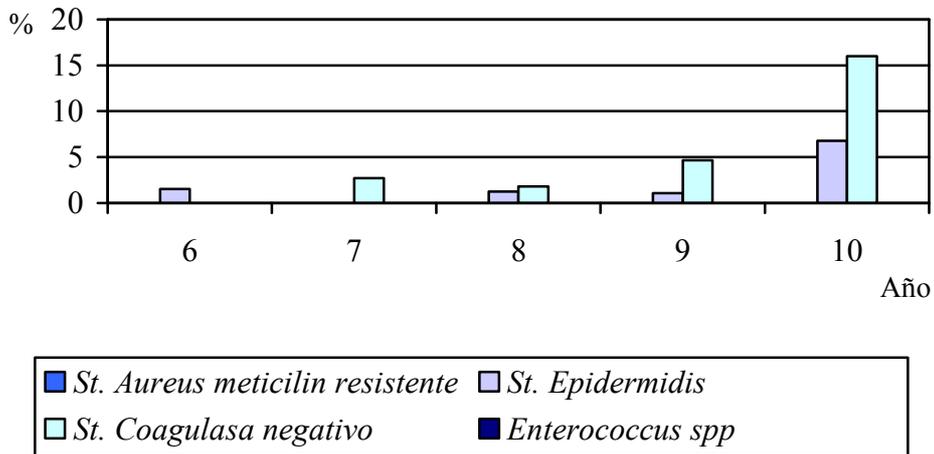


Figura 12. Porcentaje de cocos Gram positivos resistentes a teicoplanina.

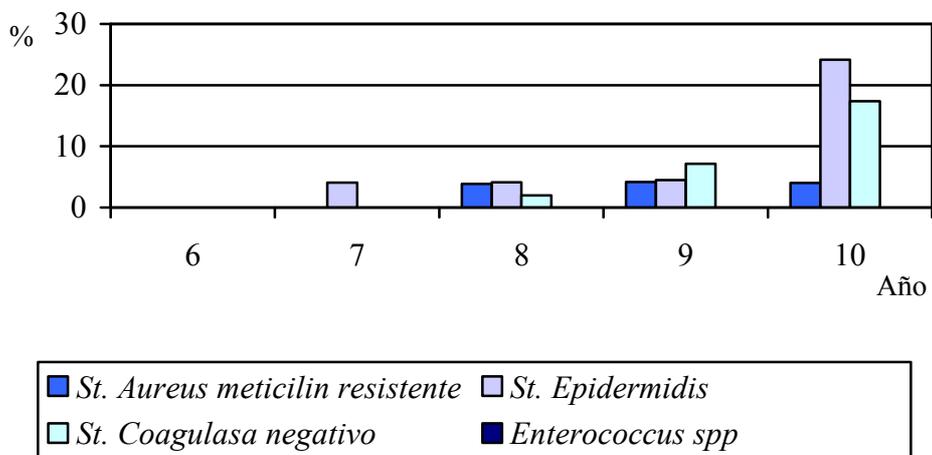


Figura 13. Porcentaje de cocos Gram positivos resistentes a linezolid.

2.2.3.2. Tasa de cefalosporinas de 3^a / 4^a generación *versus* carbapenémicos.

Para el cálculo de esta tasa:

- Numerador: para cada año, se han sumado todos los pacientes que durante su ingreso en UCI recibieron ceftazidima y cefepime.
- Denominador: para cada año, se han sumado todos los pacientes que durante su ingreso en UCI recibieron ceftazidima, cefepime y carbapenémicos con actividad frente a *Pseudomonas spp.* (imipenem, meropenem y doripenem).

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nº pacientes tratados ceftazidima o cefepime	305	459	407	367	556	522	517	585	610	605
Nº pacientes tratados ceftazidima, cefepime, imipenem o meropenem	722	1.185	997	1.023	1.582	1.891	2.165	2.610	2.861	3.183
Tasa de cefalosporinas de 3^a / 4^a generación vs carbapenémicos	42,24	38,73	40,82	35,87	35,14	27,6	23,87	22,41	21,32	19

El análisis estadístico de esta tasa, mediante el test de asociación lineal de las pruebas de chi-cuadrado, determina que a lo largo de la década estudiada hay un descenso estadísticamente significativo en el porcentaje de uso de tratamiento con cefalosporinas de tercera y cuarta generación respecto al uso de carbapenémicos ($p < 0,001$).

La figura 14 muestra de forma gráfica el uso anual de las principales cefalosporinas de tercera y cuarta generación y de los carbapenémicos con actividad anti-*Pseudomonas* (imipenem, meropenem y doripenem). En el registro ENVIN, tal y como muestra la figura sólo consta uso de doripenem en el año 2010 en el que un total de 47 pacientes recibieron dicho tratamiento.

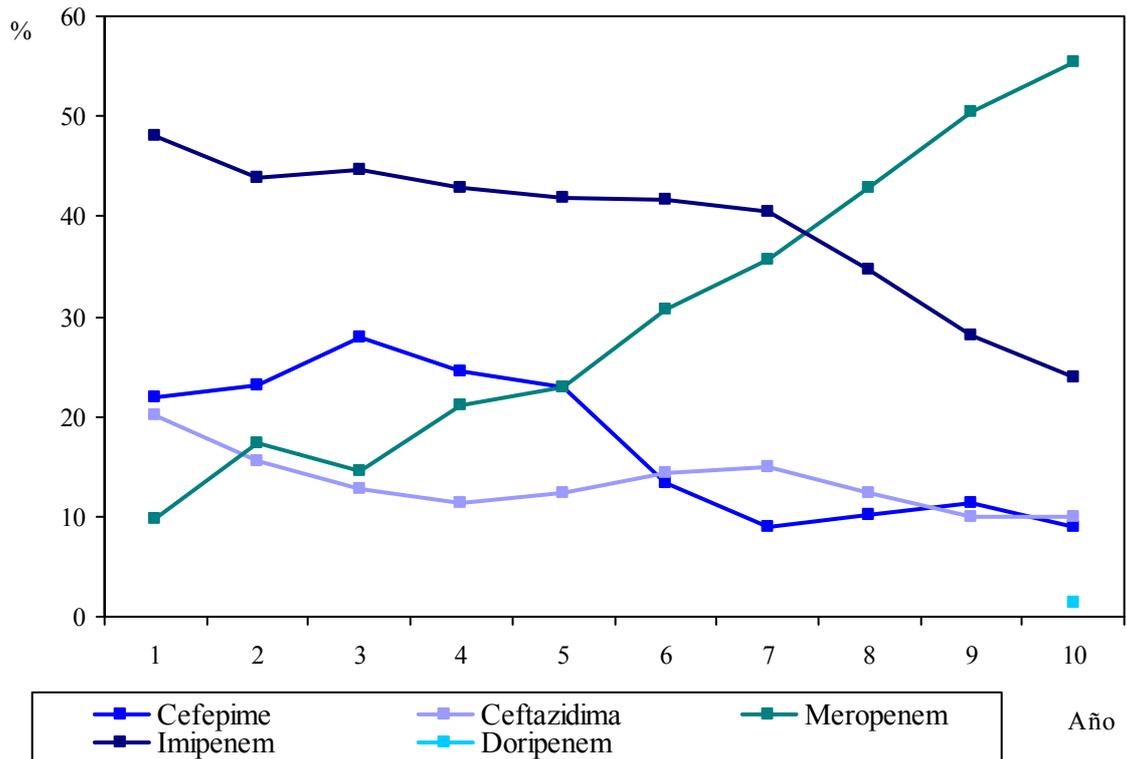


Figura 14. Porcentaje anual de uso de cefalosporinas y carbapenémicos.

2.2.3.3. Tasa de colistina.

Para el cálculo de esta tasa:

- Numerador: para cada año, se han sumado todos los pacientes que durante su ingreso en UCI recibieron colistina.
- Denominador: para cada año, se han sumado todos los pacientes que durante su ingreso en UCI recibieron tratamiento ATM.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
N° pacientes tratados colistina	0	25	16	34	85	87	212	189	204	258
N° pacientes tratados ATM	2.641	3.624	3.446	2.598	5.270	6.636	7.356	8.623	9.048	10.311
Tasa uso colistina (‰)	0	6,89	4,64	13,08	16,12	13,11	28,82	21,91	22,54	25,02

El análisis estadístico de esta tasa, mediante el test de asociación lineal de las pruebas de chi-cuadrado, determina que a lo largo de la década estudiada hay un ascenso estadísticamente significativo en el porcentaje de uso de tratamiento con colistina ($p < 0,001$).

La figura 15 muestra de forma gráfica la utilización de colistina desde el año 2001 hasta el año 2010, expresado en tasa por mil.

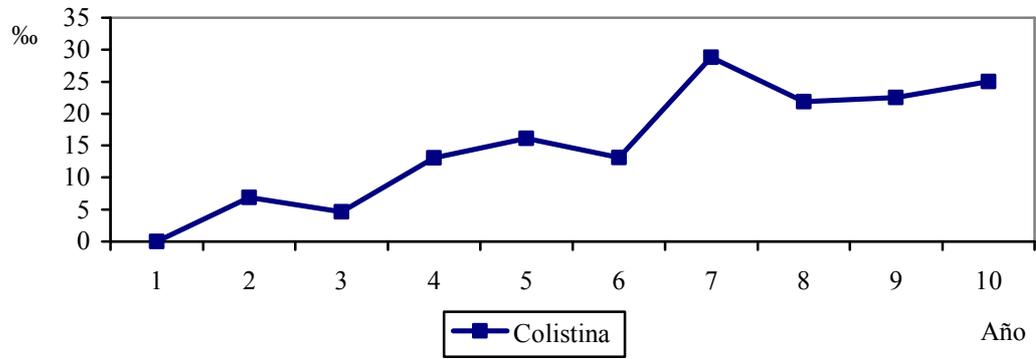


Figura 15. Porcentaje (%) de uso de colistina

Finalmente, la figura 16 muestra la evolución de los distintos marcadores de resistencia de *P. aeruginosa*. Del año 2001 no hay datos disponibles en el registro. Los años 2002-2005 las resistencias a meropenem e imipenem se analizaban conjuntamente. A partir del año 2006 ya se describen los marcadores de cefepime, ceftazidima, meropenem, imipenem, colistina y amikacina.

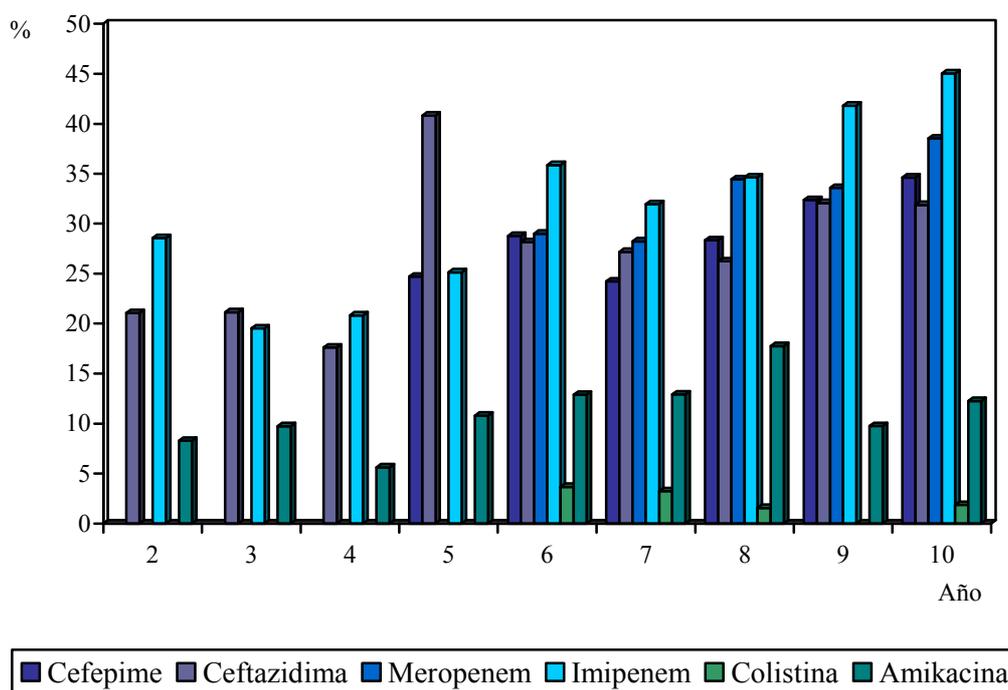


Figura 16. Porcentaje anual de resistencias de *P. aeruginosa* a distintos ATM.

DISCUSIÓN

El presente trabajo tiene como objetivo principal proporcionar a los profesionales sanitarios una serie de instrumentos para analizar la adecuación de la asistencia al enfermo crítico en relación con la administración de ATM. Para ello se han identificado aspectos relevantes en el proceso de selección, indicación y ajuste del tratamiento ATM y se han desarrollado unos indicadores basados en la mejor evidencia científica disponible, abarcando las distintas dimensiones del concepto de calidad asistencial.

El trabajo desarrollado consta de dos partes diferenciadas. En primer lugar se ha procedido a la selección, definición y diseño de los indicadores que, se considera, pueden ser una herramienta útil para el profesional sanitario. De cada uno de los indicadores de calidad definidos se ha establecido un valor que se ha considerado el estándar deseable y se ha establecido teniendo en cuenta la literatura existente y la opinión de expertos.

La parte metodológica se ha realizado siguiendo el esquema presentado en el documento *“Indicadores de Calidad en el enfermo crítico”*⁴² elaborado por la SEMICYUC. Se han seleccionado una serie de indicadores básicos y relevantes que puedan ser aplicados en la mayoría de Servicios de Medicina Intensiva, independientemente del nivel de complejidad o del tipo de patología que atiendan. El número total de indicadores es amplio y no parece realista, ni factible la monitorización de todos ellos por parte de ningún servicio, pero se ha considerado de utilidad elaborar un número suficiente de indicadores que cubran los aspectos más importantes en relación al uso de ATM en la UCI. Posteriormente, cada servicio ha de elegir aquellos

que monitorizará de forma sistemática teniendo en cuenta que el sistema de monitorización exige evaluación periódica de los resultados obtenidos.

La segunda parte del estudio ha consistido en el análisis de dichos indicadores a partir de los datos del Registro ENVIN-HELICS, desde el año 2001-2010. El trabajo muestra cómo ha sido a lo largo de la última década el uso de ATM en las UCI españolas y pone de manifiesto a partir de los datos analizados, algunas situaciones de mejora que analizaremos a continuación.

El registro ENVIN, iniciado en el año 1994 ha ido incorporando anualmente nuevas UCI decididas a vigilar el grave problema de la infección relacionada con la asistencia sanitaria. En el año 2001 como se muestra en la tabla 1, participaron en el estudio 67 unidades que aportaron 5.045 pacientes mientras que en el año 2010 el número de UCI participantes fue de más del doble, 147, con un total de 16.950 pacientes estudiados. Comparar los datos de cada uno de estos años tiene algunas dificultades metodológicas por las diferencias en cuanto a número de UCI y de pacientes incluidos, las diferencias en el tamaño de los hospitales o los subtipos de unidades (unidades coronarias, áreas de post-quirúrgicos, unidades médicas, ...) que hacen que los pacientes estudiados no sean comparables por sus características basales.

En este sentido el análisis estadístico de los datos poblacionales, edad media, distribución por género, SAPS II, APACHE II, mortalidad y estancia media muestra que a lo largo de la década estudiada hay diferencias poblacionales estadísticamente significativas. Aunque dichas diferencias pueden atribuirse al gran tamaño de la muestra (más de 100.000 pacientes incluidos) sí merece la pena destacar cómo en estos años, se

objetiva un descenso en la mortalidad, paralelo al incremento en el APACHE II tal y como muestran las figuras 3 y 4. Estos hallazgos confirman que los pacientes que ingresan en UCI son progresivamente más mayores, están más graves y sin embargo tienen una mortalidad más baja.

El primer indicador de calidad definido, pone de manifiesto que el consumo de ATM en las UCI españolas a lo largo de la última década ha sido elevado y va en progresivo ascenso de una manera estadísticamente significativa. Desde el año 2002 el indicador de “Tasa de uso de ATM” ha sido anualmente superior al valor esperable de <100. En la tabla 2 se muestra la media de ATM por paciente que recibe ATM y el porcentaje de pacientes que reciben tratamiento ATM durante su ingreso. Si tenemos en cuenta que a lo largo de todos los años estudiados, más de la mitad de los pacientes ingresados en UCI reciben ATM y que cada paciente que recibe ATM, recibe más de dos ATM, podemos entender mejor por qué el consumo es alto y por que el resultado del indicador es superior a 100.

Otra forma de evaluar la “cantidad” de ATM administrados es mediante la “Tasa de días sin utilización de ATM en UCI” que es un indicador de proceso que cuantifica los días que los pacientes ingresados en UCI están “libres de ATM”. Incluye tanto a los pacientes que reciben ATM como a los que no reciben. La interpretación del resultado de este indicador va en paralelo con lo expresado anteriormente, de tal manera que en los últimos años se observa un descenso significativo desde el 43,19% hasta el 39,56%: los pacientes ingresados en UCI están durante menos días sin recibir tratamiento ATM.

A la hora de interpretar el resultado de ambos indicadores es muy importante tener en cuenta el tipo de población que se atiende en cada unidad. Los pacientes ingresados en UCI pueden tener como motivo de ingreso una patología médica, quirúrgica, coronaria o traumática. Además, el registro incorpora todos los datos de todos los hospitales y por tanto este valor es el resultado del conjunto de la población. Este indicador tendrá un resultado muy diferente en una Unidad Coronaria que en una UCI de pacientes quirúrgicos y esta distinción es relevante a la hora de aplicarlo a la propia unidad: hay que conocer el tipo de población y establecer un objetivo de acuerdo a la patología que se atiende predominantemente. Por otro lado, en un momento como el actual en el que la aparición de bacterias multirresistentes es una preocupación creciente en los hospitales y de manera más concreta en las áreas de pacientes críticos, es relevante destacar que el consumo de ATM en las UCI españolas es elevado, porque la exposición a ATM de amplio espectro es uno de los factores que se ha relacionado de forma directa con la aparición de resistencias. Reducir la duración de los tratamientos ATM es un objetivo concreto que podría evaluarse mediante estos dos indicadores. Estos indicadores pueden tener un gran valor cuando se hacen estudios intervencionistas dentro de una UCI en la que no cambian las características generales de la población que se atiende.

Una forma de acotar el uso de tratamiento ATM en UCI, es disponer en el menor tiempo posible de los resultados de microbiología que permiten al clínico iniciar un tratamiento ATM de forma dirigida y por tanto ajustada al máximo a la sensibilidad del germen al ATM, al menor coste y menores efectos secundarios. En este sentido, la “Tasa de tratamientos dirigidos” muestra que en la última década se ha conseguido que

entre un 21-29% de los tratamientos de infección en UCI fueran dirigidos, aunque se ha observado un descenso estadísticamente significativo en el valor de este indicador.

Es importante mantener y aumentar el porcentaje de tratamientos dirigidos. Se trata por tanto de un buen indicador de calidad de estructura que analiza específicamente aspectos relacionados con técnicas de diagnóstico rápido como la PCR en tiempo real, técnicas que facilitarán en el futuro los tratamientos dirigidos^{60, 61}.

Y otra manera igualmente importante de reducir el uso de ATM es ajustando la duración de los tratamientos. La duración del tratamiento ATM sigue estando sujeta a controversias: determinadas localizaciones, gérmenes causantes de las infecciones, factores idiosincrásicos del individuo o aspectos puramente farmacológicos de los fármacos hacen que no haya criterios ampliamente establecidos y aceptados. Una manera indirecta de evaluar la duración de los tratamientos ATM de forma global es mediante la “Tasa de días sin utilización de ATM en pacientes con infección y/o tratamiento ATM”. Probablemente sería muy difícil evaluar de manera concreta la duración de cada uno de los ATM administrados a lo largo del periodo estudiado por lo que este indicador nos ofrece una visión global aunque indirecta de este aspecto, ya que nos permite cuantificar cuántos días han estado sin tratamiento ATM los pacientes que durante su ingreso en UCI han tenido una infección documentada o han recibido un tratamiento ATM. Los resultados de este indicador están dentro del rango esperable de <15-20% a lo largo de 2001-2010. Con los datos analizados no podemos evaluar el impacto de la duración de los tratamientos ATM una vez el paciente es dado de alta de la UCI, pero el estudio se limita a la evaluación de los datos de los pacientes durante su estancia en UCI.

La duración de los tratamientos utilizados en profilaxis es decir, aquellos que se indican con la intención de prevenir la aparición de infección sin que exista constancia clínica de ella es un tema que está mejor estudiado, especialmente la duración de la profilaxis quirúrgica. Por este motivo, desde el año 2009 se introdujo una modificación en el registro ENVIN para poder hacer la distinción entre profilaxis quirúrgica y el resto de profilaxis entre las que se encuentran entidades tan dispares y difíciles de comparar como las pancreatitis, fracturas de base de cráneo, heridas abiertas o profilaxis en pacientes hematológicos. Por este motivo, en la evaluación del indicador a partir del año 2009 se han incluido en el numerador y el denominador sólo los datos de los ATM indicados como profilaxis quirúrgica. Será interesante en años venideros analizar el resultado de este indicador y valorarlo respecto al estándar establecido de forma más unánime en las profilaxis quirúrgicas⁸⁷. Debido al cambio de criterio introducido en el año 2009, se ha decidido no realizar el análisis estadístico de la tasa, ya que conceptualmente hay una diferencia importante entre los pacientes incluidos en el numerador antes y después de dicha fecha. Será relevante evaluarlo de manera sucesiva a partir del año 2009, cuando se siga el mismo criterio.

Tanto cefazolina como cefuroxima, a lo largo de estos años se han mantenido en algo más de dos días de media de tratamiento profiláctico, mientras que amoxicilina-clavulánico es el único que de media, está por encima de cuatro días a lo largo del periodo estudiado, tal y como se muestra en la figura 7. En el año 2010 y tras la modificación introducida en el cálculo del indicador, se observa un descenso en la media de días de utilización y el valor del indicador se aproxima más al estándar deseable. La figura 5 muestra que el 26% de los ATM que se indican en UCI son como profilaxis. A lo largo de los diez años estudiados y en el periodo de estudio analizado

(dos o tres meses según el año), los tratamientos profilácticos sumaron un total de 35.953 ATM. Reducir en un día la duración de los tratamientos profilácticos tiene un efecto global importantísimo en cuanto a disminuir la sobreutilización de ATM y reducir la exposición a los mismos. Este es un indicador sencillo, aplicable a cada unidad y revelador de cómo está siendo la duración del tratamiento ATM y puede ser por tanto un instrumento que alerte de un mal uso por sobreutilización de ATM.

Como se ha explicado previamente, a lo largo del ingreso de un paciente en la UCI, el tratamiento ATM está sujeto a múltiples posibilidades de cambios. El registro ENVIN evalúa todos los ATM empíricos y dirigidos que se modifican. El registro y la validez de los resultados que proporciona, dependen de la correcta cumplimentación de todos los apartados evaluados por parte de los responsables de cada centro hospitalario. Es obvio que al tratarse de un registro con tantas unidades participantes puede haber y los hay, errores de cumplimentación. Eso explica que los denominadores de la “Tasa de tratamientos dirigidos” y la “Tasa de tratamientos cambiados” sean diferentes. En ambos indicadores el denominador es el número de ATM utilizados en el tratamiento de infección pero en el cálculo de la “Tasa de tratamientos cambiados” el denominador incluye el número de ATM utilizados en el tratamiento de infección de los que se dispone de información sobre el motivo de cambio. Pensamos que es más preciso calcularlo así aunque se descuentan cada año los ATM “perdidos”, es decir, aquellos en los que la ficha del paciente no está completa. En el cálculo individual de las tasas de un Servicio de Medicina Intensiva, el denominador de ambos indicadores debería ser idéntico puesto que es más lógico disponer de todos los datos.

Con respecto al resultado obtenido a lo largo de los años, se observa un incremento progresivo del valor de este indicador. Ya se ha explicado previamente que en el resultado del mismo influyen motivos positivos como la desescalada terapéutica, pero sobretodo motivos negativos, como la aparición de resistencias bacterianas durante el tratamiento, la mala evolución clínica, la toxicidad o el resultado microbiológico positivo para un germen no cubierto por el ATM seleccionado. Todo ello hace que se haya considerado como valor de referencia que de todos los tratamientos indicados para el tratamiento de infecciones, menos del 35% de los mismos sean cambiados. Hasta el momento presente, el indicador se ha mantenido anualmente dentro de este porcentaje esperado.

Uno de los aspectos más importantes a evaluar respecto al tratamiento ATM es que sea apropiado. Como se ha explicado anteriormente, esto depende tanto de la concordancia de los resultados microbiológicos con el espectro del ATM seleccionado, como del acierto en la dosis, la vía de administración y la penetrabilidad. También se ha hecho hincapié en que los tratamientos no apropiados tienen un coste en términos de morbi-mortalidad inaceptable. Por todo ello, las guías y documentos de consenso en referencia al tratamiento ATM en pacientes críticos indican la idoneidad de administrar tratamientos ATM empíricos de amplio espectro para minimizar los tratamientos inapropiados⁸⁸. La “Tasa de ATM utilizados en tratamiento empírico, no apropiados”, es uno de los indicadores que mejor ha evolucionado en los últimos años: en 2001, el 46% de los tratamientos empíricos era inapropiado mientras que en el año 2010 el porcentaje es del 12% muy próximo al estándar deseable. Si bien es cierto que las definiciones del apartado “Confirmación” del registro, han ido evolucionando y se han ido desarrollando y que la “simplicidad” en los criterios y definiciones iniciales puede

tener un impacto en el resultado de esta tasa de los primeros años analizados, también han influido sin duda otros aspectos como la mejoría en el tratamiento de las infecciones.

Los numerosos estudios publicados a lo largo de los años 2003-2005⁸⁹⁻⁹⁷ sobre el impacto negativo del tratamiento ATM inapropiado en pacientes críticos y la publicación de “*Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*” en el año 2004⁹⁸ suponen un punto de inflexión en el manejo y tratamiento los pacientes críticos en situación de sepsis grave y shock séptico, que se refleja de una manera clara en el valor del indicador a partir del año 2006 en que se produce un descenso significativo en el número de tratamientos inapropiados, que después se ha mantenido.

Uno de los aspectos que tiene más peso en que un ATM sea apropiado, es que se adecue a la microbiología resultante de los cultivos. La “Tasa de cambio de ATM utilizados de forma empírica por tratamiento inadecuado” expresa el acierto en la elección de los tratamientos empíricos y por tanto el nivel deseable sería el mínimo posible ya que los tratamientos inadecuados tienen una repercusión directa en el resultado de los pacientes⁹⁹⁻¹⁰⁶. Los resultados muestran que hay un buen cumplimiento a lo largo de todos los años analizados ya que el porcentaje de cambio por este motivo se mantiene por debajo del 8%.

Este indicador una herramienta que puede ayudar en los procesos de revisión periódica de los protocolos de tratamiento ATM empírico de cada unidad ya que, si se aplica de manera constante este indicador y se detecta un incremento en los ATM

cambiados por inadecuados respecto a la microbiología confirmada, obligará a una modificación de los mismos adecuándolos a los cambios de la flora causante de infección.

Tan importante como iniciar un ATM empírico de amplio espectro en un paciente séptico, es ajustarlo lo antes posible de acuerdo con la microbiología, al ATM de menor espectro, menor toxicidad y menor precio. La desescalada terapéutica es imprescindible para minimizar el desarrollo de resistencias durante el tratamiento. En este sentido, la “Tasa de cambio de ATM utilizados de forma empírica, por ajuste o desescalada terapéutica” muestra cómo ha aumentado la proporción de ATM que posteriormente se desescalan. En el año 2001 el porcentaje era alrededor de un 5% mientras que en años posteriores ha ido aumentando hasta el 9% del 2010. El estándar de más de 20% deriva de los estudios que se han hecho hasta la fecha que sobretodo han estudiado neumonía intrahospitalaria y shock séptico^{32, 34, 105-109}. Parece que la estrategia de iniciar un tratamiento de amplio espectro inicial e intentar ajustarlo lo antes posible, por un lado reduciría los tratamientos inadecuados y por otro el desarrollo de resistencias¹¹⁰.

Distintos trabajos han evaluado la relación entre el retraso del inicio del tratamiento ATM y la mortalidad^{143, 144}. Si el tratamiento precoz es importante de una forma general, lo es más en las infecciones producidas por *Candida* debido las dificultades en el diagnóstico. La candidemia es una infección muy grave con una alta mortalidad y se ha demostrado que el retraso en el inicio del tratamiento repercute en la mortalidad¹¹⁵. En el estudio de Morrell et al., el retraso en al menos 12 horas desde la extracción del primer hemocultivo positivo hasta el inicio del tratamiento antifúngico se

asoció en el análisis multivariante como un factor determinante de la mortalidad hospitalaria mientras que en el estudio de Patel et al., los pacientes que recibieron tratamiento antifúngico en las primeras 15 horas desde el momento en que se recogió el primer hemocultivo positivo, tuvieron mejor supervivencia¹¹⁸.

En el presente estudio se han analizado un total de 266 candidemias tanto primarias como secundarias. La figura 8 muestra la media de los días de retraso a lo largo de los años estudiados. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las medias anuales pero cabe destacar que el valor medio del retraso se sitúa a lo largo de todos los años estudiados por encima de las 36 horas, muy lejos del nivel deseable, establecido entre 12-15 horas. Este es un indicador de calidad importante porque las infecciones por hongos que son más difíciles de diagnosticar y tienen una elevada mortalidad, son infecciones que reclaman mayor atención por parte del personal sanitario para iniciar cuando hay una sospecha fundamentada el tratamiento empírico sin esperar al resultado de los cultivos que puede tardar más que en las infecciones bacterianas.

La figura 9 muestra, para cada año estudiado, la proporción de pacientes que en el momento del diagnóstico de la candidemia, ya estaban recibiendo tratamiento antifúngico empírico. Cabe destacar cómo en el año 2005, la media de días de retraso es de 3,3 y sólo un 16% de los pacientes estaban recibiendo el antifúngico en el momento del hemocultivo positivo mientras en el año 2006, la media de días de retraso es de 1,39 días y el 56% de los pacientes ya recibían antifúngico el día del cultivo positivo. Esta asociación refuerza la idea expresada anteriormente: en pacientes críticos con factores

de riesgo para presentar una candidemia, se debe iniciar de forma precoz el tratamiento antifúngico y no esperar al resultado de los cultivos.

La NAVM es la infección intra UCI más frecuente en los pacientes críticos. En los últimos años se han estudiado de forma exhaustiva diferentes medidas para prevenirla. Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no han aportado resultados concluyentes. Por otro lado, las dificultades en unificar criterios sobre el diagnóstico de NAVM hacen que la comparación de los estudios realizados sea compleja. Actualmente, sólo la profilaxis ATM tópica ha demostrado mejorar los resultados del paciente como medida preventiva de la NAVM, aunque la interpretación de los estudios ha de tener en cuenta el tipo de UCI en que fueron llevados a cabo con niveles extremadamente bajos de resistencia a los antibióticos⁶⁹. Programas como el “Neumonía Zero”, llevado a cabo por el GTEI de la SEMICYUC con el aval del Ministerio de Sanidad, recomiendan a los clínicos el uso de DDS como medida preventiva. Este proyecto, iniciado en abril del año 2011 supone la aplicación obligatoria de siete medidas y el compromiso de valorar la implantación de otras tres medidas optativas relacionadas con la inserción y mantenimiento de equipos de ventilación mecánica. Entre las medidas optativas está la DDS con un nivel de evidencia alto y una recomendación fuerte¹⁴⁵. Este indicador ya había sido descrito previamente y validado⁴²⁻⁴³ y en el presente trabajo se ha analizado su cumplimiento en las UCI españolas entre los años 2001-2010.

La tasa tan baja de cumplimiento de este indicador tiene varias posibles explicaciones. Por un lado, el hecho de que los estudios realizados hasta ahora no hayan tenido resultados uniformes y consistentes podría explicar que esta medida preventiva

no se aplique en la mayoría de UCI. Por otro lado, el denominador incluye todos los pacientes ventilados más de 24 horas. Es probable que si se hiciera el cálculo con los pacientes ventilados más de 48-72 horas, la tasa se acercara más al estándar deseable, puesto que esta medida preventiva suele iniciarse cuando la previsión de ventilación mecánica supera los dos días y hay una previsión de que pueda alargarse con mayor riesgo por tanto de NAVM. En cualquier caso, el dato del indicador y su evolución a lo largo de la última década (de 0,38% en 2001 a 6,42% en el 2010), es subóptimo y aunque ha ido aumentando anualmente, todavía está muy lejos del 80% deseable. Será interesante evaluar si tras el inicio del programa “Neumonía Zero” mejora la tasa de cumplimiento, ya que muchas UCI participantes en el registro ENVIN-HELICS están adheridas al proyecto.

El presente trabajo ha servido también para describir cómo ha sido en la última década el uso de determinados ATM. En primer lugar se ha descrito la “Tasa de uso de glucopéptidos vs linezolid / daptomicina”. El resultado de esta tasa es muy revelador: en el año 2001 el uso de glucopéptidos constituía el 100% del tratamiento de las infecciones causadas por bacterias de tipo cocos Gram positivos resistentes mientras que a lo largo de años sucesivos comienza a descender progresivamente hasta llegar a ser de un 46% en el año 2010. Este descenso en el uso de glucopéptidos es sin duda, multifactorial.

El tratamiento de elección en las infecciones graves producidas por bacterias de tipo coco Gram positivos sigue siendo en algunos aspectos controvertido. La indicación en cada una de las infecciones depende de distintos factores: datos clínicos, aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos o aspectos relacionados con la

tolerancia clínica y los efectos secundarios, entre otros. De acuerdo con todo esto, algunos autores consideran que los glucopéptidos y en especial la vancomicina, son fármacos subóptimos por sus problemas de tolerabilidad, dificultades para concentrarse en los lugares de infección y por la necesidad de monitorizar niveles para alcanzar una óptima dosificación^{122, 125, 130}.

El linezolid, comercializado en España en el año 2001, es un fármaco que ha demostrado ser superior a la vancomicina en el tratamiento de infecciones de la piel y partes blandas y en la NAVM^{127, 128}. La principal resistencia al uso de linezolid es su precio y algunas de sus potenciales reacciones adversas graves. El estudio de Wunderink et al., publicado recientemente ha resuelto la controversia respecto a su utilización como fármaco de primera elección en la NAVM por SAMR¹²⁷. La figura 10 muestra cómo ha evolucionado el uso de este fármaco en los últimos años. El año 2002, fue el primero en el que se inició el uso clínico de este fármaco y 31 pacientes recibieron linezolid (4%, respecto al total de pacientes con vancomicina, teicoplanina, linezolid y daptomicina), mientras que en el año 2010, 1.210 pacientes recibieron éste fármaco (46%, respecto al total de pacientes con vancomicina, teicoplanina, linezolid y daptomicina), lo que demuestra que es un fármaco cuyo uso se ha incrementado de forma notable en la última década.

Daptomicina es otro fármaco con actividad frente a bacterias cocos Gram positivos resistentes, comercializado en España en el año 2006 y cuya indicación principalmente es el tratamiento de endocarditis y bacteriemias¹³¹. El año 2008 un total de 39 pacientes (2%, respecto al total de pacientes con vancomicina, teicoplanina, linezolid y daptomicina) recibieron daptomicina y tanto en 2009 como en 2010, el

número total de pacientes tratados con daptomicina y el porcentaje respecto al resto se ha incrementado. Estos datos ponen de manifiesto un cambio en el uso de ATM en el tratamiento de bacterias coco Gram positivas resistentes por la aparición de fármacos iguales o más eficaces que la vancomicina y más seguros que ésta¹²⁶⁻¹³¹.

En el informe anual del registro ENVIN del año 2008 se confirman las primeras cepas de *Staphylococcus epidermidis* resistentes a vancomicina mientras que en 2009, se confirma por primera vez que un 2,38% de los *SAMR*, son resistentes a la vancomicina y este porcentaje se eleva hasta el 9,38% en el año 2010. Aunque no es el objetivo de este trabajo analizar los patrones de resistencia, otro de los motivos fundamentales que ha desplazado a la vancomicina como fármaco de primera elección es la aparición de resistencias y la confirmación de cepas de *SAMR* con CMI cada vez más elevadas que obligan a administrar dosis mayores de vancomicina aumentando el riesgo de complicaciones especialmente de nefrotoxicidad. Las figuras 11, 12 y 13 ilustran los patrones de resistencia de los cocos Gram positivos a vancomicina, teicoplanina y linezolid.

Otro de los gérmenes potencialmente multi-resistentes y que causa infecciones graves en el paciente crítico es *P. aeruginosa*. Su tratamiento también ha cambiado en la última década. Hay distintos fármacos con actividad antipseudomónica aunque como indicador de uso por grupos de familias hemos querido analizar la evolución de cefalosporinas de tercera y cuarta generación (ceftazidima y cefepime) con respecto a los carbapenémicos con actividad antipseudomónica, comercializados en nuestro país y más ampliamente usados (imipenem, meropenem y doripenem). Por otro lado, tanto las cefalosporinas como los carbapenémicos tienen un espectro de acción más amplio y por

tanto también se indican en infecciones producidas por otros bacilos Gram negativos y no exclusivamente por *Pseudomonas*. Lo que sí está claro es que, aun considerando que hay otros fármacos para el tratamiento de *Pseudomonas* y que ambas familias de ATM también se usan en otras indicaciones, el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación ha disminuido con respecto al uso de carbapenémicos de una manera estadísticamente significativa desde el 2001-2010 tal y como muestra la figura 14.

La figura 16 ilustra de manera contundente el grave problema de la resistencia antibiótica de *P. aeruginosa*. Los cuatro fármacos mencionados anteriormente han mostrado en los últimos años unas tasas de resistencia muy elevadas a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, a los carbapenémicos e incluso en los últimos años a los aminoglucósidos como la amikacina. Aunque no es objeto de este trabajo el estudio de las resistencias, se han mostrado para entender mejor los cambios que se han producido en los últimos años.

El desarrollo de resistencias a estos ATM ha obligado a los clínicos a volver a utilizar fármacos como la colistina¹⁴². Este fármaco es el que mantiene los niveles más bajos de resistencia a lo largo de todos los años estudiados y eso explica que su uso se haya incrementado de forma significativa. En el 2001 la colistina se había dejado de utilizar debido a los efectos secundarios y complicaciones asociados a su uso. De forma progresiva como refleja la figura 15, han ido aumentando los pacientes tratados con este fármaco hasta el año 2010 en que 258 pacientes recibieron tratamiento con colistina.

Los datos de estos dos últimos indicadores asociados a los porcentajes de resistencias que se han descrito anualmente para *P. aeruginosa*, ponen de manifiesto

una vez más el grave problema de las resistencias y cómo la exposición a ATM de amplio espectro aumenta el desarrollo de resistencias. Fármacos como las cefalosporinas o los carbapenémicos se han administrado a un gran número de pacientes en la década estudiada tal y como muestran los valores de los indicadores de uso y es probable que este hecho tenga relación con el desarrollo de resistencias que también se ha evidenciado.

El estudio presentado tiene algunas limitaciones. Por un lado, respecto a la parte metodológica de la definición y diseño de los indicadores hay que destacar que no se ha realizado la validación de los indicadores de acuerdo a los estándares ya que no en todos los casos hay estándares definidos en la literatura. Por otro lado, no contamos con ningún otro estudio de características similares que nos permita hacer comparaciones o evaluar nuestros resultados.

Respecto al cálculo del valor de los indicadores, éste se ha realizado con los datos del registro ENVIN-HELICS. Como ya se ha explicado, se trata de un estudio multicéntrico que ha ido incorporando sucesivamente nuevas UCI participantes cada año. Esto hace que haya posiblemente errores de cumplimentación que pueden afectar, aunque no de manera significativa, a los resultados obtenidos.

Otro aspecto, quizá más relevante en cuanto a los resultados es la evolución que ha sufrido el registro desde que se inició en el año 1994. Progresivamente, se han ido introduciendo cambios en las definiciones y en la recogida de datos. Un punto especialmente importante en este sentido, es el que hace referencia a los motivos de cambio de los ATM empíricos. En el año 2006 se modifican y especifican mejor las

definiciones en cuanto a confirmación del tratamiento empírico y eso tiene una repercusión directa en el resultado del indicador a partir de esa fecha. Es probable que algunos de los ATM contabilizados como no apropiados en el numerador del cálculo de la “Tasa de ATM empíricos no apropiados” en los años 2001-2005 no lo fueran realmente y que al aclarar las definiciones, las tasas tengan un valor más proporcional.

El registro se modifica de una forma dinámica a partir de las aportaciones que los intensivistas que lo cumplimentan sugieren a los coordinadores del mismo. En este sentido uno de los aspectos que se está estudiando para su introducción es incluir otros dos motivos de cambio de tratamiento: la retirada precoz y la rotación⁶². Como se ha explicado anteriormente, pacientes muy graves pueden recibir inicialmente más de un ATM de forma empírica. Puede ser que ambos sean eficaces para cubrir el germen y se busque precisamente la sinergia en la fase más crítica de la evolución. Transcurridos de tres a cinco días si se decide retirar uno de ellos y no se está modificando por inapropiado sino que se suspende el tratamiento. Se considera que se ha hecho una retirada precoz. La rotación de antibióticos es un tema controvertido. No hay estudios concluyentes respecto a su eficacia en controlar la aparición de gérmenes multirresistentes pero es una práctica que se está llevando a cabo en algunos centros y que afecta directamente a la administración de ATM por lo que también se está estudiando introducir el término en las definiciones.

Distintos estudios han puesto de manifiesto la dificultad de cuantificar el uso de ATM no sólo por las diferentes políticas de uso en los distintos hospitales, sino también por las diferencias en los métodos de medición de dosis⁷¹. Una forma común de expresar el consumo total de cualquier medicamento es mediante las dosis diaria

definida (DDD)¹⁴⁶, que es la dosis media de un fármaco cuando es utilizado en su principal indicación, por una vía de administración determinada y expresada en cantidad de principio activo. Es una forma de medida de la cantidad de medicamento consumido que permite comparaciones nacionales e internacionales ya que los valores de la DDD son oficiales en todo el mundo. La DDD puede ser en muchos casos diferente de la dosis prescrita diaria y es más una herramienta utilizada por gestores y farmacéuticos que por los clínicos en la práctica clínica habitual. Por el momento, el registro ENVIN no hace referencia a la DDD de los ATM prescritos, sino al uso según indicación y origen de la infección, de los mismos, sin tener en cuenta datos de dosificación.

CONCLUSIONES

- Se han definido un total de catorce indicadores de calidad y de uso de ATM en pacientes críticos.
- Se ha calculado el valor de dichos indicadores de calidad y de uso de ATM a lo largo de los años 2001-2010 a partir de los datos contenidos en el Registro ENVIN-HELICS.
- Tras la comparación de los resultados con los valores de referencia se han encontrado las siguientes situaciones de mejora en la administración de ATM:
 - El consumo global de ATM es elevado.
 - El porcentaje de uso de DDS es muy bajo.
 - El porcentaje de días libres de ATM ha disminuido.
 - La duración de los ATM utilizados en profilaxis es elevada.
 - La media de días de retraso de inicio del tratamiento antifúngico es elevado.
- Se han encontrado cambios positivos en el uso de ATM:
 - Hay un porcentaje adecuado de tratamientos dirigidos.
 - Ha disminuido la tasa de ATM empíricos no apropiados.
 - Ha aumentado la tasa de ATM cambiados por ajuste o desescalada.
- Se han demostrado los siguientes cambios en las tendencias de consumo de ATM:
 - El uso de glucopéptidos ha disminuido en un 50% a expensas del incremento de linezolid y daptomicina.
 - El uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación ha disminuido significativamente a expensas del incremento de uso de carbapenémicos.
 - El uso de colisitina se ha incrementado significativamente.

- Se propone, de acuerdo con los datos aportados, que cada unidad seleccione los indicadores que resulten más relevantes para su aplicación continua y evalúe de forma periódica el cumplimiento del estándar establecido.

REFERENCIAS

1. Jarvis WR (2003) Benchmarking for prevention: the Centers for Disease Control and Preventions's National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system experience. *Infection* 31:44-48.
2. Roselló-Urgel J, Vaqué-Rafat J, Hermosilla-Pérez E, Allepuz Palau A (2004) EPINE Working Group. An approach to the study of potentially presentable nosocomial infections. *Infec Control Hosp Epidemiol* 25:41-46.
3. Álvarez-Lerma F, Palomar Martínez M, Olaechea Astirraga P, Insausti Ordeñana J, De la Cal MA. Informe de la evolución de la incidencia y características de las infecciones nosocomiales adquiridas en Servicios de Medicina Intensiva (1994-2001), ENVIN-UCI. GTEI-SEMICYUC. Madrid: Jarpyo; 2002.
4. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818-829.
5. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European / North American multicenter study. *JAMA* 270:2957-2963.
6. Meneu R, Peiró S. Variabilidad en la prescripción y consumo de medicamentos. Utilidad de su análisis para la definición de políticas. Elementos para la gestión de la prescripción y la prestación farmacéutica. Barcelona: Masson; 2004. p. 21-34.
7. Nightingale F. Notes on matters affecting the health efficiency and hospital administration of the British Army founded chiefly on the experience of the late war. Presented by request to the Secretary of State for War. Londres: Harrison & Sons; 1858.
8. Flexner A. Medical education in United States and Canada: Report to Carneige Foundation for Advancement of Teaching. Nueva York: DP Updike, The Merrymount Press; 1910.

-
9. Codman E (1914) The product of hospitals. *Surg Gynecol Obstet* 18:491-494.
 10. Patterson CH (1995) Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:36-42.
 11. Brooks DC. The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. In: Goldfield N. and Nash DB editors. *Providing quality care: Future challenges*. Michigan: 2nd ed. Ann Arbor, Health Administration Press; 1995. p.145-160.
 12. Donabedian A (1966) Evaluating the quality of medical care. *Milbank Memorial Fund Quarterly* 44:166-206.
 13. Donabedian A. *Exploration in Quality Assessment and Monitoring*. The definition of quality and approaches to its assessment. Michigan: Ann Arbor, Health Administration Press;1980.
 14. Humet C (2001) Reflexiones sobre la Calidad Asistencial en el cambio de siglo. *Rev Calidad Asistencial* 16:5-7.
 15. Suñol R, Humet C (2002) Garantía de Calidad y Acreditación en España. *Informe SESPAS* 22:482-494.
 16. España. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud*; 2006.
 17. Curtis JR, Cook Dj, Wall RJ, Angus DC, Bion J, Kacmarek R, Kane-Gill SL, Kirchoff KT, Levy M, Mitchell PH, Moreno R, Pronovost P, Puntillo K (2006) Intensive care unit quality improvement: a “how-to” guide for the interdisciplinary team. *Crit Care Med* 34:211-218.
 18. Ballard DJ (2003) Indicators to improve clinical quality across an integrated health care system. *Int J Qual Health Care* 15 :i13-23.
 19. Berenholtz SM, Dorman T, Ngo K, Pronovost PJ (2002) Qualitative review of intensive care unit quality indicators. *J Crit Care* 17:1-12.

-
20. (1995) Guidelines for intensive care unit design. Guidelines/Practice Parameters Committee of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med 23:582-588.
21. Organización Mundial de la Salud. Cómo investigar el uso de medicamentos en los servicios de salud. Indicadores seleccionados del uso de medicamentos. Serie sobre Investigaciones N° 7. Ginebra: OMS; 1993.
22. Comissió de Millora de la Qualitat. Criteris de Qualitat a l'Atenció Primària de Salut. 2ª ed. Barcelona: Edide; 1993. p.1-66.
23. Eggimann P, Pittet D (2001) Infection control in the ICU. Chest 120:2059-2093.
24. Álvarez Lerma F, Sierra R, Álvarez-Rocha L, Rodríguez-Colomo O (2010) Política de antibióticos en pacientes críticos. Med Intensiva 34:600-608.
25. Brun-Buisson C (2003) SARS: the challenge of emerging pathogens to the intensivist. Intensive Care Med 29:861-862.
26. Fridkin SK, Steward,CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE Jr, Archibald LK, Gaynes RP, Tenover FC (1999) Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. Clin Infect Dis 29:245-252.
27. Launtenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO (2001) Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia Coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis 32:1162-1171.
28. Olaechea PM, Garnacho-Montero J, Grau S, Rodríguez-Colomo O, Palomar M, Zaragoza R, Muñoz P, Cerdá E, Álvarez-Lerma F (2007) Recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico. Enferm Infecc Microbiol Clin 25:446-466.

-
29. Kollef MH (2000) Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 31:S131-138.
30. Niederman MS (2003) Appropriate use of antimicrobial agents: challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med* 31:608-616.
31. (1992) American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864-874.
32. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Mody SH, Kollef MH (2008) Antimicrobial therapy escalation and hospital mortality among patients with health-care-associated pneumonia: a single-center experience. *Chest* 134:963-968.
33. Álvarez-Lerma F (2005) Desescalada terapéutica en pacientes críticos: una nueva formulación de dos viejas estrategias. *Med Intensiva* 29: 430-433.
34. Kollef MH (2001) Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 29:1473-1475.
35. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, Leeper KV, Johnson RH, Heard SO, Wunderink RG, Caldwell JW, Schentag JJ, Siami GA (1994) Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 38:547-557.
36. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP (2003) Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 289:885-888.
37. Menéndez R, Perpiñá M, Torres A (2003) Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia. *Semin Respir Infect* 18:103-111.

-
38. Pea F, Furlanut M (2001) Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 40:833-868.
39. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (ENVIN). Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. Barcelona: Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronaria. Informe 2008.
40. Joannidis M (2004) Drug-induced renal failure in the ICU. *Int J Artif Organs*. 27:1034-1042.
41. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM (2007) 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* 44: 159-177.
42. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Indicadores de Calidad en el Enfermo Crítico. SEMICYUC, 2011 (IBSN: 978-84-615-3670-2).
43. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Indicadores de Calidad en el Enfermo Crítico. SEMICYUC, 2005 (IBSN: 609-5974-0).
44. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Grau S (2001) Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs* 61:763-775.
45. Bergogne-Bérézin E (2001) Guidelines on antimicrobial chemotherapy for prevention and treatment of infections in the intensive care unit. *J Chemother Spec* 1:134-149.

-
46. Pea F, Viale P, Furlanut M (2005) Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 44:1009-1034.
47. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal J, Martínez-Pellus A, Cunyat J (2007) Markers of quality for the use of antimicrobials in critically ill patients. *Intensive Care Med* 33 Suppl 2:S159 (abstract 0614).
48. Martín MC. Indicadores de calidad en medicina intensiva. *Enfermo Crítico y Emergencias*. Barcelona: Elsevier; 2010. p.921-928.
49. Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS). Version 6.1.Sep 2004. Surveillance of Nosocomial Infections in Intensive Care Units. En: http://www.ecdc.europa.eu/IPSE/protocols/icu_protocol.pdf
50. Corona A, Bertolini G, Lipman J, Wilson AP, Singer M (2010) Antibiotic use and impact on outcome from bacteraemic critical illness: the BActeraemia Study in Intensive Care (BASIC). *J Antimicrob Chemother* 65:1276-1285.
51. Schierbeck J, Kolmos HJ (2007) Antibiotic strategies in the treatment of infection in critically ill patients. *Ugeskr Laeger* 169:699-702.
52. Fowler RA, Flavin KE, Barr J, Weinacker AB, Parsonnet J, Gould MK (2003) Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 123:835-844.
53. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wilcox M, Wiffen P (2005) Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003543.
54. Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Rosselló J, Arribas JL (2002) Antimicrobial use in Spanish hospitals (EPINE, 1990-1999). *Med Clin* 118:731-736.

-
55. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, Monnet DL, Little P, Goossens H; ESAC Project Group (2007) European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care* 16:440-445.
56. Ribes JA, Limper AH, Espy MJ, Smith TF (1997) PCR detection of *Pneumocystis carinii* in bronchoalveolar lavage specimens: analysis of sensitivity and specificity. *J Clin Microbiol* 35:830-835.
57. Sandhu GS, Kline BC, Stockman L, Roberts GD (1995) Molecular probes for diagnosis of fungal infections. *J Clin Microbiol* 33:2913-2919.
58. Niederman MS (2006) Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. *Clin Infect Dis* 42 Suppl 2:S72-81.
59. Low D (2008) Reducing antibiotic use in influenza: challenges and rewards. *Clin Microbiol Infect* 14:298-306.
60. Leggieri N, Rida A, François P, Schrenzel J (2010) Molecular diagnosis of bloodstream infections: planning to (physically) reach the bedside. *Curr Opin Infect Dis* 23:311-319.
61. Peters RP, van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM (2004) New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis* 4:751-760.
62. Álvarez Lerma F, Sierra Camerino R, Álvarez Rocha L, Rodríguez Colomo O (2010) Antibiotic policy in critical patients. *Med Intensiva* 34:600-608.
63. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, Kesecioglu J (2003) Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality

and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 362:1011-1016.

64. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E (2009) Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000022.

65. Parra ML, Arias S, de la Cal MA, Frutos F, Cerdá E, García-Hierro P, Negro E (2002) Descontaminación selectiva del tubo digestivo: efecto sobre la incidencia de la infección nosocomial y de los organismos multirresistentes en enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Med Clin* 118:361-4.

66. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A (1998) Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 316:1275-1285.

67. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D, Gullo A (2007) Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 65:187-203.

68. De Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, van der Hoeven JG, Pickkers P, Bogaers-Hofman D, van der Meer NJ, Bernards AT, Kuijper EJ, Joore JC, Leverstein-van Hall MA, Bindels AJ, Jansz AR, Wesselink RM, de Jongh BM, Dennesen PJ, van Asselt GJ, te Velde LF, Frenay IH, Kaasjager K, Bosch FH, van Iterson M, Thijsen SF, Kluge GH, Pauw W, de Vries JW, Kaan JA, Arends JP, Aarts LP, Sturm PD, Harinck HI, Voss A, Uijtendaal EV, Blok HE, Thieme Groen ES, Pouw ME, Kalkman CJ, Bonten MJ (2009) Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 360:20-31.

-
69. Bonten MJ (2011) Healthcare epidemiology: Ventilator-associated pneumonia: preventing the inevitable. *Clin Infect Dis* 52:115-121.
70. de la Cal MA, Cerdá E, García-Hierro P, van Saene HK, Gómez-Santos D, Negro E, Lorente JA (2005) Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg* 241:424-430.
71. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, Weber R (2008) Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection* 36:549-559.
72. Leone M, Martin C (2008) How to break the vicious circle of antibiotic resistances? *Curr Opin Crit Care* 14:587-592.
73. Hedrick TL, Evans HL, Smith RL, McElearney ST, Schulman AS, Chong TW, Pruett TL, Sawyer RG (2006) Can we define the ideal duration of antibiotic therapy? *Surg Infect* 7:419-432.
74. Rubinstein E (2007). Short antibiotic treatment courses or how short is short? *Int J Antimicrob Agents* 30 Suppl 1:S76-79.
75. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A (2010) Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 38:2229-2241.
76. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators (2009) International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302:2323-2329.

-
77. Vidaur L, Planas K, Sierra R, Dimopoulos G, Ramirez A, Lisboa T, Rello J (2008) Ventilator-associated pneumonia: impact of organisms on clinical resolution and medical resources utilization. *Chest* 133:625-632.
78. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388–416.
79. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S, PneumA Trial Group (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290:2588-2598.
80. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE, Infectious Diseases Society of America, American College of Critical Care Medicine, Society for Healthcare Epidemiology of America (2001) Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 32:1249-1272.
81. Ksycki MF, Namias N (2009) Nosocomial urinary tract infection. *Surg Clin North Am* 89:475-481.
82. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, Sweet RL, Wenzel RP (1994) Quality Standard for Antimicrobial Prophylaxis in Surgical Procedures. *Clin Infect Dis* 18:422-427.
83. Kraus DH, Gonen M, Mener D, Brown AE, Bilsky MH, Shah JP (2005) A standardized regimen of antibiotics prevents infectious complications in skull base surgery. *Laryngoscope* 115:1347-1357.
84. Bowater RJ, Stirling SA, Lilford RJ (2009) Is antibiotic prophylaxis in surgery a generally effective intervention? Testing a generic hypothesis over a set of meta-analyses. *Ann Surg* 249:551-556.

-
85. Hauser CJ, Adams CA Jr, Eachempati SR, Council of the Surgical Infection Society (2006) Surgical Infection Society guideline: prophylactic antibiotic use in open fractures: an evidence-based guideline. *Surg Infect* 7:379-405.
86. Gosselin RA, Roberts I, Gillespie WJ (2004) Antibiotics for preventing infection in open limb fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003764.
87. Bratzler DW, Houck PM, Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup, American Academy of Orthopaedic Surgeons, American Association of Critical Care Nurses, American Association of Nurse Anesthetists, American College of Surgeons, American College of Osteopathic Surgeons, American Geriatrics Society, American Society of Anesthesiologists, American Society of Colon and Rectal Surgeons, American Society of Health-System Pharmacists, American Society of PeriAnesthesia Nurses, Ascension Health, Association of periOperative Registered Nurses, Association for Professionals in InfectionControl and Epidemiology, Infectious Diseases Society of America, Medical Letter Premier, Society for Healthcare Epidemiology of America, Society of Thoracic Surgeons, Surgical Infection Society (2004) Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 38:1706-1715.
88. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-1377.
89. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, Dodek P, Wood G, Kumar A, Simon D, Peters C, Ahsan M, Chateau D, Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group (2009) Initiation of inappropriate

antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 136:1237-1248.

90. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ (1999) Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 115:462-474.

91. Fraser A, Paul M, Almanasreh N, Tacconelli E, Frank U, Cauda R, Borok S, Cohen M, Andreassen S, Nielsen AD, Leibovici L, TREAT Study Group (2006) Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay. *Am J Med* 119:970-976.

92. Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, Shaked H, Hazzan R, Samra Z, Paghis D, Bishara J, Leibovici L (2010) Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 65:2658-2665.

93. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escorresca-Ortega A, Ochoa M, Cayuela A, Rello J (2007) Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 35:1888-1895.

94. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH (2005) *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 49:1306–1311.

95. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabó-Pallás T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, Carbajal-Guerrero J, Garcia-Garmendia JL (2008) Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in

patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother* 61:436-441.

96. Shorr AF, Micek ST, Kollef MH (2008) Inappropriate therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resource utilization and cost implications. *Crit Care Med* 36:2335-2340.

97. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C (2003) Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 31: 2742-2751.

98. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 30:536-555.

99. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA (2003) Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 123:1615-1624.

100. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, Barchuk W (2004) Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 38:284-288.

101. Leone M, Bourgoïn A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C (2003) Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 31:462-467.

102. Alvarez-Lerma F (1996) Modification of empiric treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 22:387-394.

103. Leibovici L, Sharga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD (1998) The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 244:379-386.

104. Kollef MH, Ward S, Sherman G, Prentice D, Schaiff R, Huey W, Fraser VJ (2000) Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 28:3456-3464.

105. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodriguez A, Gualis B, Boque C, Diaz E (2004) De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 32:2183-2190.

106. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, Sanz-Rodriguez C, ADANN Study Group (2006) Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 10:R78.

107. Höffken G, Niederman MS (2002) Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 122:2183-2196.

108. Gomes Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R (2010) De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD007934.

109. Pea F, Viale P (2009) Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock--does the dose matter? *Crit Care* 13:214.

110. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL (2008) Surviving Sepsis Campaign:

international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 34:17-60.

111. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB (2007) Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother* 60:613-618.

112. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH (2008) Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med* 36:2967-2972.

113. Méan M, Marchetti O, Calandra T (2008) Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Crit Care* 12:204.

114. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, Rovira M, Martín-Dávila P, Moreno A, Alvarez-Lerma F, León C, Madero L, Ruiz-Contreras J, Fortún J, Cuenca-Estrella M, Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED) (2011) Guidelines for the treatment of Invasive Candidiasis and other yeasts. Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2010 Update. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 29:345-361.

115. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH (2005) Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 49:3640-3645.

116. Smith JA, Kauffman CA (2010) Recognition and prevention of nosocomial invasive fungal infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 38:S380-387.

117. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, Lortholary O, AmarCand Study Group (2009) Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in

critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 37:1612-1618.

118. Patel GP, Simon D, Scheetz M, Crank CW, Lodise T, Patel N (2009) The effect of time to antifungal therapy on mortality in Candidemia associated septic shock. *Am J Ther* 16:508-511.

119. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD (2009) Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Inf Dis* 48:1-35.

120. Li Z, Willke RJ, Pinto LA, Rittenhouse BE, Rybak MJ, Pleil AM, Crouch CW, Hafkin B, Glick HA (2001) Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial. *Pharmacotherapy* 21:263-274.

121. Shorr AF, Susla GM, Kollef MH (2004) Linezolid for treatment of ventilator-associated pneumonia: a cost-effective alternative to vancomycin. *Crit Care Med* 32:137-143.

122. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP (2009) Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 66:86-98.

123. Grau S, Alvarez-Lerma F, Del Castillo A, Neipp R, Rubio-Terrés S (2005) Cost-effectiveness analysis of the treatment of ventilator-associated pneumonia with linezolid or vancomycin in Spain. *J Chemother* 17:203-211.

-
124. Grau S, Mateu-de Antonio J, Soto J, Marin-Casino M, Salas E (2005) Pharmacoeconomic evaluation of linezolid versus teicoplanin in bacteremia by Gram-positive microorganisms. *Pharm World Sci* 27:459-464.
125. Rodríguez Colomo O, Álvarez Lerma F, Álvarez Sánchez B, Oltra Chordá R, Barcenilla Gaité F, Cereijo Martín-Grande E, Cuñat de la Hoz J, Martínez Pellús A (2008) Utilización de antibióticos en el tratamiento de infecciones por cocos grampositivos multirresistentes en pacientes críticos. *Med Intensiva* 32:263-271.
126. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Ribak M, Talan DA, Chambers HF (2011) Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 52:e18-55.
127. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, McGee WT, Reisman A, Chastre J (2012) Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 54:621-629.
128. Bounthavong M, Zargarzadeh A, Hsu DI, Vanness DJ (2011) Cost-effectiveness analysis of linezolid, daptomycin, and vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: complicated skin and skin structure infection using Bayesian methods for evidence synthesis. *Value Health* 14:631-639.
129. Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME (2010) Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 38:1802-1808.
130. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH (2007) A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health

care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 29:1107-1115.

131. Alvarez-Lerma F, Gracia-Arnillas MP (2010) Daptomycin for the treatment of Gram-positive microorganisms in the critically-ill patient. *Med Clin* 135 Suppl 3:29-35.

132. Chapman TM, Perry CM (2003) Cefepime: a review of its use in the management of hospitalized patients with pneumonia. *Am J Respir Med* 2:75-107.

133. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L (2007) Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7:338-348.

134. Roberts JA, Webb SA, Lipman J (2007) Cefepime versus ceftazidime: considerations for empirical use in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 29:117-128.

135. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB (2005) Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 128:2778-2787.

136. Helfand MS, Bonomo RA (2005) Current challenges in antimicrobial chemotherapy: the impact of extended-spectrum β -lactamases and metallo- β -lactamases on the treatment of resistant Gram-negative pathogens. *Curr Op Pharmacol* 5:452-458.

137. Paterson DL, Bonomo RA (2005) Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 18:657-686.

138. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL (2006) Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 6:589-601.

-
139. Sun HY, Fujitani S, Quintiliani R, Yu VL (2011) Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part II: antimicrobial resistance, pharmacodynamic concepts, and antibiotic therapy. *Chest* 139:1172-1185.
140. Michalopoulos AS, Falagas ME (2011) Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 1:30.
141. Giamarellou H, Poulakou G (2009) Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options? *Drugs* 69:1879-1901.
142. Bergen PJ, Landersdorfer CB, Lee HJ, Li J, Nation RL (2012) 'Old' antibiotics for emerging multidrug-resistant bacteria. *Curr Opin Infect Dis* [Epub ahead of print].
143. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589-1596.
144. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, Shofer FS, Goyal M (2010) Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 38:1045-1053.
145. Sociedad Española de Medicina Intensiva. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (SEMICYUC-GTEI). Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). En la web: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
146. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Chemical Classification Index with Defined Daily Doses (DDD's). Oslo: WHO CCDSM, 1998 – 2002.