

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE
"GENERAL PEDRO AGUSTIN PEREZ"
GUANTANAMO

IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EN LA SEPSIS GRAVE

Dra. Miyelis Delgado Matos¹, Dr. Alexis Columbié Singh¹, Dr. Leonides Wilson Chibás¹, Dr. Enrique Céspedes Floirian¹, Dra. Xiomara Velázquez López², Dr. Alexander Casero Alpajón¹, Dra Xiomara Rodríguez Lobaina.¹

RESUMEN

Se realiza una amplia revisión en cuanto a la importancia del tratamiento antibiótico en la sepsis grave, consideraciones sobre la prescripción, indicación del tratamiento basado en hallazgos clínicos, obtención de muestras microbiológicas, etiología más probable causante de la infección, elección de antibióticos, dosificación, monitorización de la eficacia y efectos secundarios, confirmación del tratamiento y duración del mismo.

Palabras clave: SEPSIS/microbiología; SEPSIS/etiología; SEPSIS/ quimioterapia; AGENTES ANTIBACTERIANOS/administración y dosificación; NIÑO.

INTRODUCCION

La evolución de los pacientes con infecciones graves se modificó radicalmente con la introducción de la penicilina. Transcurridos más de 60 años de ese hecho, disponemos en la actualidad de un arsenal terapéutico de eficacia demostrada, que incluye la resucitación precoz, técnicas de imagen que facilitan el drenaje de los focos sépticos y otros tratamientos recientemente incorporados como la proteína C activada; pero la utilización de antibióticos sigue siendo, quizás, el pilar fundamental en el manejo de la sepsis grave.

La mortalidad de los pacientes con sepsis es elevada, especialmente cuando se ha desarrollado fallo de órganos. En la última década, desde que el primer trabajo multicéntrico del grupo de trabajo de enfermedades infecciosas

¹ Especialista de I Grado en Pediatría.

² Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Hematología.

señalara el impacto del tratamiento antibiótico en los pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), varios estudios han demostrado que en episodios de sepsis cuando se administra un tratamiento antibiótico adecuado, la mortalidad se reduce significativamente, y que esa disminución es más importante en los episodios más graves. Por ejemplo, en otro estudio de bacteriemia comunitaria realizado en 2 períodos, la mortalidad de los pacientes con choque séptico y tratamiento antibiótico inadecuado alcanzaba el 86 %. De las tres variables independientemente asociadas a mortalidad: APACHE II > 15 al ingreso, choque séptico y retraso en el tratamiento adecuado, sólo este último es modificable.

Sin embargo, lograr que el tratamiento antibiótico sea adecuado puede presentar ciertas dificultades. Entre las condiciones que se requieren para ello, están tener conocimiento de la epidemiología de las infecciones, los factores que modifican la etiología o los patrones de sensibilidad de los agentes causales, pero quizás la más importante y cada vez más difícil de cumplir, sobre todo en las infecciones adquiridas en el hospital, es disponer de antibióticos activos frente a los microorganismos causantes de la infección.

Aunque no es el único factor responsable, la estrecha relación entre consumo de antibióticos y desarrollo de resistencias es un hecho que ha desatado la alarma en los organismos responsables de la salud en el ámbito mundial y ha generado numerosos debates y recomendaciones respecto a la prescripción de antibióticos.

La importancia que tiene proporcionar una cobertura amplia que asegure la inclusión de la etiología responsable de la infección en un individuo, se ve enfrentada al impacto que genera en la ecología de la unidad, e incluso del propio paciente, y que puede determinar dificultades terapéuticas en posteriores episodios infecciosos. Conseguir la máxima eficacia antimicrobiana, minimizando el desarrollo de resistencias, con el menor número de efectos adversos y con un coste razonable, es el objetivo a perseguir. En esta línea, además de disponer de protocolos específicamente pensados para los pacientes críticos, la educación de los médicos responsables de la prescripción es fundamental para optimizar resultados.

DESARROLLO

CONSIDERACIONES SOBRE PRESCRIPCION DE ANTIBIOTICOS

Ante un cuadro de sepsis deben plantearse diversas cuestiones relacionadas con la indicación de antibióticos. Las más relevantes serían las siguientes:

1. Indicación del tratamiento basada en hallazgos clínicos
2. Obtención de muestras microbiológicas
3. Definir la etiología más probable causante de la infección
4. Elección de los antibióticos
5. Dosificación. Monitorización de la eficacia y efectos secundarios
6. Confirmación del tratamiento
7. Duración del tratamiento

INDICACION DEL TRATAMIENTO BASADO EN HALLAZGOS CLINICOS

En los pacientes críticos algunos procesos no infecciosos pueden remedar la sepsis; entre ellos destacan los traumatismos graves o la pancreatitis. La rápida identificación de los pacientes sépticos y la aproximación diagnóstica del foco responsable son puntos cruciales para iniciar precoz y adecuadamente la terapéutica. Recientemente se han publicado datos de cómo mejora la supervivencia de los pacientes críticos a los que se les proporciona una resucitación precoz basada en criterios hemodinámicos.

Disponemos de diversos estudios que también han demostrado que el retraso en la administración de antibióticos se acompaña de peor evolución, por lo que la prescripción del tratamiento no puede esperar a su confirmación microbiológica y debe basarse en el diagnóstico clínico. En un estudio del grupo de Kollef, el retraso en el inicio de tratamiento adecuado de la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) de 28.6 ± 5.8 frente a 12.5 ± 4.2 horas, fue el factor independiente de mortalidad hospitalaria con mayor impacto.

Es importante remarcar que el objetivo es iniciar el tratamiento no en las primeras 24 horas, sino con la mayor rapidez posible tras la sospecha clínica, procurando evitar que procedimientos diagnósticos u otras causas, retrasen notablemente ese inicio de los antimicrobianos.

OBTENCION DE MUESTRAS MICROBIOLÓGICAS

La prescripción de antibióticos sin obtener muestras de los tejidos infectados y/o de sangre, no es justificable nunca, ni siquiera en situaciones de sepsis grave o choque séptico. Las muestras deben ser las que ofrezcan mayor seguridad (sangre, secreciones pulmonares bajas, pus de cavidades o abscesos, orina, exudados de heridas, líquido cefalorraquídeo u otras) utilizando, en los casos necesarios, métodos invasivos como broncofibroscopia, punción de cavidades, dirigidas o no por técnicas de imagen o mediante técnicas quirúrgicas. Estos procedimientos pueden requerir la colaboración de otros especialistas; cuando no sea posible su obtención, se deben sustituir por muestras de menor sensibilidad y especificidad diagnósticas, como aspiración traqueal simple, exudado abdominal procedente de drenajes, fístulas o heridas externas, o exudado orofaríngeo, nasal y/o rectal. La utilización de técnicas invasivas "ciegas" (cepillado bronquial, lavado broncoalveolar) ha demostrado ser de utilidad para el diagnóstico de las infecciones respiratorias.

Hemos señalado la necesidad de minimizar los retrasos del inicio de tratamiento secundarios a la toma de muestras. Un ejemplo claro es la meningitis aguda, en que la práctica de una tomografía axial computerizada previa a la punción lumbar puede dilatar durante horas el inicio de los antibióticos. Tras la extracción de sangre para hemocultivos, la administración de la primera dosis de antibióticos no modificará el cultivo del LCR si se obtiene 1 - 2 horas después, y sin embargo mejorará el pronóstico del paciente. Si el paciente está recibiendo antibióticos en el momento de detectarse una nueva infección o/y en los casos de mala evolución clínica, deben tomarse nuevas muestras con la máxima rapidez, sin esperar a que disminuya la acción de los antibióticos circulantes ya que es muy posible que los patógenos responsables de la infección sean resistentes a los antibióticos que se están administrando. En las situaciones clínicas de sepsis (y no exclusivamente ante la presencia de fiebre), no está justificada la retirada de los antibióticos manteniendo al paciente sin tratamiento (periodo ventana) antes de la obtención de nuevas muestras.

El aislamiento de agentes patógenos permite la identificación del agente etiológico de la infección y, en algunas situaciones clínicas (bacteriemia, neumonía), es un criterio que permite confirmar la infección (diagnóstico de certeza). Previamente, el resultado de las pruebas urgentes como tinciones o detecciones de antígenos contribuirá al diagnóstico inicial y a la elección del tratamiento empírico.

DEFINIR LA ETIOLOGIA MAS PROBABLE CAUSANTE DE LA INFECCION

Los factores que deben valorarse para definir la etiología de la sepsis incluyen el foco, lugar de adquisición de la infección, características del paciente y de la terapéutica previa que haya podido recibir. Tener claro el foco de la sepsis es uno de los puntos más importantes para delimitar qué microorganismos están implicados en la infección, ya que varían considerablemente según las distintas localizaciones. Si el origen es comunitario, el riesgo de resistencias es inferior que cuando la sepsis es nosocomial, a pesar de que en la actualidad ya no es excepcional que se aislen en la comunidad bacterias consideradas hospitalarias como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Si el paciente proviene de residencias geriátricas o centros de larga estancia, el riesgo de infección por multirresistentes se incrementa, así como si ha estado ingresado en el hospital en los últimos meses.

En las sepsis de origen nosocomial hay que diferenciar si ha sido adquirida en la UCI o en plantas de hospitalización, y tener en cuenta la ecología propia de cada área, que suele presentar variaciones importantes, sobre todo en las diferentes unidades de críticos según su localización geográfica, según los diferentes hospitales e incluso en un mismo centro. El tipo de paciente y las características físicas y funcionales de las unidades condicionan que varíen no solo las bacterias predominantes en cada UCI, sino también la sensibilidad de las mismas.

En las infecciones nosocomiales el tiempo de estancia previo a la infección es crítico, por el riesgo de colonización por bacterias hospitalarias, que se incrementa cuando los pacientes han recibido antibióticos. Respecto al paciente, la etiología se verá modificada por la edad, la patología de base (el traumatismo o las enfermedades neurológicas incrementarán las neumonías por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina o la broncoaspiración), la presencia de co-morbilidades (en respiratorios crónicos mayor riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, o *Aspergillus* spp.; *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hepatópatas), la inmunodepresión (posibles infecciones oportunistas o etiología polimicrobiana). Finalmente, la gravedad de la infección puede asociarse a patógenos inhabituales o resistentes.

En un estudio de seguimiento prospectivo de 2.000 pacientes ingresados en UCI, 655 presentaron infecciones comunitarias y/o nosocomiales; de ellos, 169 (25.8 %) recibieron tratamiento antibiótico empírico inadecuado. Entre los factores independientes de error terapéutico se encontraron: haber recibido tratamiento antibiótico previo, que la infección fuera bacteriémica, APACHE elevado y menor edad. Los agentes etiológicos que con mayor frecuencia quedaban sin cubrir fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Candida* spp.

En el estudio español de NAV previamente mencionado, los episodios que recibieron tratamiento inadecuado también correspondían en su mayoría a neumonías causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, además de *Acinetobacter baumannii*, muy prevalente en nuestro país. En general, la mayoría de los pacientes de nuestro estudio habían recibido un tratamiento empírico con antibióticos que teóricamente cubrían el espectro de estos agentes, pero éstos eran resistentes.

De hecho, la sensibilidad es menor en infecciones nosocomiales adquiridas tardíamente respecto a las infecciones más precoces, de acuerdo a datos obtenidos del estudio ENVIN; al analizar 330 NAV, comparando las adquiridas antes o después de transcurridos 7 días de ingreso en el hospital, encontramos que no solo eran más frecuentes las NAV debidas a *Pseudomonas aeruginosa* en el periodo tardío, sino que la sensibilidad a los antibióticos antipseudomónicos se reducía en todos los casos y alcanzaba significación para ciprofloxacino, ceftazidima o piperacilina-tazobactan. En estos episodios tardíos, el número de antibióticos previos era significativamente mayor (1.15 antibióticos por paciente frente a 2.9), y también de mayor espectro. Se ha informado que las sepsis nosocomiales de origen respiratorio causadas por bacilos gram negativos muestran un patrón de mayor resistencia comparadas con el foco abdominal, urinario o otros.

ELECCION DE LOS ANTIBIOTICOS

En una infección con repercusión sistémica importante es crucial escoger los antibióticos que aseguren mayor eficacia. Entre los diferentes antibióticos que cumplen con la condición de ser activos frente a los patógenos predominantes en un foco determinado, se debe elegir aquellos que son bactericidas, que se distribuyen con rapidez por los tejidos infectados (amplio volumen de distribución), que se asocian con menos complicaciones secundarias, que son

más fáciles de administrar, que no precisan de la monitorización de sus concentraciones plasmáticas y que son más económicos.

Para obtener la mayor adecuación del tratamiento empírico es recomendable utilizar protocolos de antibióticos (escritos) propios, consensuados con el resto del hospital, pero que consideren las especiales características de los pacientes críticos. En las unidades que no poseen protocolos, suelen darse mayores niveles de resistencia en las bacterias que predominan en su nicho ecológico; en el estudio de infecciones adquiridas en UCI producidas por *Acinetobacter baumannii* realizado en 1996 a partir del estudio ENVIN, analizando características físicas y funcionales de las unidades, la falta de protocolos escritos fue uno de los factores asociados a las tasas más elevadas de infección por esta bacteria.

Los protocolos deben tener en cuenta la ecología de cada unidad. Cuando se aconseja la elección de pautas antibióticas de amplia cobertura en el tratamiento empírico de la sepsis, no significa que deban cubrirse todos los microorganismos posibles, sino los probables en cada caso. No debe administrarse cobertura por ejemplo para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, enterococo resistente a glicopéptidos o *Acinetobacter baumannii* si no forman parte de la flora habitual de nuestro medio y el paciente no tiene factores de riesgo para ellos. Las pautas deben ser revisadas periódicamente para ajustar las variaciones que se producen a lo largo del tiempo tanto en la comunidad como en el hospital. En las unidades especialmente, coincidiendo con brotes epidémicos los cambios pueden ser bruscos y se requiere una respuesta inmediata de ajuste a la nueva situación.

En pacientes con antibióticos previos se escogerán pautas que amplíen el espectro y que actúen sobre patógenos seleccionados o que han desarrollado resistencia, siendo recomendable el cambio de familia antibiótica.

La utilización de monoterapia o terapia combinada es un punto en discusión. Tal como se ha señalado en capítulos previos, la terapia combinada en teoría, además de ampliar el espectro en especial con patógenos posiblemente resistentes, reduciría el desarrollo de resistencias y mejoraría la evolución de la infección en las asociaciones con sinergismo; las desventajas serían el riesgo de más efectos adversos, interacciones y un incremento del coste. Sin embargo, hay resultados contradictorios que no permiten apoyar sin discusión la combinación antibiótica, probablemente porque incluyen poblaciones heterogéneas, con distintos tipos de infecciones y variabilidad en los criterios

diagnósticos. Por ejemplo, tal como muestra un reciente metaanálisis, la asociación de betalactámico y aminoglucósido en el tratamiento de la sepsis no presentaba mayor eficacia terapéutica incluso en las infecciones por bacilos gram negativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*, y sí más efectos adversos.

En el estudio español de NAV, la monoterapia tenía peores resultados que la terapia combinada. Por el contrario, acaba de publicarse un estudio multicéntrico que analizaba el impacto de la biterapia frente a la monoterapia en la neumonía neumocócica bacteriémica, en el que aunque globalmente no hubo diferencia en la mortalidad a los 14 días, cuando se estudiaron únicamente los 94 pacientes considerados críticos, la mortalidad se redujo del 55.5 % al 23.4 % ($p = 0.00015$). La tendencia más aceptada es utilizar combinación en pacientes inmunodeficientes, cuando el inóculo bacteriano es importante, en el tratamiento de bacterias con sensibilidad disminuida y en infecciones con localizaciones de difícil acceso para los antibióticos, como endocarditis u osteomielitis.

El tratamiento de las infecciones en UCI es como corresponde, mayoritariamente empírico (excluidas las profilaxis, el 75.5 % de los antibióticos, utilizados en un estudio en el año 2003, fueron empíricos), lo que con frecuencia genera la mayor utilización de una única clase de antibióticos.

Muchos autores han sugerido que la rotación antibiótica puede contribuir a disminuir o retardar el desarrollo de resistencias. Disponemos de varios estudios que apoyarían esta estrategia que consiste en utilizar en el tratamiento empírico dos o más clases de antibióticos que se alternan durante periodos que suelen abarcar varios meses. No obstante, los modelos matemáticos cuestionan la utilidad de la terapia rotacional, y en general los trabajos publicados usan controles históricos, incluyen simultáneamente otras medidas de control de la infección, lo que dificulta la valoración del efecto de la rotación, por lo que antes de recomendar tal estrategia en el tratamiento empírico deberemos esperar el resultado de estudios bien diseñados.

DOSIFICACION. MONITORIZACION DE LA EFICACIA Y EFECTOS SECUNDARIOS

Los antibióticos elegidos deben iniciarse a las dosis máximas recomendadas para cada infección (que se asocian con concentraciones plasmáticas óptimas), y continuarse con dosis adaptadas a la función renal y/o función hepática del paciente. En todos los casos se debe emplear la vía endovenosa, para asegurar, lo antes posible, una elevada concentración plasmática y tisular.

La utilización de dosis bajas o subclínicas se ha relacionado no solo con fracaso terapéutico, sino también con selección de flora multirresistente. Para antibióticos tiempo-dependientes, principalmente β -lactámicos, y en menor grado glucopéptidos, el intervalo de tiempo en el que las concentraciones plasmáticas superan la CIM (según modelos animales al menos el 50 % del tiempo entre dosis) asegura el máximo grado de erradicación bacteriana, por lo que se recomienda la utilización de intervalos de administración cortos e incluso la perfusión continua.

Si se utilizan antibióticos concentración-dependientes como aminoglucósidos o quinolonas, la mejor respuesta se obtiene cuando la concentración es al menos 10 veces superior a la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno responsable en el lugar de la infección. Otro indicador farmacodinámico propuesto para estos antibióticos como predictor de una buena eficacia terapéutica, es el cociente del área bajo la curva (AUC) y la CIM (ratio AUC/CIM).

Una dificultad para aplicar la terapéutica es que las dosis usadas en los pacientes críticos se basan en datos farmacocinéticos obtenidos, bien de individuos sanos, bien de pacientes menos graves. La disponibilidad de los antibióticos en los pacientes graves depende de variaciones en la permeabilidad vascular, volumen intravascular, composición y distribución de las proteínas plasmáticas, de la disfunción de órganos y de la politerapia. Cuando se han monitorizado los niveles plasmáticos en pacientes ingresados en UCI se comprueba que en muchas ocasiones los niveles no son los esperados. Sabemos que para vancomicina existe una amplia variabilidad tanto en el aclaramiento como en la distribución del fármaco, y es bien conocido el estrecho margen terapéutico de los aminoglucósidos. Pero también los betalactámicos administrados a dosis estándar muestran una variabilidad importante en las concentraciones plasmáticas, que por otra parte con frecuencia son inferiores a las requeridas. Por todo ello y para optimizar los resultados, debería trabajarse para que en las infecciones graves se pudieran monitorizar de forma rutinaria los niveles de antibióticos.

Además de controlar la respuesta a la infección debe vigilarse la posible aparición de efectos adversos, generalmente también en relación con concentraciones elevadas o duraciones excesivas. La posibilidad de efectos secundarios se incrementa en los pacientes con disfunción de órganos que interfieren el metabolismo y eliminación de los antibióticos. Entre los efectos adversos a controlar se incluye la selección de patógenos resistentes que

pueden causar un nuevo episodio de infección en el mismo paciente o transmitirse a los otros ingresados.

CONFIRMACION DEL TRATAMIENTO

Tan importante como el inicio precoz de tratamiento antibiótico en la sepsis es confirmar que éste es necesario y adecuado. Si los pacientes no tienen realmente una infección, la administración de antibióticos no solo no es beneficiosa, sino que puede empeorar su evolución, como apunta el estudio de Singh y colaboradores. en pacientes críticos con infiltrados pulmonares en los que se comparan 3 días de tratamiento con quinolonas y un tratamiento estándar de duración entre 10 y 21 días. En estos pacientes de baja gravedad, en los que tanto la clínica como los resultados de los cultivos practicados llevan a reconsiderar la posibilidad de la infección, se debe suspender el tratamiento. En pacientes con sepsis pero en los que tras instaurar tratamiento la evolución es correcta y los resultados de microbiología identifican la etiología, se mantendrá el tratamiento inicial hasta que lleguen los datos de sensibilidad, momento en que debe reajustarse el tratamiento, prescribiendo los agentes de espectro más reducido.

Si los pacientes presentan nuevos signos de infección o empeoran, debe repetirse la toma de muestras para cultivo y aumentar el escalón terapéutico. En caso de que la etiología y el antibiograma indiquen que el tratamiento es adecuado pero la evolución es desfavorable (siempre que se haya drenado el foco de sepsis, si estaba indicado), se impone la revisión de la pauta antibiótica, comprobando que la dosificación y los intervalos son correctos, que no existen interacciones medicamentosas que disminuyan la eficacia, así como que se trata de antibióticos que alcanzan sin problemas el lugar de la infección.

DURACION DEL TRATAMIENTO

La duración es frecuentemente empírica, debida a la falta de datos fiables de curación en los pacientes críticos. Está condicionada por el tipo de infección y la evolución del paciente y menos por los controles microbiológicos. En principio, la duración debe ser la suficiente para que desaparezcan los signos y síntomas clínicos más importantes de la infección y retirarse a las 48-72 horas de su control. En la NAV, la resolución de los síntomas se produce durante los 6 primeros días de tratamiento, mientras que la colonización endotraqueal por bacilos gramnegativos persiste independientemente de la sensibilidad a los antibióticos.

Existen diversas recomendaciones de expertos y sociedades científicas sobre la duración del tratamiento antibiótico que varían en función de la localización y del agente etiológico. Sin embargo, los estudios en que se han basado dichas recomendaciones son escasos y de nuevo, aún son menos los realizados en pacientes críticos. Una mayor duración tiene como principal inconveniente la posible selección de bacterias resistentes, tanto por facilitar la presencia de cepas resistentes de forma natural como por la selección de bacterias resistentes mediante mutación cromosómica en una población previamente sensible. Aumentan también los riesgos de efectos adversos y los costes.

El mayor riesgo de un tratamiento corto es el fallo terapéutico o la recaída, es decir la reaparición de los signos de infección con aislamiento del mismo patógeno, con resistencia adquirida o no. El reciente ensayo francés del tratamiento de la NAV comparando 8 y 15 días de tratamiento, en 401 pacientes con NAV microbiológicamente documentada, no mostró diferencias en la mortalidad (18.8 y 17.2 %), ni en la recurrencia de la infección (28.9 y 26%), y sí mayor número de días sin antibióticos en la pauta corta.

Al analizar el pronóstico según microorganismos, los bacilos gram negativos no fermentadores como la *Pseudomonas aeruginosa* tuvieron mayor tasa de recurrencia (40.6 % frente a 25.4 %) en los tratamientos de 8 días. Estudios como éste en otros focos infecciosos, nos ayudarán a delimitar la duración óptima en pacientes críticos con sepsis, y probablemente permitirán acortar la duración de las pautas utilizadas hasta ahora, lo que redundará en una reducción de efectos adversos y costes y sobre todo, en menor impacto sobre las resistencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Álvarez LF, Palomar M. Decálogo de la utilización de antibióticos. *Med Intensiva*. 2000; 24:69-77.
2. Álvarez LF, Palomar M, Grau S. Management of antimicrobial use in the Intensive Care Unit. *Drugs*. 2001; 763-75.
3. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, *et al*. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with Pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:440-4.

4. Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 13285-90.
5. Bodi M, Ardanuy C, Olona M, Castander D, Díaz E, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia: the Tarragona strategy. *Clin Microbiol Infect*. 2001; 7: 32-33.
6. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, *et al*. Pneuma Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 290: 2588-9.
7. Dennesen PJ, Van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:1371-5.
8. Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero A, Jiménez FJ, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*. 2003; 31:2742-51.
9. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery B, *et al*. Rotation and restricted use of antibiotics in a Medical Intensive Care Unit. Impact on the incidence of ventilator-associated Pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 162:837-43.
10. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002; 122:262-8.
11. Namias N, Samiian L, Nino D, Shirazi E, O'Neill K, Kett DH, *et al*. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma*. 2000; 49:638-45.
12. Palomar M, Álvarez LF, de la Cal MA, Insausti J, Olaechea P. ENVIN-UCI Spanish Study Group. Time of onset of ventilator associated pneumonia. Implications for antibiotic therapy. 1186. 40 th ICCAC. Toronto September 2000.
13. Palomar M, Álvarez LF, Insausti J, Olaechea P, Cerdá E. Grupo ENVIN. Resistance in ICU acquired infections: Does the focus matter? Abstract. *Intensive Care Med*. 2003; 29(1):133.
14. Palomar M, Alvarez LF, Martínez PA, Bermejo B, Robles M, Castander D, *et al*. Grupo de Estudio de la NAV. Impacto de las características del tratamiento antibiótico en la neumonía asociada a ventilación. *Med Intensiva*. 2004; 28(1):56-9.
15. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immuno-

- competent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004; 328:668.
16. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Evans HL, Pruett TL, Sawyer RG. Impact of antibiotic-resistant Gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2003; 31:1035-41.
 17. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, *et al*. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345:1368-77.
 18. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Is J Respir Crit Care Med*. 2000; 162:505-11.
 19. Singh N, Yu VL. Rational empiric antibiotic prescription in the ICU. *Chest*. 2000; 117:1496-9.
 20. Toltzis P, Dul MJ, Hoyer C, Salvator A, Walsh M, Zetts L, *et al*. The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic-resistant bacilli in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2002; 110:707-11.
 21. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest*. 2003; 123:1615-24.