

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de terapia antimicrobiana empírica y adaptación a antibiograma en una clínica de tercer nivel de Tunja

Assessment of empirical antimicrobial therapy and adjustment according to antibiogram in a third-level hospital in Tunja / Avaliação de terapia antimicrobiana empírica e adaptação a antibiograma numa clínica de terceiro nível de Tunja

Fecha de recibido:

13/11/2013

Fecha de aprobación:

30/07/2014

Efraín Riveros-Pérez¹, Fred Manrique-Abril², Juan Manuel Ospina Díaz³

RESUMEN

Objetivo: determinar la frecuencia de tratamiento antibiótico empírico adecuado y apropiado en una unidad de cuidado intensivo en Colombia.

Metodología: estudio observacional analítico. Se recogió información de los registros clínicos y microbiológicos de la unidad de cuidado intensivo (UCI) de la Clínica de Tunja. Se analizaron los regímenes antibióticos empíricos, los antibiogramas y el porcentaje de adaptación a los resultados de los cultivos. Se determinó el porcentaje de terapia empírica apropiada y adecuada de acuerdo con los cultivos y sus antibiogramas.

Resultados: se estudiaron 198 casos de infección en UCI entre julio de 2008 y septiembre de 2011. El 75% de las infecciones se documentó por medios microbiológicos, correspondientes a 148 pacientes con 165 microorganismos. En 94 de los 148 pacientes con infección documentada por cultivos, el tratamiento empírico fue apropiado (64%). En los casos de infección no documentada por cultivos, la terapia empírica fue adecuada en 36 de los 50 pacientes (72%). En 128 (65%) de los casos se cambió el tratamiento empírico. El tratamiento empírico fue apropiado en 100% de los casos que recibió el régimen imipenem, piperacilina/tazobactam y amikacina, comparado con el 68% cuando se utilizó imipenem/amikacina ($p < 0.001$) y 29% cuando se empleó sólo imipenem ($p < 0.001$).

Conclusiones: el porcentaje de terapia empírica adecuada y apropiada fue baja (65.6%) y aumenta con la combinación de tres antimicrobianos, en poblaciones con alta probabilidad de infecciones por gérmenes multirresistentes.

Palabras clave: infección hospitalaria; cuidados intensivos; antibacterianos; resistencia a medicamentos.

ABSTRACT

Objective: To determine the adequate frequency of empirical antibiotic treatment in an intensive care unit in Colombia.

Methodology: Observational, analytic study. Data was collected from the clinical and microbiological history of the intensive care unit (ICU) at Clinica de Tunja. Data was collected from the empirical antibiotic regimen, antibiograms, and percentage of adjustment according to culture results. The percentage of adequate empirical therapy was determined based on the cultures and antibiograms.

1. MD. Especialista en Anestesiología y Cuidado Crítico. Unidad de Cuidado Intensivo, Clínica de los Andes de Tunja - Boyacá. Grupo de Investigación Oxigenar. Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.
2. Rn. PhD. Salud Pública. Profesor Titular Universidad Nacional de Colombia. Profesor Asociado Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Grupo de Investigación en salud Pública GISP-UPTC. Tunja, Colombia.
3. MD. MSc. Epidemiología. Profesor Titular. Escuela de Medicina Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Grupo de Investigación en salud Pública GISP-UPTC. Tunja, Colombia.

Dirección de correspondencia: Juan Manuel Ospina-Díaz. Correo electrónico: juan.ospina@uptc.edu.co

Results: We studied 198 cases of infection in ICU between July 2008 and September 2011. Seventy-five percent of infections was documented by microbiological media, which corresponds to 148 patients with 165 microorganisms. In 94 of 148 patients with infection documented by cultures, empirical treatment was adequate (64%). In cases of infection not documented by cultures, empirical therapy was adequate in 36 of 50 patients (72%). In 128 (65%) of cases, empirical treatment was changed. Empirical treatment was adequate in 100% of cases that received imipenem, piperacillin/tazobactam and amikacin, compared to 68% when imipenem/amikacin was used ($p < 0.001$) and 29% when only imipenem was used ($p < 0.001$).

Conclusions: The percentage of adequate empirical therapy was low (65.6%) and increased with the combination of three antimicrobials in populations with high probability of infection by multi-resistant germs.

Keywords: cross infection; intensive care; anti-bacterial agents; drug resistance.

RESUMO

Objetivo: determinar a frequência de tratamento antibiótico empírico adequado e apropriado numa unidade de cuidado intensivo na Colômbia.

Metodologia: estudo observacional analítico. Se recorreu informação dos registros clínicos e microbiológicos da unidade de cuidado intensivo (UCI) da Clínica de Tunja. Se analisaram os regímenes antibióticos empíricos, os antibiogramas e a porcentagem de adaptação aos resultados dos cultivos. Se determinou a porcentagem de terapia empírica apropriada e adequada de acordo com os cultivos e seus antibiogramas.

Resultados: se estudaram 198 casos de infecção em UCI entre julho de 2008 e setembro de 2011. 75% das infecções se documentou por meios microbiológicos, correspondentes a 148 pacientes com 165 microrganismos. Em 94 dos 148 pacientes com infecção documentada por cultivos, o tratamento empírico foi apropriado (64%). Nos casos de infecção não documentada por cultivos, a terapia empírica foi adequada em 36 dos 50 pacientes (72%). Em 128 (65%) dos casos se cambiou o tratamento empírico. O tratamento empírico foi apropriado em 100% dos casos que recebeu o régimen imipenem, piperacilina/tazobactam e amikacina, comparado com 68% quando se utilizou imipenem/amikacina ($p < 0.001$) e 29% quando se empregou só imipenem ($p < 0.001$).

Conclusões: a porcentagem de terapia empírica adequada e apropriada foi baixa (65.6%) e aumenta com a combinação de três antimicrobianos, em populações com alta probabilidade de infecções por germes multirresistentes.

Palavras chave: infecção hospitalar; terapia intensiva; antibacterianos; resistência a medicamentos.

INTRODUCCIÓN

El control de la infección nosocomial se ha convertido en uno de los pilares de los planes de mejoramiento continuo en las unidades de cuidado intensivo (UCI) de Colombia y del mundo^{1,2}. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de las instituciones y del personal de salud³⁻⁸, las infecciones nosocomiales asociadas con el ingreso a la UCI constituyen la primera causa de muerte en países en desarrollo, vinculadas al hecho de que la severidad de las enfermedades subyacentes implican una mayor

frecuencia de intervenciones invasivas, así como el empleo más frecuente de antibióticos de amplio espectro⁹.

El manejo oportuno de las infecciones intrahospitalarias tiene impacto sobre los días de estancia y sobre los costos de la atención. Infortunadamente, porque la mayoría de las infecciones en cuidado intensivo no permiten esperar por los resultados de los cultivos microbiológicos¹⁰⁻¹³, el médico debe iniciar tratamiento empírico a sabiendas del riesgo de que se presente resistencia bacteriana¹⁴, sobre todo, por la urgencia que imponen los cuadros agudos.

Para alcanzar la meta de administrar el tratamiento antimicrobiano adecuado y evitar el empleo innecesario de antibióticos, las estrategias se agrupan en dos aproximaciones. La primera es guiar el inicio del tratamiento de acuerdo con la flora local¹⁵⁻²². Esta estrategia es racional, pero no se ha demostrado su costo-efectividad. Sin embargo, los cultivos de vigilancia aún son útiles para guiar el tratamiento empírico en infecciones que no causen compromiso sistémico del paciente, en cuyo caso es útil la segunda estrategia, que consiste en el “desescalamiento” de la terapia²³⁻²⁵. Con esta aproximación, se inicia tratamiento empírico para gérmenes multirresistentes, como estafilococo aureus meticilino resistente (MRSA), Enterobacteriaceae, bacilos gram negativos no fermentadores y bacterias productoras de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE), para, posteriormente, limitar el espectro según el resultado de los cultivos. Este último enfoque ha demostrado efectividad y seguridad y ha limitado la aparición de resistencia bacteriana²⁶⁻²⁹.

El problema que se plantea se refiere tanto a la coincidencia entre los regímenes antibióticos empíricos y los resultados de sensibilidad en pacientes de UCI, como al grado de adaptación de las órdenes médicas al antibiograma cuando no hay coincidencia. Encontrar mecanismos de solución a este problema, a partir de los estudios analíticos, permitiría disminuir las tasas de resistencia bacteriana y aumentar la efectividad del tratamiento en pacientes individuales.

El presente estudio se propuso evaluar los patrones de manejo antibiótico en pacientes críticamente enfermos con infección nosocomial admitidos a la UCI de una clínica privada en Tunja y determinar el porcentaje de tratamiento empírico apropiado y adecuado y la frecuencia con la que el tratamiento se cambió de acuerdo con el resultado del cultivo bacteriológico.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Se condujo un estudio observacional retrospectivo en la UCI de una clínica privada de Tunja en el período comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2011. El estudio fue aprobado por el Comité de ética de la clínica y por el Comité de ética de la Universidad de Boyacá.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados en la UCI, que otorgaron consentimiento informado y que tuvieran infección nosocomial documentada (ver definiciones).

Definiciones

Se consideró una infección como intrahospitalaria o adquirida en UCI, si aparecía después de 48 horas del ingreso a la clínica o a la UCI, respectivamente. Las infecciones bacterianas graves se definieron de acuerdo con *the international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance*³⁰. La neumonía asociada con ventilador se diagnosticó cuando se presentaba después de 48 horas de haber iniciado la ventilación mecánica y no había evidencia de que se estaba incubando previamente. Para este estudio, las infecciones originadas en fuentes extra pulmonar y extra abdominal fueron clasificadas como septicemias secundarias.

La Organización Mundial de la Salud ha definido el uso apropiado de los antimicrobianos como “*el uso eficaz en relación con el costo de los antimicrobianos con el cual se obtiene el máximo efecto clínico-terapéutico y simultáneamente se minimiza la toxicidad del medicamento y el desarrollo de resistencia microbiana*”³¹.

En consideración a que el presente estudio tiene un objetivo epidemiológico enfocado en el tratamiento empírico, quisimos incluir las infecciones sin confirmación microbiológica pero con sepsis evidente. Por esta razón, hicimos la diferenciación entre tratamiento empírico apropiado y adecuado. El término apropiado se emplea para caracterizar las infecciones confirmadas desde el punto de vista microbiológico, que concuerda con la sensibilidad manifiesta en el antibiograma y respuesta clínica al antimicrobiano administrado. El adjetivo adecuado se refiere a la resolución de sepsis clínica en el término de cinco días después de iniciado el manejo farmacológico. Estos términos fueron adoptados para diferenciar sensibilidad in-vitro de respuesta clínica. Se define multi-resistencia como la aparición de resistencia a dos o más grupos de antibióticos por encima del perfil natural de resistencia³⁰.

La gravedad de la enfermedad se definió por medio de la escala SAPS 3 (Simplified Acute Physiology Score 3)³². Se registraron las siguientes condiciones co-mórbidas: enfermedad respiratoria (obstructiva, restrictiva o vascular que lleva a limitación del ejercicio), enfermedad cardíaca (clase funcional IV), diabetes mellitus, enfermedad hepática (cirrosis, hipertensión portal o historia de falla o encefalopatía hepática), enfermedad renal (insuficiencia renal crónica), enfermedad neurológica (alteración de estado de conciencia o confusión), neoplasia y neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos menor de 1 500 células/mm³).

La Unidad de Cuidado Intensivo de la Clínica privada de tercer nivel de Tunja sigue una guía propia de manejo de infecciones. En el capítulo de tratamiento de paciente con respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso, con probabilidad pre-prueba estimada por algoritmos

superior al 75%, y en el contexto de inestabilidad hemodinámica o mortalidad esperada superior al 70% por índice de SAPS3, se contempla el inicio de tratamiento tri-conjugado. El tratamiento empírico incluye medicamentos con espectro para bacterias Gram-negativas como *P. Aeruginosa*, Gram-positivas como *S. aureus* meticilino-resistente y *C. albicans*.

Para evaluar la relación entre el tratamiento empírico escogido y las tasas de terapia adecuada y apropiada, los esquemas antimicrobianos se agruparon de acuerdo con su espectro. Exposición previa a antibiótico se definió como la administración de antimicrobianos en el mes anterior al episodio infeccioso actual. Hospitalización previa se definió como admisión hospitalaria en los cuatro meses anteriores a la actual estancia de UCI.

Recolección de datos

Se recogió información de los registros clínicos y microbiológicos de la unidad de cuidado intensivo (UCI) de la Clínica de manera retrospectiva. Se analizaron los regímenes antibióticos empíricos, los antibiogramas y la tasa de adaptación a los resultados de los cultivos. Se determinó la tasa de terapia empírica apropiada y adecuada de acuerdo con los cultivos y sus antibiogramas.

Análisis estadístico

Las comparaciones de variables continuas entre grupos se llevaron a cabo mediante las pruebas de Mann-Whitney y las cualitativas binarias con prueba de Fisher, o chi cuadrado según el caso. Las variables asociadas en forma independiente con la terapia empírica adecuada o apropiada, se evaluaron con análisis de regresión logística. Las variables que se tuvieron en cuenta en la regresión logística fueron: edad, puntaje SAPS 3, comorbilidades, hospitalización antes de la admisión a UCI, exposición previa a antibióticos y esquemas antibióticos empíricos. Los resultados del análisis de regresión se reportan como razón de momios (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

RESULTADOS

Variables demográficas

Durante el periodo de estudio (julio 2008 a septiembre de 2011), se incluyeron 209 pacientes. Por tener registros incompletos, se excluyeron 11 y se dejó una base de datos definitiva de 198 casos. Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas. Los datos se presentan en frecuencias (n) y porcentajes, a menos que se indique algo diferente.

Característica	n (%)
Sexo (femenino)	112 (57)
Edad (años) mediana (RIC)	62 (53-72)
Puntaje SAPS 3 mediana (RIC)	71 (55-80)
Comorbilidades	151 (76.2)
Enfermedad respiratoria	68 (34)
Enfermedad cardiaca	61 (31)
Enfermedad neurológica	21 (11)
Diabetes mellitus	41 (21)
Enfermedad hepática	12 (6)
Enfermedad renal	31 (16)
Neoplasia	27 (14)
Neutropenia	2 (1)
Tratamiento con esteroides	21 (11)
Hospitalización previa	47 (23.7)
Procedencia de piso distinto a UCI	91 (46)
Uso previo de antibióticos	33 (17)
Infección adquirida en UCI	131 (66)
Estancia en UCI previa a infección (días) mediana (RIC)	3.6 (0-5)

RIC= rango intercuartil; SAPS 3= Simplified Acute Physiology Score 3.

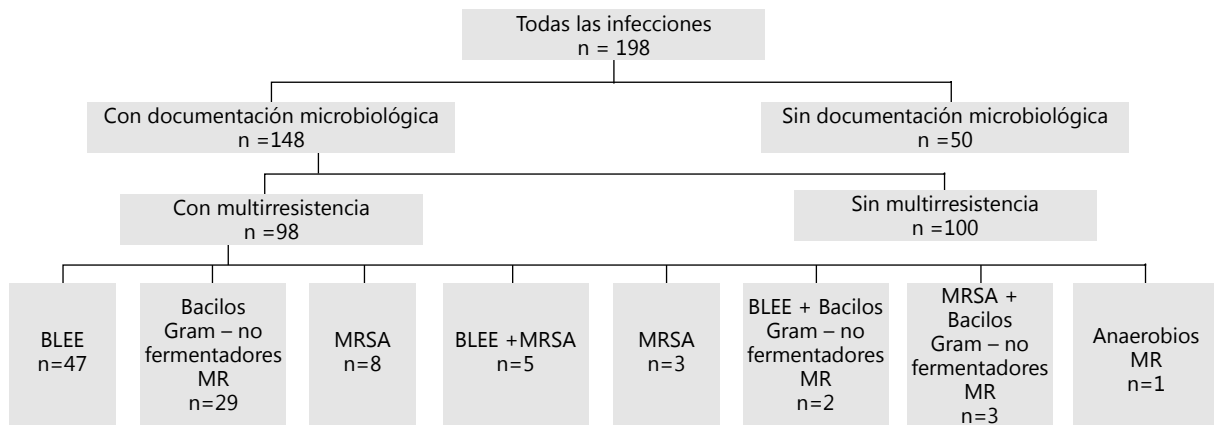
Los focos primarios de infección fueron pulmonar (n =139, de los cuales 43 se asociaron con el ventilador), infección intra-abdominal (n=17), y de otros focos (n=42, de los cuales nueve no tuvieron foco determinado, nueve fueron asociadas con catéter y 24 fueron de foco distinto a pulmón y abdomen). 131 infecciones se adquirieron en la UCI (66%), mientras que 75% de las infecciones se documentaron por medios microbiológicos, correspondientes a 148 pacientes con 165 microorganismos (Figura 1).

Las bacterias predominantes fueron las gramnegativas (n =129, 78.1%), con predominio de *Pseudomona aeruginosa* (n =30), *Escheriia coli* (n =26), *Enterobacter aerogenes* (n =20), *Klebsiella pneumoniae* (n =13) y *Klebsiella oxytoca* (n =11). Entre los 34 gram positivos, los más frecuentes fueron *S. aureus* (n =9), *Streptococcus pneumoniae* (n =5) y *Enterococo* (n =4). Se aislaron dos hongos en los cultivos. En 98 de los 198 casos hubo multirresistencia.

Adaptación del tratamiento según los cultivos

La Tabla 2 muestra los regímenes antibióticos de los cultivos tomados en la población de pacientes estudiados.

Figura 1. Registro de 198 infecciones clasificadas por documentación microbiológica y multirresistencia.



BLEE, betalactamasa de espectro extendido; MRSA, *Estafilococo aureus* metilino-resistente; MRSE, *Estafilococo epidermidis* metilino-resistente.

Tabla 2. Regímenes antibióticos empíricos por espectro.

Espectro	Régimen	n
<i>Enterobacteriaceae</i> productora de BLEE + <i>P. Aeruginosa</i> + MRSA	IMI + VAN	20
	IMI + VAN + AMI	4
<i>Enterobacteriaceae</i> productora de BLEE + <i>P. Aeruginosa</i>	IMI	2
	IMI + AMI	6
<i>P. Aeruginosa</i> + MRSA	IMI + CIPRO + AMI	8
	IMI + PIP/TAZO + AMI	8
	PIP/TAZO + VAN	28
<i>P. Aeruginosa</i>	CEP + VAN	8
	IMI + VAN	10
	PIP/TAZO + AMI	20
	PIP/TAZO + CIPRO	12
	CEP + CIPRO	5
	CEP + AMI	2
	IMI + AMI	2
MRSA	MER + CIPRO	1
Patógenos no resistentes	VAN	23
	AMP/SULB	22
	CEFTX + CLATR	12
No terapia empírica	PIP/TAZO	4
		1

BLEE, betalactamasa de espectro extendido; MRSA, *Estafilococo aureus* metilino-resistente; IMI, imipenem; MER, meropenem; VAN, vancomicina; AMI, aminoglicósido; CIPRO, ciprofloxacina; CEP, cefepime; AMP/SULB, ampicilina/sulbactam; CLATR, claritromicina; CEFTX, ceftriaxona.

La presencia de multirresistencia disminuyó significativamente la probabilidad de tener un tratamiento empírico adecuado: 83.4% vs. 31% en los casos sin multirresistencia. En 94 de los 148 pacientes con infección documentada por cultivos, el tratamiento empírico fue apropiado (64%). En los casos de infección no documentada por cultivos, la terapia empírica fue adecuada en 36 de los 50 pacientes (72%). En 128 pacientes (65%) de los casos se cambió el tratamiento empírico: 60 casos para mejorar respuesta clínica y 68 casos de acuerdo con los resultados de los cultivos (adaptación).

Antimicrobiano empírico y porcentaje de tratamiento apropiado y adecuado

En 19 casos se documentó *Estafilococo* metilino-resistente (5 MRSE y 14 MRSA). Se administró vancomicina en 70 casos de manera empírica, pero sólo en 18, un germen metilino-resistente era responsable de la infección. El porcentaje de tratamiento inapropiado fue del 74%.

Con respecto a las enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido, el tratamiento empírico fue apropiado en 100% de los casos que recibió el régimen imipenem, piperacilina/tazobactam y amikacina, comparado con el 68% cuando se utilizó imipenem/amikacina ($p < 0.001$) y 29% cuando se empleó sólo imipenem ($p < 0.001$). En un análisis logístico multivariado, los únicos dos factores asociados de manera independiente con un tratamiento empírico adecuado o apropiado, fueron el empleo de un triconjugado (imipenem, piperacilina/

tazobactam y amikacina) (OR 19.7, IC 95% 5.2-42.7), y la presencia de gérmenes multirresistentes (OR 0.06, IC 95% 0.02-0.1).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se documentó que el tratamiento empírico fue apropiado o adecuado en el 65.6% de los casos. La mayoría de las infecciones se ocasionaron por gérmenes multirresistentes, especialmente enterobacterias y *P. aeruginosa*, por lo que el manejo con triconjugado (Imipenem + piperacilina/tazobactam + amikacina), aumenta significativamente la probabilidad de acertar en el cubrimiento antimicrobiano.

El hallazgo de terapia empírica inapropiada en un amplio porcentaje de las infecciones en UCI, se puede deber a la alta prevalencia de infecciones por gérmenes multirresistentes, lo que ha sido demostrado también por otros autores^{33,34}. La probabilidad de encontrar gérmenes multirresistentes es previsible si hay factores de riesgo como uso previo de antibiótico en UCI, estancia en la unidad por más de siete días y ventilación mecánica^{20,35}. Sin embargo, en esta cohorte no se demuestran estas asociaciones.

Los resultados del trabajo se complementan con los de los estudios de Capp³⁶ y Lundberg³⁷. Por una parte, es clara la evidencia del inicio temprano de antibióticos, incluso en el servicio de urgencias³⁸, y, por otra, es baja la tasa de tratamiento apropiado. El punto medio que concilia los dos tipos de hallazgos es el inicio de esquemas combinados de antibióticos en lugar de medicamentos aislados.

Este estudio tiene limitaciones como la ausencia de variables de desenlace clínicamente relevantes, puesto que se hizo énfasis en evaluar susceptibilidad de germen y tratamiento antibiótico empírico. Sin embargo, ha sido

ampliamente aceptada la asociación entre tratamiento antibiótico inadecuado o inapropiado y evolución clínica desfavorable y, de hecho, se considera un indicador de calidad^{39,40}. Un diseño experimental tipo ensayo clínico controlado daría resultados más concluyentes.

En conclusión, este estudio es un ejercicio de la vida real en una UCI colombiana y permite afrontar la realidad de una tasa de acierto en el tratamiento antibiótico empírico comparado contra cultivos, relativamente baja, lo que hace replantear la aproximación inicial a la infección en los pacientes críticamente enfermos. De otra parte, se evidenció que la tasa de acierto en la terapia empírica aumenta con la combinación de tres antimicrobianos, en este caso, imipenem, piperacilina/tazobactam y amikacina, en poblaciones con alta probabilidad de presentar infecciones por gérmenes multirresistentes.

AGRADECIMIENTOS

A las directivas y personal científico de la Clínica de los Andes que facilitaron el acceso a la información necesaria para el presente proyecto.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan no tener conflicto de interés.

FINANCIACION DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio se financió en su totalidad con recursos del Grupo de Investigación en Salud Pública (GISP-UPTC), adscrito a la Escuela de Medicina de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.

REFERENCIAS

1. Durán J, Rodríguez LC, Alcalá-Cerra G. Mortalidad e infecciones nosocomiales en dos unidades de cuidados intensivos de la ciudad de Barranquilla (Colombia). *Salud Uninorte*. 2008; 24(1):74-86.
2. Blot S. Limiting the attributable mortality of nosocomial infection and multidrug resistance in intensive care units. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14(1):5-13.
3. Masterton RG, Mifsud AJ, Rao GG. Review of hospital isolation and infection control precautions. *J Hosp Infect*. 2003; 54(3):171-173.
4. Labeau S, Vandijck D, Rello J, Adam S, Rosa A, Wenisch C, *et al*. Evidence-based guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia: results of a knowledge test among European intensive care nurses. *J Hosp Infect*. 2008; 70(2):180-185.
5. Berwick DM, Calkins DR, McCannon CJ, Hackbarth AD. The 100,000 lives campaign: setting a goal and a deadline for improving health care quality. *JAMA*. 2006; 295(3):324-327.
6. Lorente L, Blot S, Rello J. Evidence on measures for the prevention of ventilator associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2007; 30:1193-1207.

7. Labeau SO, Vandijck DM, Rello J, Adam S, Rosa A, Wenisch C, *et al.* Centers for Disease Control and Prevention guidelines for preventing central venous catheter-related infection: results of a knowledge test among 3405 European intensive care nurses. *Crit Care Med.* 2009; 37(1):320–323.
8. Yokoe DS, Classen D. Improving patient safety through infection control: A new health care imperative. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29 (Suppl 1): S3–11.
9. Chíncha O, Cornelio E, Valverde V, Acevedo M. Infecciones intrahospitalarias asociadas a dispositivos invasivos en unidades de cuidados intensivos de un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2013; 30(4): 616–620.
10. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immune modulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003; 115(7):529–535.
11. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000; 118:146–155.
12. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999; 115:462–174.
13. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, *et al.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34(6):1589–1596.
14. Masterton R, Drusano G, Paterson DL, Park G. Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections—the clinical challenges. *J Hosp Infect.* 2003; 55 (Suppl1): 1–12.
15. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, Claeys G, Verschraegen G, Vandewoude K, *et al.* Outcome in bacteremia associated with nosocomial pneumonia and the impact of pathogen prediction by tracheal surveillance cultures. *Intensive Care Med.* 2006; 32(11):1773–1781.
16. Jung B, Sebbane M, Chanques G, Courouble P, Verzilli D, Perrigault PF, *et al.* Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2009; 35(1):101–107.
17. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, Decruyenaere J, Vandijck D, Claeys G, *et al.* Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2008; 34(4):675–82.
18. Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, Decruyenaere J, de Waele J, Hoste E, *et al.* Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26(6):575–579.
19. Papadomichelakis E, Kontopidou F, Antoniadou A, Poulakou G, Koratzanis E, Kopterides P, *et al.* Screening for resistant Gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. *Intensive Care Med.* 2008; 34(12):2169–2175.
20. Depuydt PO, Blot SI, Benoit DD, Claeys GW, Verschraegen GL, Vandewoude KH, *et al.* Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006; 34(3):653–659.
21. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gainnier M, Sainty JM, *et al.* Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest.* 2005; 127(2):589–597.
22. Kollef M. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs.* 2003; 63(20):2157–2168.
23. Cabrera S. Uso racional y responsable de antimicrobianos. *Arch Med Interna.* 2009; 31(2,3):74–80.
24. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, *et al.* De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2004; 32(11):2183–2190.
25. Leone M, Martin C. How to break the vicious circle of antibiotic resistances? *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14(5):587–592.
26. Sandiumenge A, Díaz E, Bodí M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patients-based approach based on the ten rules of “The Tarragona Strategy”. *Intensive Care Med.* 2003; 29(6):876–883.
27. Kollef MH. Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. *Crit Care Med.* 2001; 29(7):1473–1475.
28. Leone M, Garcin F, Bouvenot J, Boyadjev I, Visintini P, Albanese J, *et al.* Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. *Crit Care Med.* 2007; 35(2):379–385.
29. Masterton RG. The new treatment paradigm and the role of carbapenems. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 33(2):105–110.
30. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 18, no. 3, pp. 268–281, 2012. Disposable at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x/pdf> (Consulta 27-02-2014).

31. Organización Mundial de la Salud OMS. Estrategia Mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra, Suiza. 2001, 99 pág.
32. Moreno RP, Metnitz GH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Abizanda Campos R, *et al.* SAPS 3— From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005; 31(10):1345–1355.
33. Giamarellos-Bourboulis EJ, Papadimitriou E, Galanakis N, Antonopoulou A, Tsaganos T, Kanellakopoulou K, *et al.* Multidrug resistance to antimicrobials as a predominant factor influencing patient survival. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 27(6):476–481.
34. Lautenbach E, Polk RE. Resistant gram-negative bacilli: a neglected healthcare crisis? *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64(23) Supplement 14: S3–S21.
35. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, Rueden H, Daschner FD, Jonas D. *Stenotrophomonas maltophilia* and antibiotic use in German intensive care units: data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units). *J Hosp Infect.* 2006; 64(3):238–243.
36. Capp R, Chang Y, Brown DF. Effective antibiotic treatment prescribed by emergency physicians in patients admitted to the intensive care unit with severe sepsis or septic shock: where is the gap? *J Emerg Med.* 2011; 14(6):573-580.
37. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, Costigan MD, Dawson J, Nettleman MD, *et al.* Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med.* 1998; 26(6):1020-1024.
38. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, *et al.*; Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med.* 2011; 39(9):2066-2071.
39. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicevic Z. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croat Med J.* 2006; 47(3):385–397.
40. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, *et al.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004; 30(4):536–555.