

Original

Riesgo de sobreinfección asociado con el uso de antibióticos. ¿Todos los antibióticos son iguales?

C. Álvarez¹, J.M. Ramos², R. San Juan¹, C. Lumbreras¹ y J.M. Aguado¹

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid;

²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Elche, Alicante

RESUMEN

El objetivo de nuestro estudio fue analizar cuál es el riesgo de desarrollar sobreinfección con diferentes antibióticos empleados en infección hospitalaria. Para ello se realizó una revisión sistemática de la literatura científica mediante búsqueda en PubMed (Medline), desde enero de 1990 hasta diciembre de 2003, de los ensayos clínicos con al menos 25 pacientes en cada brazo que compararan la eficacia de diferentes antibióticos (cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas, piperacilina-tazobactam y carbapenemes) en el tratamiento de infecciones graves, y en los que específicamente se proporcionaran los porcentajes de sobreinfección. Los microorganismos que con más frecuencia estuvieron implicados en el desarrollo de sobreinfección fueron *Candida spp.* (42,3%), *Enterococcus spp.* (18,8%), enterobacterias (13,8%), *Staphylococcus spp.* (9,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,6%) y *Clostridium difficile* (4,1%). El mayor porcentaje de sobreinfección correspondió a ciprofloxacino (38,1%), seguido por cefotaxima (23,3%), imipenem (12%), meropenem (10,2%) y cefepima (6,1%). El menor porcentaje de sobreinfección se relacionó con el uso de piperacilina-tazobactam (5,4%).

Palabras clave: Sobreinfección - Antibiótico - Infección hospitalaria

Risk of superinfection related to antibiotic use. Are all antibiotics the same?

SUMMARY

The aim of this study was to analyze the effect of using different antibiotics on the risk of acquiring a bacterial or fungal superinfection in hospital-acquired infections. A systematic review of the literature using the PubMed (Medline) database from January 1990 to December 2003 was performed. We selected only those studies with at least 25 patients in each arm in which the clinical efficacy of several antibiotics (third generation cephalosporins, fluorquinolones, piperacillin-tazobactam and carbapenems) were evaluated for the treatment of severe infections, and which specifically reported the rate of superinfection. The microorganisms most frequently implicated in the development of superinfection were: *Candida spp.* (42.3%), *Enterococcus spp.* (18.8%), enterobacteria (13.8%), *Staphylococcus spp.* (9.5%), *Pseudomonas aeruginosa* (6.6%), and *Clostridium difficile* (4.1%). The antibiotic most frequently related to superinfection was ciprofloxacin (38.1%), followed by cefotaxime (23.3%), imipenem (12%), meropenem (10.2%), and cefepime (6.1%). The lowest percentage of superinfection was observed with the use of piperacillin-tazobactam (5.4%).

Key words: Superinfection - Antibiotic - Hospital infection

INTRODUCCIÓN

La sobreinfección es una de las causas más importantes de fracaso terapéutico y consiste en el desarrollo de una nueva infección en la misma localización, causada por un microorganismo diferente al que originó la infección inicial, y que aparece mientras el paciente está recibiendo un determinado antibiótico (1, 2). Algunos autores incluyen también en el concepto de sobreinfección aquella que ocurre en los días posteriores a la retirada del tratamiento (3-5) y la que tiene lugar en un sitio diferente al inicial (4, 6-8). La sobreinfección supone un acontecimiento adverso en la evolución del paciente, ya que ocasiona una elevada mortalidad, una peor respuesta al tratamiento (9-11) y un alargamiento de la estancia hospitalaria, con el consiguiente aumento de los costes (12).

El primer paso que conduce al desarrollo de una sobreinfección es la alteración de la microflora endógena por los antibióticos, que destruyen la flora sensible y permiten así el sobrecrecimiento o colonización por microorganismos resistentes (13-15) como son los enterococos, algunos bacilos gramnegativos y *Candida* spp.

Uno de los criterios a tener en cuenta a la hora de elegir un determinado antibiótico debería ser la evaluación del riesgo de aparición de sobreinfección. Este aspecto, que es importante en cualquier situación, es crítico en los pacientes inmunodeprimidos (13, 16).

El objetivo de este trabajo ha sido analizar cuál es el efecto del tipo de antibiótico empleado en la aparición o no de sobreinfecciones hospitalarias, y contestar a la pregunta de si todos los antibióticos son iguales al respecto.

MÉTODOS

Se consideró que existía sobreinfección cuando durante el periodo de tratamiento se producía una infección por un microorganismo diferente al inicial en la misma localización o en otra diferente.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica de los ensayos clínicos que compararan la eficacia de diferentes regímenes antibióticos en el tratamiento de infecciones graves y que proporcionaran específicamente el porcentaje de sobreinfecciones aparecidas con cada uno de los antibióticos utilizados. Para ello se efectuó una búsqueda en la base de datos *PubMed (Medline)* desde enero de 1990 hasta diciembre de 2003, utilizando las palabras clave "superinfection", "bacterial selection", "resistance emergence", "clinical trial" y "colonization". La bibliografía encontrada se utilizó a su vez para una segunda búsqueda de los artículos citados. Entre todos los estudios se seleccionaron inicialmente los comparativos entre antibióticos de uso fre-

cuento en el tratamiento de infecciones graves: cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima), fluoroquinolonas (ciprofloxacino), asociaciones de betalactámicos e inhibidores de betalactamasas (piperacilina-tazobactam) y carbapenemes (imipenem, meropenem, ertapenem). Posteriormente se descartaron aquellos artículos que comparaban combinaciones de dos o más fármacos, ya que esto no permitía conocer cuál era la tasa de sobreinfección achacable a cada uno de ellos. También se desecharon para la evaluación final los trabajos que incluían menos de 25 pacientes en cada una de las ramas analizadas, pues se consideró que un número reducido de pacientes daría poca información con respecto al riesgo de sobreinfección. Entre los antibióticos seleccionados inicialmente se decidió descartar para su evaluación posterior al ertapenem y la ceftriaxona, ya que sólo se encontró un estudio que de forma fiable valorara cuál era el porcentaje de sobreinfección con estos antibióticos. La ceftazidima también se descartó en el análisis final debido a que en todos los estudios seleccionados se asociaba con aminoglucósidos.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se refiere el porcentaje de pacientes de los estudios comparativos analizados tratados con un determinado antibiótico que desarrollaron sobreinfección. No hubo diferencias significativas en ninguno de estos estudios en cuanto al porcentaje de sobreinfección global con uno u otro antibiótico evaluado.

Los microorganismos que con más frecuencia estuvieron implicados en el desarrollo de sobreinfección fueron *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp. (tanto coagulasa negativos como *S. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias, *Clostridium difficile* y *Candida* spp. En la Tabla 2 se describe el porcentaje de sobreinfección por cada uno de estos microorganismos en relación al antibiótico utilizado. El mayor porcentaje de sobreinfección corresponde al ciprofloxacino (38,1%), seguido por la cefotaxima (23,3%), el imipenem (12%), el meropenem (10,2%) y la cefepima (6,1%). El menor porcentaje de colonización se relaciona con el uso de piperacilina-tazobactam (5,4%). A continuación analizamos de forma pormenorizada cuál es el riesgo relativo de sobreinfección por cada uno de estos microorganismos.

Enterococcus spp.

Se produjo sobreinfección por *Enterococcus* spp. en el 7,5% de los pacientes tratados con ciprofloxacino, el 6,2%

Tabla 1. Descripción de todos los estudios evaluados en que se indica el porcentaje de pacientes con sobreinfección sobre el número total de pacientes o episodios estudiados.

Ref.	Infección primaria	Fármacos comparados	Pacientes con sobreinfección/ nº total de pacientes	p
(17)	Infección abdominal	Ciprofloxacino Cefotaxima	12/40 (30%) 18/39 (46%)	NS
(18)	Infección abdominal	Meropenem Imipenem-cilastatina	9/94 (9,5%) 5/81 (6,1%)	NS
(19)	Infección abdominal	Piperacilina-tazobactam Imipenem-cilastatina	0/41 (0%) 2/49 (4%)	NS
(20)	Neumonía y peritonitis nosocomial	Piperacilina-tazobactam Imipenem-cilastatina	4/151 (2%) 5/162 (3%)	NS
(21)	Neumonía grave	Ciprofloxacino Imipenem-cilastatina	18/98 (18,3%) 30/107 (28%)	NS
(22)	Neumonía en VIH+	Cefepima Cefotaxima	4/76 (5,26%) 4/73 (5,4%)	NS
(23)	Neutropenia febril	Imipenem-cilastatina Cefepima	14/102 (13%) 12/112 (10%)	NS
(24)	Infección urinaria complicada	Meropenem Imipenem-cilastatina	9/95 (9,4%) 9/82 (10,9%)	NS
(25)	Infecciones bacterianas graves	Piperacilina-tazobactam Imipenem-cilastatina	4/31 (13%) 3/27 (11%)	NS
(26)	Infecciones complicadas en UCI	Meropenem Imipenem-cilastatina	13/73 (17,8%) 15/73 (20,5%)	NS
(27)	Infecciones graves	Meropenem Imipenem-cilastatina	5/61 (8,1%) 5/54 (9,2%)	NS

de los que habían recibido cefotaxima y el 2,1% de los tratados con cefepima. En cambio, en los pacientes que estaban en tratamiento con carbapenemes el porcentaje de sobreinfección por *Enterococcus* spp. fue muy bajo (<1,8%). Es de destacar que en los pacientes tratados con piperacilina-tazobactam no se documentó sobreinfección por *Enterococcus* spp. (19, 20, 25).

Staphylococcus spp.

Resulta difícil saber con certeza cuál es el papel de los estafilococos coagulasa negativos como productores de sobreinfección bacteriana. En los trabajos revisados, el porcentaje de sobreinfección por estafilococos coagulasa negativos fue similar con todos los tipos de antibióticos. Por otro lado, sólo los pacientes tratados con ciprofloxacino tuvieron un porcentaje relativamente elevado (2,1%) de sobreinfecciones por *S. aureus*, aunque de nuevo el significado de este hecho es incierto ya que la infección por este micro-

organismo está relacionada con numerosos factores aparte del uso de un determinado antibiótico (11).

Enterobacterias

Las enterobacterias que causan sobreinfección son principalmente *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. y *Escherichia coli*, y aparecen sobre todo en pacientes tratados con cefotaxima (4,4%), meropenem (3,6%) e imipenem (3%). El porcentaje es algo menor en los pacientes tratados con ciprofloxacino (2,8%). No se han documentado sobreinfecciones por enterobacterias en pacientes tratados con piperacilina-tazobactam ni con cefepima (19, 23).

Pseudomonas aeruginosa

La sobreinfección por *P. aeruginosa* ocurre principalmente en pacientes tratados con imipenem (2,6%) y cefotaxima (1,7%). Es de destacar que en ningún caso se pro-

Tabla 2. Porcentaje de sobreinfección causada por diferentes microorganismos según el antibiótico empleado, y porcentaje global de sobreinfección con cada antibiótico analizado con respecto al número de pacientes evaluados.

	<i>Entero-</i> <i>coccus</i> spp.	Estafilococos coagulasa negativos	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeru-</i> <i>ginosa</i>	Entero- bacterias	<i>C. difficile</i>	<i>Candida</i> spp.	Nº pacientes evaluados	Porcentaje pacientes con sobreinfección
Ciprofloxacino	7,5	0	2,1	0,7	2,8	0	25	138	38,1
Cefotaxima	6,2	0,8	0	1,7	4,4	1,3	8,9	112	23,3
Imipenem-cilastatina	1,2	1,2	0,6	2,6	3	1,3	2,1	737	12
Meropenem	1,8	1,5	0,6	0,6	3,6	0	2,1	323	10,2
Cefepima	2,1	0	0	1	0	1,5	1,5	188	6,1
Piperacilina-tazobactam	0	2,7	0	0	0	0	2,7	223	5,4
Total	18,8	6,2	3,3	6,6	13,8	4,1	42,3	1431	15,8

dujo sobreinfección por este microorganismo en los pacientes que recibieron piperacilina-tazobactam (19).

Clostridium difficile

En nuestra revisión de la literatura aparece sobreinfección por *C. difficile* en pacientes tratados con cefepima, cefotaxima e imipenem (1,3% a 1,5%). Los porcentajes son parecidos con cada uno de estos antibióticos. En los estudios analizados no encontramos ningún caso de sobreinfección por *C. difficile* en pacientes tratados con piperacilina-tazobactam, ciprofloxacino ni meropenem (24-26).

***Candida* spp.**

Se produjeron sobreinfecciones por *Candida* spp. con todos los antibióticos evaluados, pero llama la atención el alto porcentaje (25%) en los pacientes tratados con ciprofloxacino, seguidos de los que habían recibido cefotaxima (8,9%) (17, 21).

DISCUSIÓN

Se evalúa el riesgo de aparición de sobreinfección durante el tratamiento con un determinado antibiótico de amplio espectro. Éste es un objetivo difícil, ya que al comparar el porcentaje de sobreinfección encontrada en los distintos estudios hay que tener en cuenta que no todos los autores entienden de igual forma lo que definen como sobreinfección, variando los conceptos que se utilizan con respecto al tiempo considerado (sólo la infección que aparece durante el tratamiento o también la que aparece inmediatamente después), la forma de diagnóstico (mediante documentación microbiológica o sólo clínica) y la localización

de la infección (en la misma o en otra diferente). Nosotros hemos considerado como sobreinfección exclusivamente aquellas infecciones debidas a microorganismos diferentes al inicial que aparecen en la misma o en diferente localización durante el periodo de tratamiento.

Además de la frecuencia con que un determinado antibiótico produce sobreinfección, es importante considerar cuáles son los microorganismos que preferentemente selecciona. Aunque no hay diferencias en cuanto al porcentaje de sobreinfección global en los estudios analizados, sí hubo claras diferencias en el tipo de microorganismo que ocasionaba la sobreinfección en cada rama del estudio, lo que de por sí ya sugiere que no todos los antibióticos se comportan de igual modo en cuanto al riesgo de sobreinfección.

Los enterococos fueron los microorganismos con más frecuencia implicados en el desarrollo de sobreinfección bacteriana. Estos patógenos constituyen uno de los ejemplos más característicos de agente infeccioso causante de sobreinfección hospitalaria cuya frecuencia ha aumentado en los últimos años (28). Además de ser resistentes de manera constitutiva a las cefalosporinas y otros antibióticos, tienen la capacidad de adquirir un alto grado de resistencia a los betalactámicos, los aminoglucósidos y la vancomicina. El uso de antibióticos con actividad subinhibitoria frente a los enterococos, como las cefalosporinas (especialmente las de tercera generación) y las quinolonas, favorece la colonización y la posterior sobreinfección por estos microorganismos. El uso de ciprofloxacino y de cefalosporinas de tercera generación se asoció con la mayor incidencia de sobreinfección por *Enterococcus* spp. Es de destacar la baja incidencia de sobreinfección enterocócica relacionada con el uso de carbapenemes, y la nula incidencia con piperacilina-tazobactam. Este último hecho debe estar en relación con la mejor actividad *in vitro* de piperacilina-tazobactam frente a los enterococos.

El antibiótico que con mayor frecuencia se asoció a sobreinfección por *P. aeruginosa* fue el imipenem, a pesar de que posee actividad intrínseca frente a esta bacteria (29). Es de destacar, sin embargo, que la utilización de otro antibiótico con actividad antipseudomónica, como es la piperacilina-tazobactam, comportó un menor riesgo de sobreinfección por este microorganismo. De hecho, no encontramos ningún paciente tratado con piperacilina-tazobactam que durante el tratamiento desarrollara sobreinfección por *P. aeruginosa*.

La mayoría de los antibióticos se han relacionado con la producción de colitis por *C. difficile*. Los antibióticos que más frecuentemente se asocian con esta complicación son las cefalosporinas y la clindamicina (30), seguidos de las penicilinas, los macrólidos, las tetraciclinas y el cotrimoxazol, y con poca frecuencia los aminoglucósidos, la rifampicina, las quinolonas y la vancomicina (31). La experiencia aquí recogida sugiere que el ciprofloxacino, el meropenem y piperacilina-tazobactam serían fármacos con un escaso riesgo de sobreinfección por *C. difficile*. Recientemente se ha comunicado que el uso durante tiempo prolongado de piperacilina-tazobactam en ancianos comporta un bajo riesgo de sobreinfección por *C. difficile* (32).

Cualquier antibiótico puede favorecer la sobreinfección por *Candida* spp.; de hecho, el uso de antibióticos es un factor de riesgo para el desarrollo de candidemia (33). Todos los antibióticos de amplio espectro analizados en este estudio favorecieron la sobreinfección por *Candida* spp., pero el tratamiento con quinolonas parece acarrear un riesgo mayor.

En conclusión, el ciprofloxacino y la cefotaxima son los antibióticos que con más frecuencia favorecen la aparición de sobreinfecciones. De los antibióticos analizados, el ciprofloxacino es el que más se asocia con sobreinfección por *Enterococcus* spp., mientras que el uso de imipenem favorece la sobreinfección por *P. aeruginosa*. Por el contrario, piperacilina-tazobactam y cefepima son los antibióticos que producen un menor porcentaje de sobreinfecciones. Es de destacar la baja incidencia de sobreinfección por *Enterococcus* spp. y *C. difficile* durante el tratamiento con piperacilina-tazobactam. Aunque el estudio tiene limitaciones derivadas del hecho de que el número de pacientes analizados no fue igual para cada antibiótico, la cantidad de pacientes incluidos es suficiente como para que las conclusiones resulten válidas.

Por tanto, aunque el uso de antibióticos comporta un riesgo de sobreinfección, no todos los antibióticos son iguales al respecto. El clínico debería tener en cuenta este riesgo a la hora de elegir un antibiótico, ya que esta decisión

tiene importantes consecuencias no sólo para la evolución clínica de su paciente sino también desde el punto de vista epidemiológico.

Correspondencia: Dr. José M. Aguado, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre (Edificio Materno-Infantil, planta 6ª), Carretera de Córdoba km 5,400, 28041 Madrid. e-mail: jaguadog@medynet.com

BIBLIOGRAFÍA

- Rubinstein, E., Lode, H., Grassi, C. *Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections*. Antibiotic Study Group. Clin Infect Dis 1995; 20: 1217-1228.
- De Pauw, B.E., Deresinski, S.C., Feld, R., Lane-Allman, E.F., Donnelly, J.P. *Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial*. The Intercontinental Antimicrobial Study Group. Ann Intern Med 1994; 120: 834-844.
- Ramphal, R., Gulcalp, R., Rotsein, C., Cimino, M., Oblon, D. *Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient*. Am J Med 1996; 100: 83-89.
- Joshi, J.H., Newman, K.A., Brown, B.W. y cols. *Double betalactam regimen compared to an aminoglycoside/betalactam regimen as empiric antibiotic therapy for febrile granulocytopenic cancer patients*. Support Care Cancer 1993; 1: 186-194.
- Winston, D.J., Ho, W.G., Bruckner, D.A., Champlin, R.E. *Betalactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. A randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and imipenem alone*. Ann Intern Med 1991; 115: 849-859.
- Yamamura, D., Gucalp, R., Carlisle, P., Cimino, M., Roberts, J., Rotstein, C. *Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1704-1708.
- Rolston, K.V., Berkey, P., Bodey, G.P. y cols. *A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients*. Arch Intern Med 1992; 152: 283-291.
- Liang, R., Yung, R., Chiu, E. y cols. *Ceftazidime versus imipenem-cilastatin as initial monotherapy for febrile neutropenic patients*. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 1336-1341.
- Pallarés, R., Pujol, M., Pena, C., Ariza, J., Martín, R., Gudiol, F. *Cephalosporins as risk factor for nosocomial Enterococcus faecalis bacteremia. A matched case-control study*. Arch Intern Med 1993; 153: 1581-1586.
- Ramphal, R., Kramer, B.S., Rand, K.H., Weiner, R.S., Shands, J.W., Jr. *Early results of a comparative trial of ceftazidime versus cephalothin, carbenicillin and gentamicin in the treatment of febrile granulocytopenic patients*. J Antimicrob Chemother 1983; 12 (Suppl. A): 81-88.
- Reese, R., Betts, R. A practical Approach to Infectious Diseases, 3rd ed. Little, Brown & Company, Boston 1991.
- Barriere, S.L. *Prevention and management of enterococcal infection: Cost implications*. Drug Intell Clin Pharm 1986; 20: 573-575.
- Van der Leur, J.J., Thunnissen, P.L., Clasener, H.A., Muller, N.F., Dofferhoff, A.S. *Effects of imipenem, cefotaxime and cotrimoxazole*

- on aerobic microbial colonization of the digestive tract. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 473-478.
14. Vollaard, E.J., Clasener, H.A., van Saene, H.K., Muller, N.F. *Effect on colonization resistance: An important criterion in selecting antibiotics*. *Dicp* 1990; 24: 60-66.
 15. García, M., Rodríguez, J. *Escherichia coli resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico en infecciones del tracto urinario*. *Rev Esp Quimioterap* 1996; 9 (Supl. 4): 192.
 16. Trigg, C.J., Wilks, M., Herdman, M.J., Clague, J.E., Tabaqchali, S., Davies, R.J. *A double-blind comparison of the effects of cefaclor and amoxycillin on respiratory tract and oropharyngeal flora and clinical response in acute exacerbations of bronchitis*. *Respir Med* 1991; 85: 301-308.
 17. Hoogkamp-Korstanje, J.A. *Ciprofloxacin vs. cefotaxime regimens for the treatment of intra-abdominal infections*. *Infection* 1995; 23: 278-282.
 18. Brismar, B., Malmberg, A.S., Tunevall, G. y cols. *Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 139-148.
 19. Brismar, B., Malmberg, A.S., Tunevall, G. y cols. *Piperacillin-tazobactam versus imipenem-cilastatin for treatment of intra-abdominal infections*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2766-2773.
 20. Jaccard, C., Troillet, N., Harbarth, S. y cols. *Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2966-2972.
 21. Fink, M.P., Snyderman, D.R., Niederman, M.S. y cols. *Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: Results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin*. *The Severe Pneumonia Study Group*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 547-557.
 22. Cordero, E., Bouza, E., Ruiz, I., Pachón, J. *Cefepime versus cefotaxime for empirical treatment of bacterial pneumonia in HIV-infected patients: An open, randomized trial*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 527-534.
 23. Raad, I.I., Escalante, C., Hachem, R.Y. y cols. *Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: A prospective randomized study comparing imipenem and cefepime*. *Cancer* 2003; 98: 1039-1047.
 24. Cox, C.E., Holloway, W.J., Geckler R.W. *A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients*. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 86-92.
 25. Marra F, Reynolds R, Stiver G. y cols. *Piperacillin/tazobactam versus imipenem: A double-blind, randomized formulary feasibility study at a major teaching hospital*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31: 355-368.
 26. Verwaest, C. *Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit*. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 294-302.
 27. Colardyn, F., Faulkner, K.L. *Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients*. *Meropenem Serious Infection Study Group*. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 523-537.
 28. Low, D.E., Willey, B.M., McGeer, A.J. *Multidrug-resistant enterococci: A threat to the surgical patient*. *Am J Surg* 1995; 169 (5A Suppl.): 8S-12S.
 29. Korvick, J.A., Marsh, J.W., Starzl, T.E., Yu, V.L. *Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients undergoing liver transplantation: An emerging problem*. *Surgery* 1991; 109: 62-68.
 30. Kelly, C.P., LaMont, J.T. *Clostridium difficile infection*. *Annu Rev Med* 1998; 49: 375-390.
 31. Spencer, R.C. *The role of antimicrobial agents in the aetiology of Clostridium difficile-associated disease*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (Suppl. C): 21-27.
 32. Wilcox, M.H., Freeman J., Fawley, W. y cols. *Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin-tazobactam prescribing and incidence of Clostridium difficile diarrhoea*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 168-172.
 33. Kennedy, M.J., Volz, P.A. *Effect of various antibiotics on gastrointestinal colonization and dissemination by Candida albicans*. *Sabouraudia* 1985; 23: 265-273.