

Opinión

Tratamiento de rescate en las infecciones graves de los pacientes hospitalizados

F. Álvarez Lerma y S. Grau

Servicio de Medicina Intensiva y Servicio de Farmacia, Hospital Universitario del Mar, Barcelona

INTRODUCCIÓN

Las infecciones graves diagnosticadas y tratadas en los pacientes hospitalizados, en especial cuando precisan ingresar en el Servicio o la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), continúan asociándose con una elevada morbimortalidad, y ello ocurre tanto en las de origen comunitario como en las nosocomiales (1). Cuando no se conoce el agente etiológico de la infección se administran combinaciones de antibióticos, con la intención de ampliar la cobertura frente a los posibles microorganismos causantes. Los antibióticos elegidos en cada situación clínica cumplen mayoritariamente las recomendaciones o guías terapéuticas elaboradas por grupos de expertos de sociedades científicas, adaptadas a las características epidemiológicas de cada hospital (2-8). El objetivo principal perseguido es administrar, de forma precoz, un tratamiento antibiótico apropiado o adecuado, ya que se ha demostrado que ello se asocia con una mejor evolución de las infecciones y una menor mortalidad de los pacientes (9-15). En un número importante de casos, los tratamientos iniciales, empíricos o dirigidos, son modificados posteriormente, pero existe escasa información sobre esta práctica (9).

En los pacientes en situación crítica es frecuente cambiar de antibióticos durante el tratamiento de un proceso infeccioso. Los datos aportados por el Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI)

demuestran que casi una cuarta parte de los antibióticos utilizados como tratamiento empírico o dirigido son sustituidos por otros antes de que finalice su indicación (16). Los motivos del cambio de antibióticos durante el tratamiento de una infección pueden ser diversos. Excluyendo aquellos cambios que se producen para ajustar o desescalar el tratamiento inicial a otros antibióticos de espectro más reducido, con menor toxicidad o más económicos (17), o por la aplicación de terapia secuencial, en el resto de las ocasiones el cambio terapéutico se debe a una cobertura inapropiada del tratamiento inicial, mala evolución clínica, aparición de nuevos microorganismos o infecciones durante el tratamiento de la infección inicial, o aparición de efectos adversos relacionados o no con el tratamiento previo (9). En todas estas situaciones, los cambios realizados en la estrategia terapéutica reciben el nombre de "tratamiento de rescate".

CONCEPTO DE TRATAMIENTO DE RESCATE

La definición de tratamiento de rescate se aplica a aquel que se indica para tratar una enfermedad en la cual se considera que ha fallado un tratamiento previo. Mientras que dichos tratamientos están perfectamente establecidos en algunas especialidades (oncología, hematología), en las que es habitual la existencia de protocolos terapéuticos que contemplan esta posibilidad, en el área de las enfermedades in-

fecciosas no es frecuente que se incluyan los tratamientos de rescate en los protocolos terapéuticos de la mayoría de las infecciones para las que existen guías o recomendaciones. En algunos casos se incluyen recomendaciones sobre antibióticos de segunda elección, antibióticos para el tratamiento de cepas multirresistentes o antibióticos en pacientes alérgicos a la penicilina, aunque para su utilización no es obligado el fracaso de un tratamiento previo con otros fármacos.

Siguiendo las propuestas de otras especialidades, puede definirse el tratamiento de rescate en el área de las enfermedades infecciosas como el realizado con antimicrobianos administrados en segunda intención, que se prescriben por cualquier motivo, tras la administración de un primer tratamiento durante más de 48 horas, excluyendo de esta definición aquellos que se cambian o se retiran con intención de ajustar, desescalar o efectuar terapia secuencial.

MOTIVOS PARA INDICAR UN TRATAMIENTO DE RESCATE

No se han realizado estudios para analizar los motivos por que se indica un tratamiento de rescate. En la práctica clínica existe una importante variedad de situaciones clínicas que justifican la prescripción de un segundo tratamiento, aunque en algunas de ellas no existen criterios consensuados para su definición ni para decidir el momento de aplicar los cambios.

Tratamiento empírico inicial inapropiado

La frecuencia de tratamientos empíricos inapropiados en las infecciones graves (neumonías, bacteriemias) varía, en diferentes estudios prospectivos, entre el 15% y el 68% (9, 12-14, 18-20). La aplicación de las guías o recomendaciones terapéuticas publicadas por sociedades científicas se ha acompañado de una importante reducción de las tasas de tratamientos inapropiados (21-23). Sin embargo, persiste una proporción de casos tratados de forma inapropiada a pesar del empleo de combinaciones de tres o más antibióticos que cubren un amplio espectro etiológico, tanto en neumonías asociadas a ventilación mecánica como en bacteriemias y en pacientes con sepsis grave o “shock” séptico (24, 25). Las razones del fracaso de los tratamientos empíricos actuales suelen ser la presencia de microorganismos no esperados en la infección tratada (*Candida* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterococcus* spp., *Mycobacterium* spp.), la presencia de cepas con patrones de extrema multirresistencia (*Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina, *Acinetobacter baumannii* resistentes al imi-

penem, enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a los antibióticos administrados) o bien la presencia de flora polimicrobiana con diferentes patrones de multirresistencia.

Mala respuesta clínica

Cuando la respuesta clínica de una infección al tratamiento instaurado no es satisfactoria, es obligado asegurarse de que no existe una causa orgánica que justifique la mala evolución (absceso, empiema), material contaminado (catéter, prótesis, malla) u otra infección no diagnosticada (colecistitis, sinusitis, endocarditis). Cuando se descartan estas posibilidades es habitual, tras obtener nuevas muestras de los posibles focos de infección, cambiar o añadir al tratamiento inicial otros antibióticos de mayor espectro o selectivos para otros agentes patógenos no cubiertos con los previamente empleados. La principal limitación reside, en algunas infecciones, en definir el concepto de mala respuesta clínica (26-28). Los signos clínicos de sepsis (fiebre, taquicardia, taquipnea), asociados a los signos y síntomas específicos de cada infección, junto con pruebas de imagen y marcadores de infección (leucocitosis, polimorfonucleares, proteína C reactiva o procalcitonina), se utilizan habitualmente para evaluar la respuesta inicial al tratamiento, aunque la mayoría son poco específicos (29-31). A todos ellos se añade la evolución de los diferentes marcadores de los órganos o sistemas inicialmente alterados en relación con el proceso infeccioso, como el riñón (insuficiencia renal), el pulmón (síndrome de distrés respiratorio del adulto), la coagulación (intravascular diseminada), la hemodinamia (“shock”) o el hígado (citólisis hepática) (27). Sin embargo, no existen pautas comunes para evaluar las respuestas, por lo que la decisión de clasificar un tratamiento empírico o dirigido como “fracaso” varía ampliamente entre los clínicos. De igual manera, no se ha definido el tiempo de espera necesario para decidir que un primer tratamiento administrado no es eficaz, aunque de manera general se acepta que a partir de las 72-96 horas de iniciar un tratamiento adecuado debe producirse una mejoría clínica y la negativización de los cultivos de sangre.

Aparición de un nuevo microorganismo o desarrollo de resistencia en el microorganismo inicial en la misma infección

La aparición de resistencias en la cepa inicial durante el tratamiento o la aparición de nuevos patógenos en el foco inicial puede ocurrir en el 10% a 15% de las infecciones

tratadas en pacientes en situación crítica. Algunos patógenos, como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, tienen una elevada tendencia a desarrollar resistencias, en especial cuando se prescriben antibióticos en monoterapia o en dosis subinhibitorias (32, 33). En otros casos, como ocurre en las peritonitis y en las infecciones de piel y partes blandas, pueden emerger nuevos microorganismos en el foco de la infección que justifiquen el fracaso del primer tratamiento. Finalmente, la utilización de algunos antibióticos, como oximinocefalosporinas, ciprofloxacino o vancomicina, entre otros, se ha asociado con la emergencia de patógenos multiresistentes que con frecuencia se identifican en el mismo foco de la infección primaria (34-38).

Aparición o sospecha de una nueva infección

En los pacientes más graves, que precisan múltiples sistemas de monitorización o sustitución de órganos, o la realización de numerosas intervenciones o manipulaciones por parte del personal sanitario, es frecuente la aparición de una nueva infección durante el tratamiento de un primer proceso infeccioso. Así, no es raro diagnosticar una neumonía nosocomial por bacilos gramnegativos no fermentadores en pacientes que están en tratamiento por una neumonía grave adquirida en la comunidad o por una peritonitis secundaria; identificar la presencia de *Clostridium difficile* en pacientes con diarrea y uso de antibióticos de amplio espectro; o sospechar y demostrar una bacteriemia por cocos grampositivos relacionada con un catéter en pacientes que están en tratamiento por otras infecciones. En todos estos casos se plantea la opción de cambiar o añadir nuevos antibióticos al tratamiento inicial para ampliar la cobertura a otros posibles microorganismos que, en la mayoría de las ocasiones, no serán sensibles a los antibióticos que el paciente estaba recibiendo en el momento de diagnosticar la nueva infección.

Efectos adversos relacionados con los antibióticos iniciales

Todos los antimicrobianos pueden producir efectos adversos, inmediatos o tardíos, cuyo origen se relaciona con interacciones con otros fármacos administrados simultáneamente, con una alteración de los procesos metabólicos o de excreción, con mecanismos inmunitarios o con errores en su dosificación. Existen numerosas guías que especifican, para cada familia de antimicrobianos, los efectos adversos y las interacciones más comunes (39, 40). La identificación de alguno de ellos durante la administración de un antimicrobiano

debe hacer sospechar a los clínicos su posible relación y motivar, si es posible, un cambio en el tratamiento. Entre las causas más frecuentes en los pacientes muy graves destaca la aparición de reacciones alérgicas de mayor o menor intensidad (en especial en aquellos con antecedentes de alergia a la penicilina), el empeoramiento de la función renal (en pacientes con inestabilidad hemodinámica, edad avanzada o con utilización simultánea de varios fármacos nefrotóxicos), los cambios cuantitativos de las células de la sangre (anemia, plaquetopenia, trombocitosis) y las alteraciones de la función hepática (principalmente en pacientes que reciben simultáneamente fármacos que se metabolizan por la vía del citocromo P-450) (41).

Efectos adversos relacionados con la enfermedad de base

En ocasiones, al margen de la utilización de los antimicrobianos se producen fallos orgánicos que condicionan la retirada o el cambio de antibióticos. Así ocurre en los pacientes cuya función renal empeora por una causa conocida (hipovolemia aguda, "shock" cardiogénico) o que presentan alteraciones de la coagulación o plaquetopenias (relacionadas con otros tratamientos o por evolución de enfermedades hematológicas). En estos casos debe efectuarse un replanteamiento terapéutico que contemple la retirada de los antimicrobianos iniciales o la modificación de las dosis debido al incremento del riesgo de toxicidad sobre dichos órganos o sistemas.

Otras causas

Con menos frecuencia, el motivo del cambio de antibióticos puede ser de tipo administrativo, como en caso de desabastecimiento de un determinado antibiótico (42), introducción de alguna estrategia de política de antibióticos en el hospital (restricción del uso de determinados fármacos, rotación de antibióticos, etc.) (43) o la realización de estudios o ensayos clínicos debidamente aprobados. En estas situaciones, los antimicrobianos se cambian por otros del mismo o mayor espectro de actividad, y no se considera ajuste ni ampliación del espectro.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTIBIÓTICOS EMPLEADOS COMO TRATAMIENTO DE RESCATE

Existe muy poca información sobre los antibióticos empleados en los tratamientos de rescate, así como de las combinaciones más utilizadas en cada una de las diferentes

infecciones. Las características de los antibióticos que se prescriben con esta intención son muy variadas, dependiendo de la existencia de un diagnóstico etiológico de seguridad y de la presencia de fallos en órganos o sistemas esenciales. Así, en la administración de antibióticos de rescate se pueden identificar las siguientes situaciones clínicas.

Ausencia de seguridad en cuanto a la etiología

En este caso, los resultados de los estudios microbiológicos no han permitido llegar a un diagnóstico etiológico de seguridad, por lo que cuando se decide efectuar un cambio en el tratamiento antiinfeccioso (por cualquiera de los motivos que se han señalado anteriormente) se deben utilizar antibióticos o combinaciones de ellos que amplíen la cobertura de los utilizados con anterioridad. Tradicionalmente, cuando persiste la gravedad se incrementa la cobertura frente a posibles patógenos multirresistentes (*S. aureus* resistente a la meticilina, *A. baumannii* o *P. aeruginosa*) utilizando combinaciones de varias familias de antibióticos, como carbapenémicos, quinolonas, aminoglucósidos o glucopéptidos, a los que se añaden, cuando existe riesgo de infección por hongos (*Candida albicans* u otras especies de *Candida*), un fármaco antifúngico (azoles, equinocandinas o amfotericina). La reciente incorporación de la tigeciclina (44-46), un nuevo antibiótico de la familia de las gliciliclinas (tetraciclinas), permite, por su amplio espectro antibacteriano, sustituir a varios de los antibióticos administrados hasta el momento, incrementando su cobertura frente a otros patógenos, como *Stenotrophomonas maltophilia*, para los que el tratamiento siempre se ha realizado, hasta ahora, de forma dirigida, utilizando otro antibiótico (cotrimoxazol). Cuando se decida utilizar tigeciclina como tratamiento de rescate se debe contemplar su combinación con otros antimicrobianos que permitan una adecuada cobertura de *P. aeruginosa* u hongos (si existe riesgo de infección fúngica).

Aislamiento de patógenos multirresistentes

Cuando se identifica un patógeno multirresistente como causa de una infección, el tratamiento debe modificarse para adaptarse al antibiograma, y utilizar para ello antibióticos de mayor potencia y espectro. Sin embargo, en los últimos años, la aplicación de esta estrategia se ha asociado con diferentes problemas. Uno de los más destacados es la emergencia de nuevas cepas con patrones de multirresistencia extrema que afectan a la mayoría de los antibióticos disponibles para su tratamiento, como ocurre con *A. bau-*

mannii y *P. aeruginosa*, y que ha obligado a utilizar combinaciones de antibióticos o a recuperar para la clínica uno ya olvidado, la colistina, que había caído en desuso por su perfil de toxicidad (47-49). Por otro lado, la creciente utilización de carbapenémicos para el tratamiento de las infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) ha conducido al incremento de la resistencia a estos antibióticos en otro patógeno problemático como es *P. aeruginosa* (50), e incluso se ha relacionado con un aumento de las enterobacterias productoras de BLEE (51). De igual manera, la utilización de antibióticos de rescate como colistina, aminoglucósidos y cotrimoxazol puede asociarse con importantes efectos adversos, en especial en pacientes en situación crítica, con alteraciones hemodinámicas o insuficiencia renal previa (49, 52). La posibilidad de utilizar un nuevo fármaco activo *in vitro* frente a estos patógenos multirresistentes problemáticos (excepto *P. aeruginosa*), como es la tigeciclina, puede permitir en el futuro disminuir la morbilidad relacionada con los antibióticos utilizados hasta ahora.

REPERCUSIÓN EN LA EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS DE RESCATE

Las investigaciones realizadas en torno a los antibióticos se han centrado en evaluar la efectividad y la tolerabilidad de uno de ellos o de sus combinaciones en infecciones bien definidas. También se han estudiado diferentes estrategias para optimizar su uso (desescalada terapéutica, administración en perfusión continua, dosis única diaria) o para disminuir su morbilidad (monitorización de concentraciones plasmáticas, administración local) (53, 54). Sin embargo, se conoce muy poco sobre los antibióticos utilizados con finalidad de rescate. Su elección no está bien definida en las guías y recomendaciones terapéuticas, por lo que existe una gran variabilidad en la actitud de los profesionales.

Existen datos indirectos de su repercusión, como es el hecho conocido de que la mortalidad de los pacientes con tratamiento empírico inapropiado es superior a la de aquellos que son tratados con tratamientos apropiados, y ello a pesar de que la mayoría acaban recibiendo un tratamiento de rescate adaptado a los hallazgos microbiológicos (9-12). En un estudio de neumonías nosocomiales se ha demostrado que los pacientes a quienes se administró un tratamiento de rescate apropiado en relación con los hallazgos microbiológicos no mejoraron su supervivencia respecto a los que siguieron con un tratamiento inapropiado (12). Es posible que la peor respuesta clínica de los pacientes que reciben antibióticos de rescate se deba al retraso en la decisión

de cambiar de antimicrobianos, aunque no existe ningún trabajo diseñado para estudiar este problema terapéutico.

Es necesario, como primer paso, conocer la mortalidad cruda de los pacientes en que se realizan cambios en el tratamiento antibiótico, así como saber cuáles son los antimicrobianos que se utilizan como tratamiento de rescate. Existe poca información, y la mayoría procede de estudios realizados con otros objetivos. Así, se ha demostrado que la emergencia de bacteriemias por *A. baumannii* durante el tratamiento de otras infecciones se ha relacionado como un factor independiente para un mayor riesgo de mortalidad (55). Igualmente, en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* resistente a la meticilina, uno de los principales factores relacionados con la mortalidad ha sido la administración de un tratamiento empírico inapropiado que obliga a un tratamiento de rescate (56).

Por otro lado, se ha observado un alargamiento de la estancia hospitalaria en los pacientes con mala evolución clínica de un proceso infeccioso a pesar de administrar un tratamiento de rescate adecuado. En un estudio que comparó tigeciclina e imipenem (57), uno de los factores predictores de prolongación de la estancia hospitalaria fue la ausencia de curación clínica.

CONCLUSIÓN

Las guías y las recomendaciones terapéuticas deben contemplar los tratamientos de rescate, indicando los antibióticos que se deben pautar en segunda intención cuando persiste una mala evolución clínica y no se dispone de información sobre la etiología de la infección. Es necesario establecer unos criterios de fracaso terapéutico basados en datos clínicos, biológicos y microbiológicos, que permitan identificar precozmente los pacientes con mala evolución. La posibilidad de emplear nuevos antibióticos con mayor espectro (incluyendo patógenos menos frecuentes, pero presentes entre los motivos de fracaso), o activos frente a cepas que presenten multirresistencia extrema, ha mejorado las alternativas para los tratamientos de rescate, aunque será necesario realizar estudios clínicos que demuestren su utilidad para disminuir la mortalidad de los pacientes en que se empleen dichos tratamientos.

Correspondencia: Francisco Álvarez Lerma, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Paseo Marítimo 25-29, 08003 Barcelona (Spain). Tel.: 93 248 31 25. Fax: 93 248 32 54. E-mail: Falvarez@imas.imim.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti, C., Brun-Buisson, C., Burchardi, H. y cols. *Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study*. Intensive Care Med 2002; 28:108-121.
2. Mandell, L.A., Wunderink, R.G., Ansueto, A. y cols. *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults*. Clin Infect Dis 2007; 44(Suppl. 2): S27-S72.
3. American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416.
4. Stevens, D.L., Bisno, A.L., Chambers, H.F. y cols. *Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections*. Clin Infect Dis 2005; 41: 1373-1406.
5. Jordá Marcos, R., Torres Martí, A., Ariza Cardenal, F.J., Álvarez Lerma, F., Barcenilla Gaité, F. y comisión de expertos de SEMICYUC, SEPAR y SEIMC. *Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía nosocomial grave*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 471-485.
6. Álvarez Lerma, F., Grau, S., Gracia Arnillas, M.P. *Gram-positive cocci infections in intensive care: Guide to antibacterial selection*. Drugs 2006; 66: 751-768.
7. Álvarez-Rocha, L., Alós, J.I., Blanquer, J. y cols. *Guías para el manejo de la neumonía comunitaria del adulto que precisa ingreso en el hospital*. Med Intensiva 2005; 29: 21-62.
8. Oleachea, P.M., Garnacho, J., Grau, S. y cols. *Recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico*. Med Intensiva 2007; 31: 294-317.
9. Álvarez-Lerma, F. *Modification of empiric treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit*. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med 1996; 22: 387-394.
10. Kollef, M.H., Sherman, G., Ward, S., Fraser, V.J. *Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients*. Chest 1999; 115: 462-474.
11. Iregui, M., Ward, S., Sherman, G., Fraser, V.J., Kollef, M.H. *Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia*. Chest 2002; 122: 262-268.
12. Luna, C.M., Vujacich, P., Niederman, M.S. y cols. *Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia*. Chest 1997; 111: 676-685.
13. Ibrahim, E.H., Sherman, G., Ward, S., Fraser, V.J., Kollef, H.K. *The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient in the ICU setting*. Chest 2000; 118: 146-155.
14. Leibovici, L., Shraga, I., Drucker, M. y cols. *The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection*. J Intern Med 1998; 224: 379-386.
15. Zaragoza, R., Artero, A., Camarena, J.J. y cols. *The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit*. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 412-418.
16. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (SEMICYUC). *Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. Informe anual*. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (SEMICYUC) 2006.
17. Kollef, M.H. *Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting*. Crit Care 2001; 5: 189-195.
18. Kollef, M.H., Sherman, G., Ward, S., Fraser, V.J. *Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients*. Chest 1999; 115: 462-474.
19. Kang, C.I., Kim, S.H., Park, W.B. y cols. *Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: Risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3980-3981.

20. Vallés, J., Rello, J., Ochagavía, A., Garnacho, J., Alcalá, M.A. *Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: Impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival.* Chest 2003; 123: 1615-1624.
21. Ibrahim, E.H., Ward, S., Sherman, G. y cols. *Experience with a clinical guidelines for the treatment of ventilador-associated pneumonia.* Crit Care Med 2001; 29: 1109-1115.
22. Soo Hoo, G.W., Wen, Y.E., Nguyen, T.V., Goetz, M.B. *Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia.* Chest 2005; 128: 2778-2787.
23. Álvarez Lerma, F., Olaechea Astigarraga, P. *Impact of hospital-acquired pneumonia (HAP) guidelines on outcome.* Respiratory infections. Clin Pulm Infect 2007; 14: 7-12.
24. Trouillet, J.L., Chastre, J., Vuagnat, A. y cols. *Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria.* Am J Resp Crit Care Med 1998; 157: 531-539.
25. Álvarez Lerma, F., Álvarez, B., Luque, P. y cols. *Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: A prospective observational study.* Crit Care 2006; 10: R78.
26. Domínguez, A.A., Arango, M.V., Torres, A. *Treatment failure in patients with ventilator-associated pneumonia.* Semin Respir Crit Care Med 2006; 27: 104-114.
27. Marshall, J.C., Cook, D.J., Christou, N.V. y cols. *Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome.* Crit Care Med 1995; 23: 1638-1652.
28. Menéndez, R., Torres, A. *Predicting poor outcome of pneumoniae.* Arch Bronconeumol 2005; 41: 574-577.
29. Vidaur, L., Gualis, B., Rodríguez, A. y cols. *Clinical resolution in patients with suspicion of ventilator-associated pneumoniae: A cohort study comparing patients with and without acute respiratory distress syndrome.* Crit Care Med 2005; 33: 1248-1253.
30. Stolz, D., Christ-Crain, M., Gencay, M.M. y cols. *Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infections.* Swiss Med Wkly 2006; 136: 434-440.
31. Christ-Crain, M., Stols, D., Bingisser, R. y cols. *Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: A randomized trial.* Am J Resp Crit Care Med 2006; 174: 84-93.
32. 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.* Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 547-557.
33. Chamot, E., El Amari, E.B., Rohner, P., Van Delden, C. *Effectiveness of combination antimicrobial therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia.* Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2756-2764.
34. El Amari, E.B., Chamot, E., Auckenthaler, R., Pechere, J.C., Van Delden, C. *Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of Pseudomonas aeruginosa bacteremic isolates.* Clin Infect Dis 2001; 33: 1859-1864.
35. Harris, A.D., Perencevich, E., Roghmann, M.C. y cols. *Risks factors for piperacillin-tazobactam-resistant Pseudomonas aeruginosa among hospitalized patients.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 854-858.
36. Ozkurt, Z., Ertek, M., Erol, S., Altöparlak, U., Akcay, M.N. *The risk factors for acquisition of imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa in the burn unit.* Burns 2005; 31: 870-873.
37. Graffunder, E.M., Venecia, R.A. *Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection including previous use of antimicrobials.* J Antimicrob Chemother 2002; 49: 999-1005.
38. Webber, S.G., Gold, H.S., Hopper, D.C., Karchmer, A.W., Carmeli, Y. *Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospitalized patients.* Emerg Infect Dis 2003; 9: 1415-1422.
39. Prescott, W.A., Kusmierski, K.A. *Clinical importance of carbapenem hypersensitivity in patients with self-reported and documented penicillin allergy.* Pharmacotherapy 2007; 27: 137-142.
40. Papadopoulos, N.G., Konstantinou, D.N. *Antimicrobial strategies: An option to treat allergy?* Biomed Pharmacother 2007; 61: 21-218.
41. Arundel, C., Lewis, J.H. *Drug-induced liver disease in 2006.* Curr Opin Gastroenterol 2007; 23: 244-254.
42. Grau, S., Berenguer, N., Luque, S., Mateu de Antonio, J. *Desabastecimiento de cefepime y aztreonam: Nos quedamos sin municiones.* Enferm Infecc Med Clin 2007; 25: 360-361.
43. Dellit, T.H., Owens, R.C., McGowan, J.E. y cols. *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 2007; 44: 159-177.
44. Hoban, J., Bouchillon, S.K., Johnson, B.M., Jonson, J.L., Dowzicky, M.J. *In vitro activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global tigecycline evaluation and surveillance trial (TEST program, 2004).* Diag Microb Infect Dis 2005; 52: 215-227.
45. Meagher, A.K., Ambrose, P.G., Grasela, T.H., Ellis-Grosse, E.J. *The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline.* Clin Infect Dis 2005; 41: S333-340.
46. Stein, G.E., Craig, W.A. *Tigecycline: A critical analysis.* Clin Infect Dis 2006; 43: 518-524.
47. Kasiakou, S.K., Michalopoulos, A., Soteriades, E.S. y cols. *Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis.* Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3136-3146.
48. Tascini, C., Gemignani, G., Palumbo, F. y cols. *Clinical and microbiological efficacy of colistin therapy alone or in combination as treatment for multidrug resistant Pseudomonas aeruginosa diabetic foot infections with or without osteomyelitis.* J Chemother 2006; 18: 6486-651.
49. Falagas, M.E., Kasiakou, S.K. *Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies.* Crit Care 2006; 10: R27.
50. Rahal, J.J., Urban, C., Horn, D. y cols. *Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella.* JAMA 1998; 280: 1233-1237.
51. Martínez, J.A., Aguilar, J., Almela, M. y cols. *Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli or Klebsiella spp. in patients with bacteraemia.* J Antimicrob Chemother 2006; 58: 1092-1095.
52. Quintela Fandino, M., Coto López, A., Fernández Miranda, C. *Acidosis metabólica grave en un paciente tratado con trimetoprim-sulfametoxazol. Factores fisiopatológicos.* An Med Inter 2003; 20: 443-444.
53. Hoffken, G., Niederman, M.S. *Nosocomial pneumonia: The importance of a de-escalation strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU.* Chest 2002; 122: 2183-2196.

54. Kasiakou, S.K., Lawrence, K.R., Choulis, N., Falagas, M.E. *Continuous versus intermittent intravenous administration of antibacterials with time-dependent action: A systematic review of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters*. *Drugs* 2005; 65: 2499-2511.
55. Grupper, M., Sprecher, H., Mashiach, T., Finkelstein, R. *Attributable mortality of nosocomial Acinetobacter bacteremia*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 293-288.
56. Gómez, G., García-Vázquez, E., Baños, R. y cols. *Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bacteraemia: The role of empiric antibiotic therapy*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 239-245.
57. Mallick, R., Sun, S., Schell, S.R. *Predictors of efficacy and health resource utilization in treatment of complicated intra-abdominal infections: Evidence for pooled clinical studies comparing tigecycline with imipenem-cilastatin*. *Surg Infect* 2007; 8: 159-172.