

B. Álvarez-Sánchez¹
 F. Álvarez-Lerma²
 J. L. Romero³
 L. Fernández Quero⁴
 F. Ruiz Ferrón⁵
 H. Sancho Ruiz⁶
 Grupo EMEC (Estudio de
 Meropenem en
 Enfermos Críticos)

Optimización de la dosis de meropenem en infecciones graves. Resultados de un estudio multicéntrico observacional

¹Servicio de Medicina Intensiva
 Hospital General Universitario
 Alicante
²Servicio de Medicina Intensiva
 Hospital del Mar
 Barcelona

³Servicio de Medicina Intensiva
 Hospital Dr. Negrín
 Las Palmas
⁴Servicio de Reanimación
 Hospital Gregorio Marañón
 Madrid

⁵Servicio de Medicina Intensiva
 Complejo Hospitalario de Jaén
 Jaén
⁶Servicio de Medicina Intensiva
 Hospital Reina Sofía
 Córdoba

Objetivo. Describir la efectividad y tolerabilidad del ajuste de dosis de meropenem en el tratamiento empírico de infecciones nosocomiales en pacientes críticos ingresados en Servicios de Medicina Intensiva (SMI).

Método. Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico de pacientes ingresados en 17 SMI con infecciones nosocomiales y tratamiento inicial con meropenem a dosis de 1 g cada 8 h. Se ajustó la dosis inicial a 0,5 g cada 8 h cuando cumplieran las siguientes condiciones: *a*) evolución clínica favorable y *b*) un aislamiento microbiológico sensible a meropenem o ausencia de microorganismos en los cultivos realizados.

Resultados. Se incluyeron 92 pacientes en los que se ajustó la dosis de meropenem a 0,5 g cada 8 h. La infección tratada más frecuentemente fue la neumonía relacionada con ventilación mecánica, seguido de las bacteriemias. Los estudios microbiológicos fueron positivos en 53 pacientes en los que predominaron bacterias grampositivas (53,7%), en especial *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, seguido de bacterias gramnegativas (42,7%).

En 18 casos los pacientes no fueron evaluables al final del tratamiento. De los 74 casos evaluables, 67 (90,5%) presentaron una evolución favorable (curación: 54 pacientes; mejoría: 13). En 50 de los 53 casos evaluables por Microbiología se logró la erradicación o supuesta erradicación de los microorganismos iniciales y en 3 persistió el patógeno inicial: *Acinetobacter baumannii* (2 casos) y *Pseudomonas aeruginosa* (1 caso). Se detectó la aparición de nuevos microorganismos durante el tratamiento en tres ocasiones: *A. baumannii* (2 casos) y 1 de *S. aureus* resistente a la meticilina. Aparecieron efectos adversos en 3 pacientes (4%), ninguno

valorado como grave, que no precisaron la retirada del tratamiento. Fallecieron 25 (27,2%) pacientes, 3 de ellos en relación con la infección.

Conclusiones. El ajuste del meropenem a dosis de 0,5 g cada 8 h se ha demostrado una herramienta útil en el tratamiento de infecciones nosocomiales graves en pacientes ingresados en SMI, excepto cuando los patógenos responsables de las infecciones son bacterias gramnegativas no fermentadoras.

Palabras clave: Meropenem. Infecciones graves. Estrategia terapéutica. *Acinetobacter baumannii*. *Pseudomonas aeruginosa*.

Rev Esp Quimioter 2008;21(3):143-148

Obtain best usage of meropenem dose in severe infections. Results of an observational multicenter study

Objective. To describe the effectiveness and tolerability of the dose adjustment of meropenem in empirical treatment of nosocomial infections in critically-ill patients admitted to intensive care medicine services.

Methods. Prospective, observational and multicenter study in patients admitted to 17 intensive care medicine services with nosocomial infection, who were initially treated with meropenem, 1 g every 8 h, were eligible. The initial dose was adjusted to 0.5 g every 8 h if there were: *a*) a favorable clinical course, and *b*) microbiological isolation of meropenem-susceptible pathogens or absence of pathogens in cultures.

Results. Ninety-two patients in whom meropenem doses were adjusted to 0.5 g every 8 h were included. Ventilator-associated pneumonia followed by bacteremia was the most frequently treated infections. Microbiological studies were positive in 53 patients, with a predominance of gram-positive bacteria (53.7%), especially methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, followed by gram-negative bacteria (42.7%). A total of 18 patients were not evaluable at the end of treatment.

Los resultados de este estudio han sido presentados parcialmente en el XXXIX Congreso Nacional de la Sociedad de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (Tarragona, 2004), XI Congreso Nacional de la SEIMC (Bilbao, 2004) y 17th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine (Berlín, 2004).

Correspondencia:
 Bernabé Álvarez-Sánchez
 Servicio de Medicina Intensiva
 Hospital General Universitario
 Pintor Baeza, s/n
 03010 Alicante
 Correo electrónico: alvarez_ber@gva.es

Sixty-seven (90.5%) of the 74 evaluable patients had a favorable clinical course (54 patients cured and 13 improved). In 50 out of 53 microbiologically evaluable cases, eradication or apparent eradication of initial microorganisms was achieved. In 3 cases, the initial pathogen persisted: *Acinetobacter baumannii* (2 cases) and *Pseudomonas aeruginosa* (1 case). On three occasions, new pathogens developed during treatment: *A. baumannii* (2 cases) and methicillin-resistant *S. aureus* (1 case). Adverse events occurred in 3 patients (4%), none of which was considered severe, and withdrawal of meropenem was not necessary. A total of 25 (27.2%) patients died, three of them in relation to the infectious process.

Conclusions. Dose adjustment of meropenem to 0.5 g every 8 h is a useful tool in the treatment of severe nosocomial infections in patients admitted to services of intensive care medicine except in cases in which causative pathogens are non-fermenting Gram-negative bacteria.

Key words:

Meropenem. Severe infections. Therapeutic strategy. *Acinetobacter baumannii*. *Pseudomonas aeruginosa*.

INTRODUCCIÓN

El factor más importante para lograr disminuir la mortalidad en infecciones graves es la administración precoz de un tratamiento empírico adecuado¹⁻⁹. Por ese motivo la mayoría de guías o recomendaciones para el tratamiento de infecciones graves incluyen la administración de antibióticos de amplio espectro a las dosis más elevadas permitidas por las condiciones del paciente (función renal y hepática). El objetivo es lograr concentraciones terapéuticas de los antibióticos en el lugar de la infección para los microorganismos patógenos responsables del proceso.

La mayoría de las infecciones tratadas con antibióticos adecuados responden a su administración de forma inmediata y disminuyen los síntomas y signos directos e indirectos de la infección. Sin embargo, en pocas ocasiones se valora la posibilidad de realizar una desescalada antibiótica^{10,11} y en menos, disminuir las dosis máximas con las que se inició el tratamiento empírico inicial; esta estrategia se ha aplicado únicamente en pacientes oncológicos^{12,13}.

El meropenem (MRP) es un antibiótico betalactámico de la familia de los carbapenémicos que se emplea para el tratamiento de infecciones graves, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado¹⁴⁻¹⁸. Dispone de un amplio espectro antibacteriano, con actividad frente a bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas, incluidas las productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y las gramnegativas no fermentadoras (*Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp.), por lo que puede indicarse en el tratamiento de infecciones polimicrobianas

en las que predominen estos agentes patógenos¹⁸⁻²⁰. El propósito de nuestro estudio es valorar la eficacia y tolerabilidad de la administración del meropenem a dosis inicial de 1 g i.v. cada 8 h en pacientes con infecciones graves ingresados en Servicios de Medicina Intensiva (SMI), a los que se ha reducido la dosis a 0,5 g i.v. cada 8 h cuando se comprueba una buena evolución clínica inicial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo observacional y multicéntrico realizado en 17 SMI de nuestro país en el que se han incluido como casos los pacientes tratados con meropenem a dosis de 1 g i.v. cada 8 h y a los que posteriormente se pudo reducir la dosis a la mitad.

Sujetos del estudio

Son pacientes de edad igual o superior a 18 años con criterios clínicos de infección grave²¹ que precisaban tratamiento empírico con un antibiótico carbapenémico de acuerdo con los protocolos terapéuticos de cada SMI. Todos dieron su consentimiento informado para la utilización de sus datos en el estudio. Se extrajeron muestras de sangre y de los tejidos infectados para estudios de Microbiología antes de empezar el tratamiento empírico.

Los criterios de exclusión fueron: tratamiento previo con antibióticos carbapenémicos, necesidad de técnicas de depuración extrarrenal durante su estancia en el SMI, creatinina superior a 267 $\mu\text{mol/l}$ o aclaramiento renal inferior a 20 ml/min, hipersensibilidad conocida a carbapenémicos, infección por VIH, supervivencia esperada inferior a 48 h, embarazo o lactancia.

Criterios para la reducción de dosis

Se propuso disminuir la dosis a la mitad en la visita 2 de seguimiento (entre el tercer y el quinto día de tratamiento) cuando los pacientes reunieran las dos condiciones siguientes: a) evolución clínica favorable y b) un aislamiento microbiológico sensible a la terapéutica empleada o ausencia de microorganismos patógenos en los cultivos realizados.

La valoración de la evolución la realizaron los médicos responsables de los pacientes, sin que existiera un protocolo o una escala de valoración consensuada. Cuando el paciente precisó tratamiento complementario por otra infección diferente a la inicial, fue clasificado como respuesta clínica indeterminada, mientras que si lo recibió para el tratamiento de la infección inicial se valoró como fallo terapéutico.

Desarrollo del estudio

El tratamiento empírico inicial incluyó meropenem a dosis de 1 g i.v. cada 8 h (visita 1), que se redujo entre el tercer y el quinto día a 0,5 g i.v. cada 8 h (visita 2). En la segunda visita se permitió la prescripción de tratamiento antibiótico concomitante por la coexistencia de una infección probada o sospechada producida por microorganismos patógenos resistentes al meropenem. Los pacientes fueron evaluados de nuevo entre los 3 y 5 días del final del tratamiento (visita 3) y entre los días 28 y 32 del inicio del estudio (visita 4). Los pacientes que fallecieron precozmente por progresión de la enfermedad de base y no por la infección en tratamiento fueron excluidos de la valoración final, así como aquellos a los que se les administraron otros antibióticos potencialmente activos sin ninguna justificación clínica (violación del protocolo).

Definiciones de infección

Los diagnósticos de las infecciones incluidas en el estudio se realizaron siguiendo criterios del CDC²¹. Las infecciones se clasificaron como nosocomiales extra-UCI cuando se adquirieron en otros servicios del hospital, aunque su tratamiento se realizase en UCI, y como intra-UCI cuando se diagnosticaron a las 48 h del ingreso en la UCI y no estaban presentes ni en el periodo de incubación en el momento de su ingreso.

Efectos adversos

Las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio que ocurrieron durante el tratamiento y en el periodo de seguimiento se registraron en la historia clínica y su relación con el fármaco en estudio la determinaron los investigadores de cada centro.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la información recogida en la población que cumplía los criterios de inclusión (población por intención de tratamiento). Para las variables cualitativas se calculó la distribución de frecuencias de cada una de sus categorías. En el caso de las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar cuando siguieron una distribución normal. En caso contrario la variable fue descrita a partir de su mediana y de sus valores mínimo y máximo.

RESULTADOS

Se incluyeron 92 pacientes en las 17 SMI participantes (5,4 pacientes por SMI; máximo, 23; mínimo, 1). Las caracte-

rísticas de los pacientes, nivel de gravedad en el día de inicio del tratamiento, motivos de ingreso e infecciones tratadas, se incluyen en la tabla 1. Entre ellas destacan el elevado nivel de gravedad, con APACHE II de 16,2, la necesidad de drogas inotrópicas en el 33,3% de los casos y la utilización de ventilación mecánica en el 74,7% de los pacientes. En 38 casos (41,3%) se habían administrado otros antibióticos antes del inicio del tratamiento con meropenem. Entre los diagnósticos de ingreso predominaron aquellos asociados con afectación del sistema nervioso central (SNC) en 31 pacientes (35,2%), en especial, accidente vascular cerebral y traumatismo craneoencefálico, seguido de los relacionados con enfermedades del aparato respiratorio en 21 pacientes (23,9%).

Tabla 1	Características de los pacientes incluidos en el estudio	
	Número de casos (n = 92)	%
Sexo		
Hombre	61	66,7
Mujer	31	33,3
Edad media	54,5 ± 18,3	
Diagnóstico al ingreso		
Cardiocirculatorio	17	19,3
Respiratorio	21	23,9
Digestivo	13	14,8
Sistema nervioso central	31	35,2
Renal	2	2,3
Metabólico	1	1,1
Hematológico	2	2,3
Otros	5	1,1
Antibióticos previos		
Betapenicilinas	17	18,5
Cefalosporinas	14	15,2
Aminoglucósidos	7	7,6
Glucopéptidos	4	4,3
Clínica al comienzo del tratamiento		
APACHE II	16 ± 5,4	
Ventilación mecánica		74,7
Drogas inotrópicas		33,3
Sepsis grave		41,3
Shock séptico		20,6
Tipo de infección en el SMI		
Neumonías	57	61,9
Bacteriemias	10	10,9
Peritonitis	11	11,9
Otras	14	15,2

SMI: Servicios de Medicina Intensiva.

El origen de la infección tratada con meropenem se clasificó en nosocomial intra-UCI con 75 pacientes (81,5%) y nosocomial extra-UCI en los 17 pacientes restantes. La infección más frecuente fue la neumonía relacionada con ventilación mecánica, seguida de las bacteriemias primarias o secundarias. Estas infecciones se presentaron en forma de sepsis grave en el 41,3% de los casos y como *shock* séptico en el 20,6%. Los estudios microbiológicos fueron positivos en 53 pacientes (71,6%) y con hallazgos polimicrobianos en 23 (25%). Se identificaron 85 microorganismos patógenos, entre los que predominaron las bacterias grampositivas (55,3%) (tabla 2), en especial *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, seguido de las bacterias gramnegativas (41,2%), con predominio de enterobacteriáceas.

En la visita 2 la dosis inicial de meropenem de 1 g/8 h se disminuyó en todos los casos a 0,5 g cada 8 h y en 19 (20,6%) se asoció a un tratamiento concomitante por infección probada o sospechada de microorganismos patógenos resistentes al meropenem. Se asociaron gluco péptidos en 14 pacientes y antifúngicos en 5.

En 18 casos los pacientes no fueron evaluables en la visita 3 (final del tratamiento) debido a causas no relacionadas

con el proceso infeccioso inicial: muerte relacionada con la enfermedad de base (10 casos) y violación del protocolo (8 casos). Al final del tratamiento (visita 3), de los 74 casos evaluables por la clínica, 67 (90,5%) presentaron una evolución favorable (curación en 54 pacientes y mejoría en 13). De los 53 evaluables por Microbiología, en 50 se produjo una erradicación o supuesta erradicación de los microorganismos iniciales, mientras que en 3 persistió el patógeno inicial: *Acinetobacter baumannii* en 2 casos y *Pseudomonas aeruginosa* en 1. En otras 3 ocasiones aparecieron durante el tratamiento nuevos microorganismos resistentes al meropenem: *A. baumannii* (2 casos) y *S. aureus* resistente a la meticilina (1 caso) (tabla 3). Los pacientes que evolucionaron de forma desfavorable fueron los 3 casos en los que persistió el microorganismo inicial, el paciente que desarrolló una nueva infección por *S. aureus* resistente a la meticilina y 3 casos en los que no se aislaron microorganismos patógenos responsables de su cuadro infeccioso. Como rescate se emplearon los siguientes antibióticos: vancomicina en el paciente con *S. aureus* meticilín-resistente, colistina en los casos en los que se aislaban *A. baumannii* y la asociación de ciprofloxacino y tobramicina en el de *Pseudomonas aeruginosa*.

En el grupo de 74 evaluables se detectaron 3 efectos adversos (4%), entre los que destacan 2 episodios de diarrea (2,7%) y 1 con aumento ligero de transaminasas (1,3%). En ningún caso se valoraron como graves y no precisaron la retirada del tratamiento en ninguna ocasión.

En la población por intención de tratamiento fallecieron 25 pacientes (27,2%). La causa de la muerte se relacionó con la patología de base en 22 casos (88%) y sólo en 3 (12%) con la infección nosocomial.

DISCUSIÓN

Éste es el primer trabajo en el que se analiza la reducción de dosis de los antibióticos administrados de forma empírica en pacientes con infecciones graves ingresados en UCI. La efectividad de dicha estrategia ha sido alta. El 90,5% de los casos evaluables en los que se ha aplicado han evolucionado de forma satisfactoria. Los fallos de esta estrategia se deben a infecciones producidas por bacilos gramnegativos no fermentadores, en los que la reducción de la dosis máxima inicial no debería aplicarse.

Estos resultados son coincidentes con los publicados por otros autores en pacientes hematológicos con sospecha de infección^{12,13}. Bischoff et al.¹² han demostrado una buena respuesta clínica en 18 de 20 casos a los que se les aplicó la misma estrategia terapéutica, mientras que Basara et al.¹³ lograron resultados favorables en 24 del grupo de 34 pacientes a los que se redujo la dosis de meropenem a 0,5 g/8 h (70%).

Un aspecto importante que se aporta en este trabajo es la evaluación microbiológica no realizada en investigaciones

Tabla 2		Aislamientos microbiológicos	
	Número	%	
Grupo de 92 pacientes			
Aislamientos microbiológicos positivos	53	58	
Resultados en los 53 pacientes con aislamientos microbiológicos positivos			
Tipo de infección			
Polimicrobiana	22		
Monomicrobiana	31		
Microorganismos aislados	85		
Grampositivos 47/85 (55,3%)			
<i>Staphylococcus aureus</i> MS	16		
<i>Staphylococcus aureus</i> MR	4		
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	12		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6		
Otros <i>Streptococcus</i>	5		
<i>Enterococcus faecalis</i>	4		
Gramnegativos 35/85 (41,2%)			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6		
<i>Pseudomonas</i> spp.	3		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3		
<i>Enterobacteriaceae</i>	23		
Hongos 3/85 (3,5%)			
<i>Candida albicans</i>	3		

previas^{12,13}. En nuestro estudio se ha demostrado la existencia de una respuesta satisfactoria de esta estrategia en infecciones producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas sensibles, en especial enterobacterias, incluidas las productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), mientras que se ha observado fracaso clínico en infecciones producidas por bacterias gramnegativas no fermentadoras (*P. aeruginosa* y *A. baumannii*). Por este motivo se concluye que no debe aplicarse la estrategia de reducción de dosis cuando se aíslan estos microorganismos. Es posible que las concentraciones plasmáticas y/o en el lugar de la infección que se alcanzan con la administración de 0,5 g de meropenem por vía intravenosa cada 8 h sean suficientes para aquellas bacterias con concentración mínima inhibitoria (CMI) baja (<1 mg/l), pero no con CMI más elevada, por lo que para aplicar esta estrategia deberían evaluarse, además de la respuesta clínica, las CMI de los microorganismos responsables de las infecciones.

Otro aspecto importante de nuestros resultados ha sido la identificación de superinfecciones con aislamiento de bacterias resistentes al meropenem en muestras de secreciones pulmonares. Se diagnosticaron tres neumonías tardías, con identificación de *A. baumannii* en 2 casos, y *S. aureus* resistente a la meticilina en otro caso. Aunque la frecuencia de aparición de superinfecciones no es elevada, resulta superior al 2,2% comunicado por Cox et al.¹⁵ e inferior al 12,7% del estudio de Álvarez-Lerma et al.¹⁸, en los que las dosis máximas de meropenem se mantuvieron sin cambios hasta el final del tratamiento.

La escasa frecuencia de efectos adversos atribuibles al meropenem en nuestro trabajo (4%) es inferior a la de otros trabajos publicados, en los que oscila entre el 17% de Garrau¹⁶ y el 8% de Cox¹⁵, posiblemente debido a la menor dosis empleada, aunque existe la posibilidad de que alguno de estos efectos adversos, como náuseas y vómitos, no se objetivara al estar la mayoría de los pacientes sedados y con sonda nasogástrica. Esta escasa frecuencia de efectos secundarios confirma la seguridad de la administración del meropenem a dosis de 0,5 g/8 h.

Una de las limitaciones del presente estudio fue la ausencia de un grupo control con el que comparar los resultados. Por ello, aunque estos datos observacionales sugieren que una reducción de la dosis podría ser una estrategia adecuada en pacientes con infecciones graves ingresados en SMI, nuestros resultados carecen de confirmación estadística y sería conveniente la realización de estudios aleatorizados para confirmarlos.

La principal aportación de nuestro trabajo ha sido identificar una población de pacientes críticos ingresados en UCI con infecciones nosocomiales graves en los que es posible la reducción de las dosis iniciales de los tratamientos empíricos iniciales. Se debe excluir de dicha estrategia a los pa-

cientes con infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores. Estudios futuros deberán evaluar las ventajas y los riesgos de esta pauta de tratamiento.

INVESTIGADORES Y CENTROS PARTICIPANTES EN EL GRUPO EMEC (ESTUDIO DE MEROPENEM EN ENFERMOS CRÍTICOS)

Bernabé Álvarez Sánchez, Hospital General Universitario, Alicante; Francisco Álvarez-Lerma, Hospital del Mar, Barcelona; José Luis Romero, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; Lorenzo Fernández Quero, Servicio de Reanimación, Hospital Gregorio Marañón, Madrid; Francisco Ruiz Ferrón, Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario de Jaén; Heliodoro Sancho Ruiz, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Reina Sofía, Córdoba; Antonio García Fernández, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Ramón y Cajal, Madrid; José Luis Teja Barberá, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander; José M. Nicolás Arellis, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico de Barcelona; Elisabeth Quintana, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Armando Blanco, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Virgen de Covadonga, Oviedo; María Victoria de la Torre, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga; Óscar Rodríguez Colomo, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico de Valencia; Felipe Bobillo, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico de Valladolid; Constantino Tormo, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Dr. Peste, Valencia; José Montero, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital 12 de Octubre, Madrid; Nieves Carrasco, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de La Princesa, Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;22:387-94.
2. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200.
3. 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.
4. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodríguez-Roisin R, Agustí-Vidal A. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318-24.
5. 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;115:462-74.
6. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl.):S131-8.

7. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-8.
8. Mathevon T, Souweine B, Traore O, Aublet B, Caillaud D. ICU-acquired nosocomial infection: impact of delay of adequate antibiotic treatment. *Scand J Infect Dis* 2002;34:831-5.
9. Kollef MH. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs* 2003;63:2157-68.
10. Antonelli M, Mercurio G, Di Nunno S, Reccioni G, Deangelis G. De-escalation antimicrobial chemotherapy in critically ill patients: pros and cons. *J Chemother* 2001;13:1:218-23.
11. Hoffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalation strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2002;122:2183-96.
12. Bischoff M, Kiehl MG, Blau IW, Basara N, Roemer E, Günzelmann S, et al. A randomized dose deescalation study of meropenem in febrile allogeneic and autologous stem cell recipients. *Supportive Care Cancer* 2000;8:145, Abs3.
13. Basara N, Kraut L, Bischoff M, Kiehl M, Fauser A. A randomized dose de-escalation study of meropenem in febrile patients with severe neutropenia. *Clin Microbiol Infect* 2003;9 (Suppl. 1):271, Abs 1147.
14. Colardyn F, Faulkner KL. Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalised patients. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:523-37.
15. Cox CE, Holloway WJ, Geckler RW. A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary infections in hospitalised patients. *Clin Infect Dis* 1995;21:86-92.
16. Garau J, Blanquer J, Cobo L, Corcia S, Daguette M, De Latorre FJ, et al. Prospective, randomised, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:789-96.
17. Verwaest C. Belgian Multicenter Study Group Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:294-302.
18. Álvarez Lerma F, Serious Infection Study Group. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Chemother* 2001;13:70-81.
19. Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedman I, Sahm DF. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalised patients in the United States, to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1681-8.
20. Goossens H. Susceptibility of multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: results from the European MYSTIC study group. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:980-3.
21. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions of nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.