

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES

DEPARTAMENTO DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA

EFFECTIVIDAD DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA PROFILÁCTICA Y  
EMPÍRICA UTILIZADA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

PEDIÁTRICOS DEL IAHULA

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Autor: Annabelle Sánchez Ruiz

Tutor: Nilce Salgar

Mérida, septiembre 2.016

C.C Reconocimiento

EFFECTIVIDAD DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA PROFILÁCTICA Y  
EMPÍRICA UTILIZADA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

PEDIÁTRICOS DEL IAHULA

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Trabajo especial de grado presentado por el Médico Cirujano Annabelle Sánchez Ruiz, CI: 18.619.753, ante el consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, como credencial de mérito para la obtención del grado de Especialista en Puericultura y Pediatría

Autor:

Dra. Annabelle Sánchez Ruiz. Médico Cirujano, ULA

Residente de III año del Postgrado de Puericultura y Pediatría de la Facultad de Medicina. Universidad de los Andes-Mérida Venezuela.

Tutor:

Dra. Nilce Salgar. Médico Pediatra Intensivista.

Profesora asistente del Departamento de Puericultura y Pediatría de la Facultad de Medicina-Universidad de los Andes-Mérida Venezuela.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la salud, fortaleza y paciencia para realizar este difícil trabajo con éxito, sin él nada lograría.

A mis padres y mi hermana, por estar conmigo en los momentos buenos y malos, aconsejándome sabiamente para poder salir adelante.

A mis abuelos y a mi Tía Caro, ejemplo de trabajo y esfuerzo, y quienes me han enseñado con amor y cariño todo lo que necesito para ser mejor.

A mis amigos Taína, Carlos y demás compañeros del postgrado quienes contribuyeron en estos tres años a mi formación académica y humana.

A Gabriel, por el esfuerzo realizado para encontrar una solución a cada problema y felicidad en toda situación.

A la ilustre Universidad de Los Andes y a mis profesores, en especial a la Dra. Nilce Salgar por su dedicación y paciencia en la elaboración de esta tesis.

A todos aquellos quienes de alguna forma han contribuido a que este logro haya sido obtenido.

## INDICE

Agradecimientos	IV
Resumen	VI
Summary	VII
Introducción	1
Objetivos	7
Metodología	9
Tipo y modelo de investigación	9
Población y muestra	9
Sistema de variables	11
Análisis estadístico	13
Resultados	14
Discusión	42
Bibliografía	53
Anexos	57

## RESUMEN

Introducción: La administración adecuada de antibióticos es fundamental para evitar la emergencia de microorganismos resistentes, disminuir la morbimortalidad y optimizar la calidad de la atención de niños hospitalizados.

Objetivo: Evaluar la idoneidad de los esquemas antibióticos indicados en la UCI pediátrica del IAHULA, dirigidos al foco infeccioso de ingreso o indicados como profilaxis en pacientes en estado postoperatorio

Métodos: Estudio observacional, analítico y prospectivo en un período de 15 meses, en niños ingresados a la UCIP del IAHULA que recibieron antibióticos empíricos para procesos infecciosos al ingreso y otros que recibieron antibióticos con fines profilácticos.

Resultados: Ingresaron 104 pacientes, el 59,6% presentaban infección al ingreso y la terapia antibiótica fue adecuada en el 62% de los casos; la infección respiratoria adquirida en la comunidad se asoció con mayor porcentaje de terapia adecuada respecto a las asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS). La principal indicación de antibióticos profilácticos fueron los estados postoperatorios; la efectividad fue mayor en cirugía torácica y abdominal (62,5%) respecto a craniectomías (45,5%). No hubo diferencia en la mortalidad relacionada con infección de acuerdo a la adecuación de la terapia empírica y profiláctica. La terapia profiláctica inefectiva se asoció con prolongación de la estancia en UCI y de la hospitalización total.

Conclusión: La indicación de antimicrobianos en la UCIP es inadecuada en un elevado porcentaje, lo que requiere la implementación de vigilancia microbiológica constante y actualización de las guías de práctica clínica para identificar fallas tempranas en el tratamiento.

Palabras clave: efectividad, antibioticoterapia, empírica, profiláctica, pediatría.

## SUMMARY

Introduction: Proper administration of antibiotics is essential to prevent the emergence of resistant microorganisms, reduce morbidity and mortality and improve quality of care of hospitalized children.

Objective: To evaluate the suitability of antibiotics schemes listed in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) IAHULA, aimed at the source of infection or indicated as prophylaxis in patients with postoperative condition

Methods: Observational, analytical and prospective study of children admitted to the PICU of IAHULA over a period of 15 months, who received empirical antibiotics therapy with therapeutic or prophylactic purposes.

Results: 104 patients were analyzed, 59.6% had infection on admission and antibiotic therapy was adequate in 62% of cases; respiratory infection acquired in the community was associated with higher percentage of adequate therapy regarding healthcare associated (HAI). The main indication for prophylactic antibiotics were postoperative conditions; the effectiveness was higher in thoracic and abdominal surgery (62.5%) compared to craniectomies (45.5%). There was no difference in infection-related mortality according to the adequacy of empirical and prophylactic therapy. Ineffective prophylactic therapy was associated with prolonged ICU stay and total hospitalization.

Conclusion: The indication of antimicrobials in the PICU is inadequate in a high percentage, therefore is necessary to implement measures such as constant microbiological surveillance and update of the clinical guidelines to identify early failures in treatment.

Keywords: effectiveness, antibiotic therapy, empiric, prophylactic, pediatrics.

## INTRODUCCIÓN

Los antibióticos se encuentran entre los fármacos más prescritos en pediatría, generalmente de forma empírica para evitar la morbimortalidad por infecciones no tratadas; este uso excesivo, es un factor de riesgo importante para generar resistencia bacteriana<sup>1,2</sup>. La administración adecuada de antibióticos a pacientes hospitalizados es fundamental para evitar la emergencia de microorganismos resistentes, disminuir la morbimortalidad y reducir los costos de atención de los niños hospitalizados<sup>3</sup>.

La aparición de cepas resistentes a múltiples agentes antimicrobianos (*Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina, *Acinetobacter spp.* multirresistente, entre otros) causantes de infecciones hospitalarias, constituye una de las mayores crisis de la salud pública a nivel mundial<sup>4</sup>.

Estudios muestran que más del 50% de las prescripciones de antimicrobianos en el medio hospitalario son inapropiadas y que hasta el 29% de las de amplio espectro no están justificadas<sup>5</sup>. Davey P, *et al*<sup>6</sup> definen el tratamiento antimicrobiano inapropiado, como el uso de un antibiótico al que el agente patógeno es resistente, y también al retraso en iniciar el tratamiento adecuado; ambos factores se relacionan en forma independiente con aumento de la morbilidad y la mortalidad en pacientes sépticos.

Los estudios realizados para medir la efectividad de la antibioticoterapia empírica, la consideran adecuada, cuando los antibióticos prescritos son efectivos contra todos los patógenos aislados en sangre, o en el foco infeccioso. Incluyen además la dosis del antibiótico y el patrón de administración acordes a los protocolos actuales, para definir lo apropiado de la indicación<sup>7-10</sup>.

La frecuencia del uso inapropiado de antibióticos encontrada en la literatura revisada, oscila entre 17% y 80%<sup>7,9-13</sup> este amplio rango se debe a las diferencias en la población estudiada (niños o adultos, hospitalizados en área general o en cuidados intensivos, antibióticos profilácticos o dirigidos por resultado de cultivo, entre otros).

La profilaxis quirúrgica extendida más allá del tiempo necesario, forma parte de un grupo no menor de causas de uso inadecuado de antibióticos. Debido en buena parte, a la falsa percepción de que en cirugías cruentas o con el uso de drenajes, la utilización prolongada de la profilaxis mejorará la posibilidad de prevenir la infección del sitio quirúrgico.<sup>14</sup> La profilaxis antibiótica debe discontinuarse dentro de las primeras 24 horas una vez completada la cirugía (o dentro de las 48 horas en caso de cirugía cardiorácica)<sup>15</sup>.

La administración temprana de antibióticos empíricos de amplio espectro, reduce significativamente la morbilidad y la mortalidad en sepsis grave al inhibir la proliferación bacteriana. Esto puede ser discutido por quienes insisten en minimizar la resistencia bacteriana, las co-infecciones y otras complicaciones inherentes a la

antibioticoterapia, conceptos válidos que no deben prevalecer sobre la necesidad de administrar un adecuado tratamiento que combata el agente etiológico de la catástrofe multisistémica definida como sepsis grave o choque séptico<sup>8</sup>.

La primera dosis de antibióticos, generalmente es administrada de forma empírica, ya que cada hora de retraso entre la detección de la sepsis severa y la administración de antimicrobianos, se asocia con una disminución media de sobrevida de 7,6 % de forma exponencial. Es imperativo en todos los casos aislar el germen causal, obteniendo las muestras para los cultivos apropiados, preferentemente antes de la administración de agentes antimicrobianos y bajo técnicas adecuadas, sin que esto sea causa de retraso del tratamiento de un niño gravemente enfermo<sup>16</sup>.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Una vez identificado el agente patógeno, de ser necesario y según el antibiograma, la terapia antibiótica debe ser ajustada y usualmente mantenerse entre siete y diez días; sin embargo, solo el 50% de los cultivos son positivos en pacientes con shock séptico y sepsis grave<sup>16,17</sup>.

Levy E, *et al.*<sup>2</sup> evidencian que la razón más común para el uso inadecuado de antibióticos fue el fracaso en la de-escalación de antibióticos o la no suspensión del tratamiento cuando no era necesario. Otras razones de uso inadecuado de antibioticoterapia empírica son la presencia de fiebre sin foco y el uso de vancomicina en *S. aureus* meticilino sensibles, entre otras<sup>11,12</sup>.

Un principio fundamental del manejo de la fiebre sin foco clínico de infección es aquel que establece que la antibioticoterapia debe postergarse hasta aclarar la causa de la fiebre en los niños que presentan estabilidad clínica y ausencia de sepsis. En pacientes con inmunosupresión grave, como es el caso de los niños con neutropenia febril, los principios de diagnóstico y tratamiento son diferentes<sup>12</sup>.

Desde la década de los ochenta, la Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve el uso racional de los antimicrobianos y recomienda que este aspecto sea integrado en las políticas nacionales de medicamentos. En el 2001, la OMS da a conocer la Estrategia Global para Contener la Resistencia Antimicrobiana en la que se contemplan medidas dirigidas a la educación pública, para prevenir las enfermedades infecciosas y reducir su transmisión y al sector de salud para la creación de comités de antimicrobianos y así, reducir el uso indebido de antibióticos de amplio espectro, entre otras<sup>18</sup>.

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) ideó un programa de 12 pasos para prevenir la resistencia a los antimicrobianos, lanzado en el año 2000, dirigido a educar a los médicos sobre resistencia antimicrobiana; proporcionar estrategias para mejorar la práctica clínica, dentro de las que destacan: 1. Minimizar el uso de antibióticos de amplio espectro, 2. Evitar la profilaxis antimicrobiana crónica o de larga data, 3. Tratar la infección más no la colonización, 4. Reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento después de 48-72 horas y 5. Suspender el tratamiento antimicrobiano cuando los cultivos son negativos y no hay signos de infección activa<sup>17, 19</sup>.

Ruvinsky S, *et al*<sup>12</sup>; afirman que la mayoría de las situaciones en las que la terapéutica antibiótica fue inadecuada tienen relación con el desconocimiento de las guías hospitalarias de tratamiento; por lo que recomiendan aplicar de manera permanente un programa de uso de antimicrobianos que contemple la elaboración y difusión de guías que incluyan situaciones conflictivas detectadas al momento de definir una prescripción antibiótica adecuada para niños hospitalizados.

La evidencia disponible confirma que las instituciones que aplican programas para el uso de antimicrobianos tienen la posibilidad de prevenir o al menos controlar la emergencia de microorganismos resistentes a los medicamentos disponibles<sup>3</sup>.

No obstante, el uso apropiado de antibióticos, definido como cualquier terapia con efecto clínico documentado, actividad *in vitro* y duración mínima de tratamiento de 6 días, se relaciona con una duración significativamente más corta en los días de ventilación mecánica y estancia en la UCI, así como con reducción de la mortalidad hospitalaria<sup>20,21</sup>.

La vigilancia regular del uso de antibióticos es obligatoria para optimizar los esquemas terapéuticos y prevenir la resistencia microbiana; para lograrlo se requiere un alto nivel de cambio organizacional, recursos y la aceptación por parte del personal a cargo<sup>19,22,23</sup>.

Newland J, *et al*<sup>24</sup>; sostienen que una auditoría prospectiva con retroalimentación es la estrategia más favorable y eficaz en programas de vigilancia de administración

de antimicrobianos, ya que proporciona información a los médicos después de un tiempo predeterminado de 48 a 72 horas, evaluando la conveniencia de continuar la terapia antibiótica.

El Hospital Universitario de Los Andes tiene un protocolo para el manejo de la sepsis grave y shock séptico que incluye la terapia inicial fuera de la UCI (reanimación con líquidos, fármacos vasoactivos, control de fuente, y la terapia antimicrobiana empírica dirigida al foco infeccioso sospechado, considerando la epidemiología local); protocolo basado en las recomendaciones de la campaña para sobrevivir a la sepsis,<sup>16</sup> sin embargo no se está realizando la adecuada vigilancia de los esquemas antibióticos y antimicóticos empleados; tampoco se llevan las estadísticas basadas en los patrones de sensibilidad y resistencia de los patógenos aislados.

El presente estudio busca evaluar la idoneidad de los esquemas antibióticos indicados en la UCI pediátrica del IAHULA, tanto los esquemas dirigidos al foco infeccioso sospechado o demostrado, como los antibióticos indicados en forma profiláctica en pacientes en estado postoperatorio.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la adecuación de la antibioticoterapia profiláctica y empírica utilizada en los niños hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir los esquemas de antibioticoterapia empírica utilizados en la población de estudio, de acuerdo a: I. Foco infeccioso demostrado o sospechado al ingreso a UCIP y II. Terapia antibiótica profiláctica en niños que ingresan con patología no infecciosa (casos médicos y quirúrgicos)
2. Calificar el esquema de antibiótico terapéutico utilizado como adecuado o inadecuado de acuerdo al agente infeccioso aislado o la evolución clínica del paciente.
3. Catalogar la antibioticoterapia utilizada con fines profilácticos como efectiva o inefectiva de acuerdo a la presentación de infección adquirida en UCI.
4. Determinar las variables que influyen en la adecuación de la terapia antibiótica empírica y la efectividad de los antibióticos profilácticos en la población de estudio.

5. Cuantificar la mortalidad por sepsis en los niños con:

- Terapia antibiótica empírica adecuada e inadecuada

- Terapia antibiótica profiláctica efectiva (SI/NO)

Medida al egreso de UCI y al alta hospitalaria o a los 28 días de seguimiento.

6. Cuantificar el porcentaje de cultivos microbiológicos positivos obtenidos al ingreso a UCI, por foco infeccioso y por tipo de muestra.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio observacional, analítico y prospectivo, llevado a cabo entre febrero 2015 y mayo 2016.

Población: Todos los niños ingresados a la UCIP del IAHULA durante el período de estudio que recibían algún esquema de antibiótico y/o antimicótico con fines terapéuticos o profilácticos.

Criterios de exclusión: Pacientes con datos incompletos.

Tipo de muestreo: Se realizó un muestreo secuencial, de todos los niños ingresados a la UCI

Recolección de la población:

- Población A: Niños con infección bacteriana al ingreso a UCI

Al ingreso a UCI, todos los niños fueron evaluados para determinar la presencia de un foco infeccioso y el grado de respuesta inflamatoria sistémica. Se inició antibioticoterapia empírica inmediata (1ra hora), de acuerdo al foco infeccioso, al origen del mismo (comunidad o asociadas a la atención sanitaria) siguiendo protocolos establecidos internacionalmente, de acuerdo a la epidemiología local y a la disponibilidad en el área (de la institución o proporcionada por los familiares).

El esquema de antibiótico instaurado al ingreso a UCI se consideró empírico porque aunque el foco infeccioso era conocido en todos los casos y se cumplieran los protocolos establecidos, el agente causal de la infección no estaba identificado para el momento del inicio de los antibióticos.

Durante la revista médica matutina diaria se registró en cada niño hospitalizado en UCI la aparición de nuevos signos de infección así como la progresión de los ya existentes, información que fue recogida en un formato diseñado para tal fin (Anexo 1). Conjuntamente se realizó el registro del antibiótico indicado al ingreso y las modificaciones realizadas de acuerdo a la evolución clínica y a los resultados de cultivos (hemocultivos y otros pertinentes) obtenidos al ingreso y en el seguimiento de todos los niños en UCI.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Para determinar la efectividad de la terapia empírica inicial, se definió como adecuada, cuando al menos uno de los cultivos obtenidos en los tres primeros días del ingreso, reportó un germen sensible a alguno de los antibióticos que el paciente estaba recibiendo. En ausencia de cultivos positivos (por falta del recurso o por no haber obtenido crecimiento), la definición de terapia empírica adecuada se basó en la evolución satisfactoria del paciente (mejoría clínica y retroceso del grado de SRIS).

- Población B: Niños sin infección bacteriana al ingreso a UCI, incluidos en protocolos de profilaxis con antibióticos.

En la mayoría de los niños que ingresaron a UCI sin infección, se instaló terapia antibiótica profiláctica según el caso, siguiendo protocolos establecidos en la UCI, (profilaxis de infecciones postoperatorias, prevención de NAVM, prevención de meningitis post trauma craneano, entre otras).

Se consideró efectiva la terapia profiláctica, cuando el paciente no desarrolló la infección que se pretendió evitar con la indicación del antibiótico, en los niños con patologías médicas, pacientes obstétricas y post-trauma. En los casos quirúrgicos electivos, fue definida efectiva la profilaxis antibiótica cuando el niño no presentó infección adquirida en la UCI (a excepción de las infecciones micóticas). Como ejemplo, en postoperatorio de cráneo se consideró efectiva la profilaxis cuando el niño desarrolló infección del SNC, o cuando en ausencia de estudios de LCR, fue aislado un germen en sangre o secreción bronquial y el paciente tenía signos de respuesta inflamatoria sistémica.

#### Variables de estudio:

##### 1. Variables independientes:

- Adecuación de la antibioticoterapia empírica utilizada en niños con infección al ingreso (Adecuada/Inadecuada)
- Efectividad de la terapia antibiótica profiláctica (Si/No)

## 2. Variables dependientes:

- Días de ventilación mecánica.
- Días de hospitalización en UCIP y general
- Mortalidad por sepsis en UCIP y al alta hospitalaria

## 3. Variables intervinientes

### 3.1 Relativas al paciente:

- Edad.
- Sexo.

### 3.2 Relativas a la enfermedad:

- Foco infeccioso al ingreso
- Origen de la infección (comunidad o IAAS)
- Grado de SRIS al ingreso
- Categoría diagnóstica (médica, quirúrgica, trauma)
- Severidad de la enfermedad estimada por *Pediatric Risk of Mortality* (PRIMS)
- Presencia de comorbilidades.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

### **UNIVARIABLE**

VARIABLES CUALITATIVAS: presentadas en tablas de frecuencia o gráficos según el caso.

VARIABLES CUANTITATIVAS: expresadas en medidas de tendencia central (Media, mediana o moda, según el caso) y medidas de dispersión (Rango, varianza o desviación estándar, según el caso)

### **BIVARIABLE**

Tablas en las que se comparan las medias y desviaciones estándar de las variables continuas según las características demográficas, clínicas y de resultado empleando el estadístico de T de Student o de U Mann Whitney según la distribución de los datos.

Tablas tetracóricas en las que se comparan las variables cualitativas de los grupos de estudio en cuanto a sus características demográficas, clínicas y de resultado, mediante Chí cuadrado y Odds ratio con el 95% IC. Valor de significación estadística ( $p \leq 0,05$ )

## RESULTADOS

Ingresaron 104 pacientes a la UCIP durante el período de estudio, la edad media de la población de estudio fue de 4,756 años (Rango: 0,1 a 16 años, Desv. Típica 5,1133). El 59% de los pacientes eran del sexo masculino (n=61). Predominaron los pacientes con patologías médicas (48%) seguidas de las quirúrgicas (39,4%), trauma (10,6%) y obstétricas (1,9%). El 47% (n=49) de los niños presentaban condiciones crónicas subyacentes, donde destacan el retardo global del desarrollo y el asma bronquial. Las principales razones de ingreso a UCIP fueron los estados postoperatorios electivos de alto riesgo (30%), seguidos de la disfunción respiratoria y la disfunción del SNC. Tabla 1

Tabla 1. Diagnóstico fisiopatológico de ingreso a UCIP

Disfunción orgánica al ingreso a UCIP	Frecuencia	Porcentaje
Insuficiencia Respiratoria	26	25,0
Insuficiencia renal	1	1,0
Postoperatorio de alto riesgo	31	29,8
Shock	8	7,7
Insuficiencia cardíaca	1	1,0
Disfunción del SNC	22	21,2
Postoperatorio de urgencia	4	3,8
Sepsis	7	6,7
Otros	4	3,8
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>100,0</b>

Para el momento de admisión a la UCIP el 62,5% de los niños (n=65) presentaban procesos infecciosos reconocidos, dos de estas infecciones eran virales (Dengue). La mayoría de las infecciones bacterianas fueron adquiridas en la comunidad (n=47), las restantes eran infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) adquiridas en otras salas del IAHULA (n=12) o en el hospital de referencia (n=4) (p=0,009)

Las neumonías y otros procesos respiratorios (Síndrome coqueluchoide y bronquiolitis) fueron el foco infeccioso predominante (n=37); de estas, el 81,0% (n=30) fueron adquiridas en la comunidad (NAC). El segundo foco infeccioso en frecuencia (17,4%) fueron las infecciones del sistema nervioso central (n=11). Otros focos infecciosos tuvieron una frecuencia de cuatro casos o menos en la muestra analizada. Tabla 2

**Tabla 2. Foco infeccioso presente al ingreso a UCI por lugar de adquisición**

Infección al ingreso a UCI	Infección adquirida en			Total N°(%)
	Comunidad N°(%)	IAHULA N°(%)	Hospital de ref. N°(%)	
Neumonía y otras infecciones respiratorias	30 (81)	7 (19)	0 (0)	37 (100)
Endocarditis	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	3 (100)
Gastroenteritis/Peritonitis	2 (50)	1 (25)	1(25)	4 (100)
Meningo/Encefalitis	10 (90,9)	1 (9,1)	0 (0)	11 (100)
Partes blandas	1 (50)	1 (50)	0 (0)	2 (100)
Osteoarticular	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Urinario	1 (25)	1 (25)	2 (50)	4 (100)
<b>Total</b>	<b>47 (74,6)</b>	<b>12 (19)</b>	<b>4 (6,3)</b>	<b>63 (100)</b>

El análisis de la utilidad y adecuación del antibiótico indicado al ingreso en UCI, se realizó en dos muestras dentro de la misma población de estudio, a saber:

1. Adecuación de la antibiótico terapia empírica en pacientes con infección bacteriana al ingreso a UCI (n=63)
2. Efectividad de la antibiótico terapia profiláctica, utilizada en niños que ingresaron a UCI para manejo de estados postoperatorios y en niños que ameritaron ventilación mecánica (VM) por razones diferentes a infección (n=39)

**A. Antibioticoterapia empírica en pacientes con infección bacteriana demostrada o sospechada al ingreso a UCI:**

A.1: Esquemas de antibiótico terapia empírica utilizados con el foco infeccioso de ingreso a UCI:

Los esquemas de antibiótico terapia utilizados fueron principalmente a base de cefalosporinas de tercera generación (n=42; 66,7%), combinadas con otros antibióticos en el 76,2% de los casos, para cobertura ampliada contra estafilococos o para gérmenes atípicos. En el 15,9% de los casos se usó de inicio carbapenémicos (n=10), en cuatro casos se asoció vancomicina. La piperacilina/tazobactam se indicó en cuatro casos, en tres de ellos combinada con Aminoglucósidos. Tabla 3

**Tabla 3. Esquemas de terapia antibiótica empírica indicada al ingreso a UCI**

<b>Antibiótico empírico indicado al ingreso</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Monoterapia Nº</b>	<b>Combinaciones con otros antibióticos Nº</b>
				Con Vancomicina 21
Cefalosporinas	42	66,7	9	Con Macrólidos 9 Con otros 3
Carbapenémicos	10	15,9	3	Con Vancomicina 4 Con otros 3
Glucopéptidos	2	3,2	-	Con Clindamicina 2
Oxazolidinonas	2	3,2	1	Con Quinolona + Caspofungina 1
Polimixinas	1	1,6	-	Con aminoglucósido 1
Penicilinas	1	1,6	-	Con Clindamicina 1
Monobactámicos	1	1,6	1	0
Ureidopenicilinas	4	6,3	1	Con aminoglucósido 3
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100,0</b>	<b>15 (23.8%)</b>	<b>48 (76,2%)</b>

## A.2. Clasificación de la terapia empírica inicial de acuerdo a su efectividad sobre la infección (Adecuada/Inadecuada):

Para la calificación de la terapia como adecuada o inadecuada, se usó el resultado del cultivo positivo en 20 de 63 pacientes (31,7%), en los 43 restantes se hizo por criterio clínico (40 por cultivo sin aislamiento y en tres no se obtuvieron cultivos). Dentro de los 20 casos con cultivos positivos, en 15 casos el germen era sensible a la terapia que recibía el paciente (terapia adecuada) y resistente en cinco. Otros 24 casos fueron catalogados como terapia adecuada por criterio clínico. La terapia empírica inicial fue adecuada en el 62% de todos los casos con infección al ingreso (n=39).

La frecuencia de terapia empírica adecuada fue similar para infecciones respiratorias, endocarditis y meningo/encefalitis (cerca al 65%); en infecciones de partes blandas la efectividad fue del 100% pero solo hubo dos casos. Las infecciones de la cavidad abdominal y las osteoarticulares presentaron la mayor frecuencia de terapia inadecuada (50%), pero el número de casos fue igual o menor a cuatro. Tabla 4.

**Tabla 4. Adecuación de la terapia empírica inicial en los niños con infección bacteriana al ingreso por foco infeccioso**

Foco infeccioso al ingreso	Terapia antibiótica inicial		Total
	Adecuada	Inadecuada	
Infección respiratoria baja	23 62,2%	14 37,8%	37 100,0%
Endocarditis	2 66,7%	1 33,3%	3 100,0%
Gastroenteritis / Peritonitis	2 50,0%	2 50,0%	4 100,0%
Meningo /Encefalitis	7 63,6%	4 36,4%	11 100,0%
Partes blandas	2 100,0%	0 0,0%	2 100,0%
Osteoarticular	1 50,0%	1 50,0%	2 100,0%
Urinario	2 50,0%	2 50,0%	4 100,0%
<b>Total</b>	<b>39</b> <b>61,9%</b>	<b>24</b> <b>38,1%</b>	<b>63</b> <b>100,0%</b>

Respecto a la utilidad de los esquemas antibióticos utilizados, se observó terapia adecuada en el 90% de los pacientes tratados con carbapenémicos, y en el 54,8% en el grupo con cefalosporinas de tercera generación. Los otros grupos de antibióticos incluyeron menos de cinco casos y no son analizables. Tabla 5

**Tabla 5. Adecuación de la terapia empírica inicial en los niños con infección bacteriana al ingreso por tipo de antibiótico**

Terapia antibiótica empírica	Terapia antibiótica inicial		Total
	Adecuada	Inadecuada	
Cefalosporinas	23 54,8%	19 45,2%	42 100,0%
Carbapenémicos	9 90,0%	1 10,0%	10 100,0%
Glucopéptidos	0 0,0%	2 100,0%	2 100,0%
Oxazolidinonas	1 50,0%	1 50,0%	2 100,0%
Polimixinas	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%
Penicilinas	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%
Monobactámicos	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%
Ureidopenicilinas	3 75,0%	1 25,0%	4 100,0%
<b>Total</b>	<b>39 61,9%</b>	<b>24 38,1%</b>	<b>63 100,0%</b>

Dado que las infecciones respiratorias representaron el 58,7% de la muestra y que las demás infecciones tenían pocos casos, el análisis de los factores intervinientes en la adecuación de la terapia antibiótica, se realizó solo en este grupo de pacientes con infección bacteriana al ingreso.

La terapia antibiótica empírica fue exitosa en el 62,2% (n=23) de las infecciones respiratorias (tabla 4); la clasificación como terapia empírica inadecuada se hizo por aislamiento no sensible en cultivo (sangre o secreción bronquial) en cinco casos y por evolución clínica desfavorable en nueve casos.

A.3. Factores que influyen en la adecuación de la terapia antibiótica empírica indicada en las infecciones respiratorias presentes al ingreso a UCI:

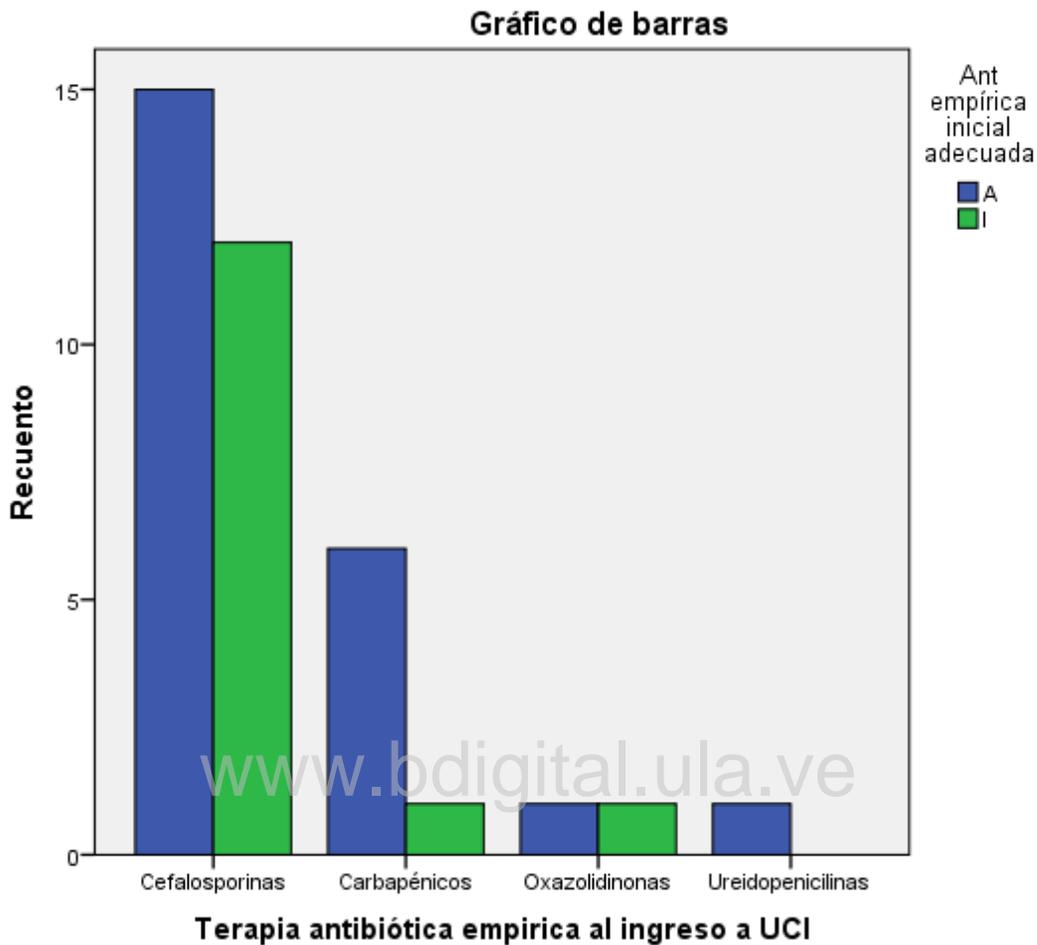
[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

- Origen de la infección:

En las NAC (n=30), el esquema antibiótico inicial fue adecuado en el 66,7% de los casos (n=20), en las neumonías AAS (n=7) este rendimiento positivo se observó en el 42,9% (n=3) (p=0,228).

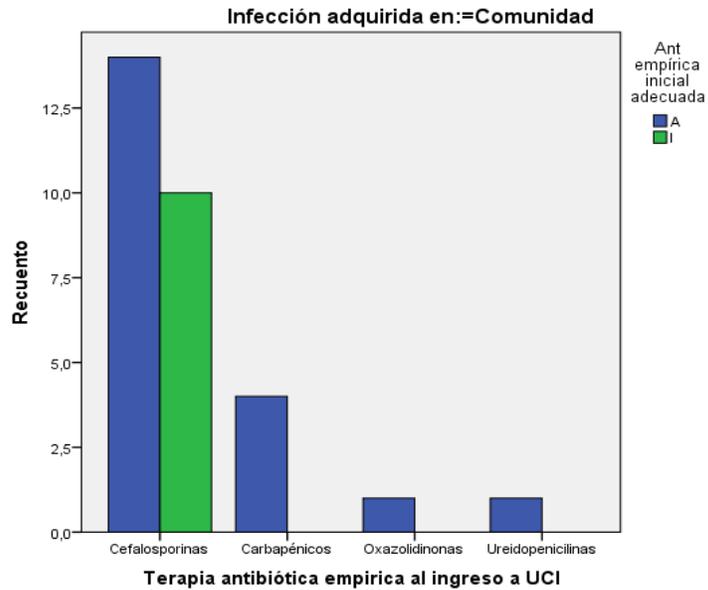
- Cobertura antimicrobiana con la terapia empírica:

En el 73% de las infecciones respiratorias se usaron cefalosporinas de tercera generación (n=27) como monoterapia o combinada; en este grupo la terapia fue adecuada en el 55,6% de los casos (n=15). El esquema antibiótico con mayor porcentaje de éxito en infecciones respiratorias fue el que incluyó carbapenémicos (seis de siete casos) (p=0,409). Gráfico 1

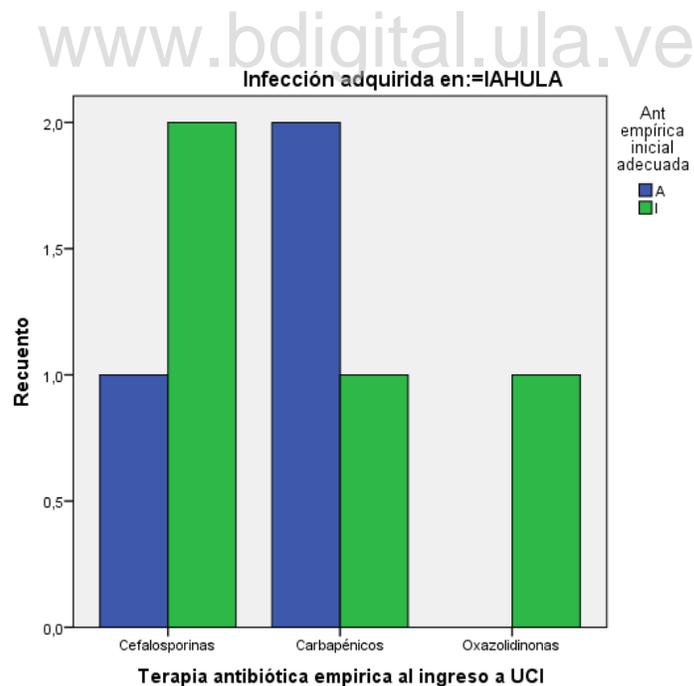


**Gráfico 1: Adecuación de la terapia antibiótica empírica en las infecciones respiratorias presentes al ingreso a UCI**

Al separar las infecciones respiratorias por el origen (NAC o IAAS), se encontró que la efectividad de las cefalosporinas bajó de 58,3% en NAC a 33,3% en IAAS; en los carbapenémicos de 100% a 66,7%. El Linezolid se usó en dos casos, fue inefectivo en una IAAS. Gráficos 2 y 3



**Gráfico 2: Adecuación de la terapia antibiótica empírica en las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad**



**Gráfico 3: Adecuación de la terapia antibiótica empírica en las infecciones respiratorias asociadas con la asistencia sanitaria**

- Condición de la infección respiratoria al ingreso a UCI

La terapia empírica indicada al ingreso se relacionó con la edad y condición clínica del niño; dentro de las NAC (n=30), ocho casos ingresaron en postoperatorio por decorticación, siete presentaban neumonías complicadas con derrame, dos niños se encontraban en período gris y en un caso el infiltrado radiológico era de tipo miliar.

En las NAC no complicadas desde el punto de vista radiológico, pero que ingresaron a UCI por disfunción respiratoria y sepsis, la adecuación de la terapia antibiótica fue del 50%; aunque el esquema más utilizado fue una combinación de cefalosporina de 3ra generación y macrólidos (n=8), mayor efectividad mostraron las cefalosporinas de tercera como monoterapia (66,7%). En todas las NAC complicadas con derrame, la indicación fue cefalosporina con vancomicina y fue efectiva en el 71,4% de los casos. Tabla 6

Cuando el paciente ingresó con infección activa luego de toracotomía (decorticación/ lobectomía) la efectividad de la terapia fue del 75%; los esquemas utilizados fueron diversos, siendo más efectivos los basados en carbapenémicos (100%); cuando se usó cefalosporinas como monoterapia la efectividad fue del 33,3%. Dos niños ingresaron en período gris (dos a tres meses de vida), en ambos la terapia fue adecuada. Un niño presentó infiltrado tipo miliar se trató con carbapenémicos más anfotericina y fue adecuada la terapia. Tabla 6

**Tabla 6. Adecuación de la antibioticoterapia empírica en las neumonías adquiridas en la comunidad por condición al ingreso a UCI**

Situación especial dentro de la NAC	Esquema de antibióticos	Antibioticoterapia empírica inicial		Total
		Adecuada	Inadecuada	
<b>NAC no complicada radiológicamente</b>	Monoterapia con Cefalosporinas de 3ra G	2 66,7%	1 33,3%	3 100%
	Cefalosporinas de 3ra G + Macrólidos	4 50%	4 50%	8 100%
	Penicilina cristalina + Aminoglucósidos	0 0,0%	1 100%	1 100%
	<b>Total</b>	6 50,0%	6 50,0%	12 100%
<b>NAC complicada</b>	Cefalosporinas de 3ra G + Vancomicina	5 71,4%	2 28,6%	7 100%
<b>Post-decorticación</b>	Carbapenémicos + Metronidazol	1 100,0%	-	1 100%
	Carbapenémicos + Vancomicina	2 100,0%	-	2 100%
	Cefalosporinas de 3ra G	1 33,3%	2 66,7%	3 100%
	Linezolid	1 100%	-	1 100%
	Piperacilina tazobactam + Aminoglucósido	1 100%	-	1 100%
	<b>Total</b>	6 75,0%	2 25,0%	8 100%
<b>Período gris</b>	Cefalosporinas de 3ra G + Macrólidos	1 100,0%	-	1 100%
	Cefalosporinas de 3ra G + Vancomicina	1 100,0%	-	1 100%
<b>Infiltrado miliar</b>	Carbapenémicos + Anfotericina B	1 100,0%	-	1 100%

En la población de niños con infecciones respiratorias AAS (n=7), se utilizaron diversos esquemas de terapia empírica; solo fue constante en los niños con inmunosupresión (n=2) el uso de carbapenémicos junto a vancomicina y anfotericina B; fue adecuada en uno de ellos. La adecuación de la terapia en niños sin inmunosupresión fue menor (40%, n=2).Tabla. 7

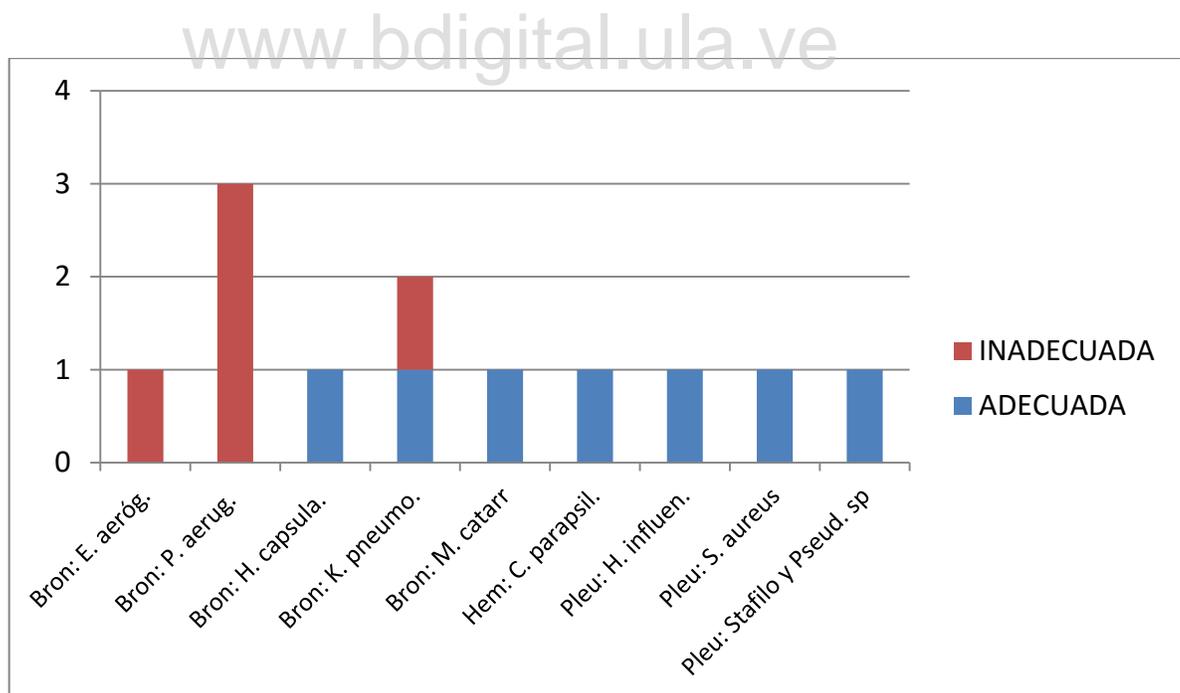
**Tabla 7. Adecuación de la antibioticoterapia empírica en las infecciones respiratorias asociadas con la asistencia sanitaria por condición al ingreso a UCI**

Condición asociada a la IAAS	Esquema antibiótico	Terapia empírica inicial		Total
		N° (%)		
		Adecuada	Inadecuada	
Ninguna	Carbapenémicos	1 (100)	-	1 (100)
Post-decorticación con sonda pleural previa	Cefalosporinas de 3ra G + Trimetropin Sulfametoxazol	-	1 (100)	1 (100)
	Cefalosporinas de 3ra G + Vancomicina	1 (50)	1 (50)	2 (100)
Referido de otra UCI	Linezolid + Quinolona + caspofungina	-	1 (100)	1 (100)
Inmunosupresión	Carbapenémicos + Vancomicina + Anfotericina	1 (50)	1 (50)	2 (100)
<b>Total</b>		<b>3 (42,9)</b>	<b>4 (57,1)</b>	<b>7(100)</b>

- Aislamiento microbiológico en cultivos:

En todos los niños con infección respiratoria se obtuvieron cultivos en las primeras 72 horas del ingreso a UCI, doce de los cuales reportaron un aislamiento positivo (32,4%), nueve eran procedentes de niños con NAC y tres de niños con IAAS. La mayoría de las muestras positivas eran de secreción bronquial (66,6%, n=8). El germen aislado con mayor frecuencia fue *P. aeruginosa* en secreción bronquial (n=3), dos en NAC y una en IAAS.

En los 12 aislamientos, la terapia empírica iniciada fue inadecuada en cinco casos (41,6%), y todos fueron bacterias Gram negativas (*P. aeruginosa*, *E. aerogenes* y *K. pneumoniae*). Gráfico 4



**Gráfico 4: Adecuación de la terapia antibiótica empírica en las infecciones respiratorias por tipo de aislamiento.**

Los cinco casos de bacterias Gram negativas con terapia empírica inadecuada recibían tratamiento con: Cefotaxime como monoterapia (n=2), asociado a Claritromicina (n=1), asociado a Vancomicina (n=1) y asociado a TMP-SMX (n=1). Tres de estos aislamientos se hicieron en NAC y dos en IAAS post-decorticación.

## **B. Antibioticoterapia profiláctica en situaciones especiales al ingreso a UCI**

B.1. Indicación de antibiótico profiláctico: dentro de la población analizada (n=104), el 37,5% recibió algún esquema de antibiótico profiláctico (n= 39); las principales indicaciones fueron los estados postoperatorios electivos (n=29), donde predominaron neurocirugía, cirugía de tórax (decorticación, neoplasias) y abdominal (resección de neoplasias y trasposición colónica entre otras). En los ingresos no quirúrgicos, predominó la profilaxis para NAVM (12,8%, n=5). Tabla 8

**Tabla 8. Indicaciones del antibiótico profiláctico por esquema de antibioticoterapia indicado al ingreso a UCI**

<b>Indicación de profilaxis antibiótica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Prevención de NAVM	5	12,8
Prevención de meningitis post-trauma	3	7,7
Prevención de sepsis puerperal	2	5,1
PO de alto riesgo: PO cráneo	11	28,2
PO tórax	8	20,5
PO Abdominal	8	20,5
PO Otro	2	5,1
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>

NAVM: Neumonía asociada a la ventilación mecánica, PO: postoperatorio

## B.2. Efectividad de la terapia antibiótica profiláctica:

Se consideró efectiva la terapia profiláctica, cuando el paciente no desarrolló la infección que se pretende evitar con la profilaxis en los casos médicos, obstétricos y trauma. En los casos quirúrgicos electivos, fue definida efectiva la profilaxis cuando el niño no presentó infección adquirida en UCI (a excepción de las infecciones micóticas). La profilaxis antibiótica fue efectiva en el 61,5% de los casos (n=24).

## B.3. Factores que influyen en la efectividad de la profilaxis antibiótica en ingresos a UCI sin infección (médicos y quirúrgicos):

- Indicación de la profilaxis:

La mayor efectividad de la terapia antibiótica profiláctica en pacientes sin cirugía electiva se observó en el subgrupo de profilaxis para meningitis post-trauma seguido de profilaxis para NAVM, donde el 80% de los casos no desarrolló esta infección. En los estados postoperatorios electivos, el mejor rendimiento profiláctico se observó en las cirugía de tórax y abdomen (62,5% cada una) ( $p=0,405$ ). Tabla 9

**Tabla 9. Efectividad de la terapia antibiótica profiláctica por indicación de la profilaxis**

Indicación del antibiótico profiláctico	Profilaxis efectiva		Total
	No	Si	
Prevencción de NAVM	1 20,0%	4 80,0%	5 100,0%
Prevencción de meningitis post-trauma	0 0,0%	3 100,0%	3 100,0%
Prevencción de sepsis puerperal	0 0,0%	2 100,0%	2 100,0%
PO cráneo	6 54,5%	5 45,5%	11 100,0%
PO tórax	3 37,5%	5 62,5%	8 100,0%
PO abdominal	3 37,5%	5 62,5%	8 100,0%
PO otro	2 100,0%	0 0%	2 100,0%
<b>Total</b>	15 38,5%	24 61,5%	39 100,0%

- Cobertura antimicrobiana con la profilaxis antibiótica:

En los pacientes no quirúrgicos, cinco niños recibieron profilaxis para NAVM con cefotaxime como monoterapia, en un caso se asoció vancomicina, este último fue el único que presentó NAVM por *P. aeruginosa*. En los tres niños que ingresaron con TEC abiertos, se utilizaron diferentes esquemas de antibióticos, ninguno desarrolló meningitis post trauma por lo tanto la profilaxis fue efectiva en el 100%; uno de estos niños recibió cefotaxime más clindamicina y desarrolló NAVM por *A. baumannii*.

Ingresaron dos adolescentes en puerperio (pre-eclampsia y síndrome de Hellp), aunque ambas tenían una cesárea segmentaria, no fueron incluidas en el grupo quirúrgico por no ser cirugías electivas; la prevención de sepsis puerperal se hizo con Ampicilina/Sulbactam en un caso y Cefazolina en otro, siendo efectiva en ambos casos. Tabla 10

**Tabla 10. Efectividad de la terapia antibiótica profiláctica por esquema antibiótico utilizado en pacientes sin cirugía electiva**

<b>Indicación profilaxis antibiótica</b>	<b>Nº</b>	<b>Esquema antibiótico</b>	<b>Infección Adquirida en UCI</b>	<b>Efectividad profilaxis n (%)</b>
Prevención de NAVM	5	5 Cefotaxime	1 NAVM ( <i>P. aeruginosa</i> )	4 (80%)
Prevención de meningitis post-trauma	3	1 Cefotaxime + Vancomicina + Amikacina	-	1 (100%)
		1 Cefotaxime + Clindamicina	1 NAVM ( <i>A. baumannii</i> )	0 (0%)
		1 Penicilina cristalina + Amikacina	-	1 (100%)
Prevención de sepsis puerperal	2	1 Ampicilina Sulbactam	-	1 (100%)
		1 Cefalosporina. de 1ra G	-	1 (100%)

En los pacientes con cirugías electivas, la profilaxis de infección se realizó con cefalosporina de 3ra generación en el 89,6% de los casos (n=26); como monoterapia (n=13, 50%) o combinados, especialmente con vancomicina en craniectomías (n=7) y con cobertura ampliada a Gram negativos y anaeróbios en laparotomías con apertura de asas intestinales (n=4). Tabla 11

En PO de cráneo, el esquema más utilizado fue cefotaxime más vancomicina (63,6%, n=7), en estos la efectividad fue solo del 43%, ya que cuatro pacientes desarrollaron NAVM, diagnosticadas por el *Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)*, en una de ellas se aisló *S. aureus*. En tres casos se usó cefotaxime como monoterapia, fue el grupo con la mayor tasa de infección (66,6%), una de las cuales fue infección del SNC, el germen aislado en sangre fue *E. faecium*. Tabla 11

En cirugía de tórax, aunque solo se usó en dos casos, fue más efectiva Ampicilina/Sulbactam (no infección) que el cefotaxime (50% de infección), dos de las tres infecciones fueron de herida operatoria. En cirugía abdominal sin compromiso de asas intestinales, mostró mayor efectividad Ampicilina/Sulbactam sobre Cefotaxime, pero solo se usó en un caso. En los casos con lesión de asas intestinales (n=4), se usó la combinación de Cefotaxime, Metronidazol y Amikacina, la cual mostró efectividad en el 50% de los casos y la infección presentada fue NAVM (n=2) Tabla 11

**Tabla 11. Efectividad de la terapia antibiótica profiláctica por esquema antibiótico utilizado en pacientes con cirugía electiva**

Indicación profilaxis antibiótica	Nº pac	Esquema antibiótico	Infección adquirida en UCI	Efect. n (%)
PO cráneo	11	7 Cefotaxime + Vancomicina	1 NAVM (S.aureus)	3 (43)
			3 NAVM cultivo negativo	
		3 Cefotaxime	1 SNC (Hemo: E. faescium)	1 (33)
			1 IRCVC (P.aeruginosa)	
1 Cefotaxime + Amikacina	- -	1 (100)		
PO tórax	8	6 Cefotaxime	1 Herida (S.aureus)	3 (50)
			1 Herida cultivo negativo	
			1 NAVM (Hemo: S.viridans)	
2 Ampicilina/ Sulbactam	- -	2 (100)		
PO Abdominal	8	4 Cefotaxime+ Metronidazol+ Amikacina	1 NAVM (A.baumannii)	2 (50)
			1 NAVM (cultivo negativo)	
		3 Cefotaxime	1 IRCVC (S.aureus)	2 (67)
			1 Ampicilina/ Sulbactam	
PO ORL	1	1 Cefotaxime	1 Urinaria (E. faescium)	0
PO Ortop.	1	1 Cefotaxime + Amikacina	1 Herida (cultivo negativo)	0

NAVM: Neumonía asociada a la VM, IRCVC: Infección relacionada con CVC

- Duración de la terapia antibiótica profiláctica:

No hubo diferencia significativa en la duración media de la terapia profiláctica en los niños con profilaxis adecuada o inadecuada (3,90 días; ET: 0,804, Vs 4,62 días; ET: 0,789;  $p=0,530$ ).

**Influencia en la mortalidad de la adecuación de la antibioticoterapia empírica dirigida al foco infeccioso de ingreso:**

La mortalidad en los niños que ingresaron con infección a UCI, fue del 14,3% ( $n=9$ ); la mortalidad estimada por el *PRIMS* era de 20,437 (Rango: 0,8 a 73,4; DT: 18,7505), para una razón estandarizada de mortalidad favorable de 0,69. La mortalidad fue mayor en los niños con meningo/encefalitis ( $n=4$ , 36,3%) y endocarditis ( $n=1$ , 33,3%); en infecciones respiratorias bajas fue del 10,8% ( $n=4$ ).

En la muestra analizada, la adecuación de la terapia empírica no influyó en la mortalidad por todas las causas ( $p=0,470$ ); aunque no ocurrieron muertes relacionadas con infección en el grupo con terapia adecuada, la diferencia no fue significativa respecto al grupo con terapia inadecuada ( $p=0,170$ ). Tampoco se encontraron diferencias significativas en otras variables demográficas (edad, sexo) y clínicas (presencia de comorbilidad, categoría diagnóstica, *PRIMS*). La terapia antibiótica adecuada al ingreso no influyó en los días de VM, hospitalización en UCI o general. Tablas 12 y 13

**Tabla 12. Variables categóricas demográficas y clínicas de la muestra por adecuación de la terapia empírica dirigida al foco infeccioso de ingreso**

Variables categóricas de la muestra	Terapia empírica dirigida al foco infeccioso		Total	Valor de p	
	Adecuada	Inadecuada			
Sexo	24	16	40	0,446	
Masculino	61,5%	66,7%			
Presencia de comorbilidad	16	11	27	0,454	
	41,0%	45,8%			
Categoría diagnóstica	Médica	25	17	42	0,320
		64,1%	70,8%		
	Quirúrgica	14	6	20	
	35,9%	25,0%			
	Trauma	-	1	1	
			4,2%		
Mortalidad por todas las causas	5	4	9	0,470	
	12,8%	16,7%			
Mortalidad por sepsis	-	2	2	0,170	
		8,3%			

**Tabla 13. Variables cualitativas demográficas y clínicas de la muestra por adecuación de la terapia empírica dirigida al foco infeccioso de ingreso**

Adecuación de la antibioticoterapia empírica inicial		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Valor de p
Edad en años	A	3,869	4,4493	,7125	0,824
	I	3,611	4,4539	,9091	
PRIMS	A	23,013	20,7197	3,3178	0,133
	I	16,250	14,4537	2,9504	
Días de ventilación mecánica	A	6,59	8,372	1,341	0,598
	I	7,71	7,698	1,571	
Días de UCI	A	10,42	9,692	1,572	0,508
	I	12,00	8,049	1,643	
Días de hospitalización total	A	37,85	21,848	3,499	0,876
	I	38,75	22,726	4,639	

A: Adecuada, I: Inadecuada

**Influencia en la mortalidad de la eficacia de la terapia antibiótica profiláctica en pacientes sin infección al ingreso:**

La mortalidad en este grupo fue de 12,8% (n=5), muy similar a la estimada por el PRIMIS (13,295, rango: 0,5 a 69,6; DT: 13,7883). No hubo diferencias en la mortalidad entre pacientes con terapia profiláctica efectiva o no (p=0,649).

Ocurrieron tres muertes en el grupo con profilaxis efectiva, pero ninguna estuvo relacionada con infección. Dos niños del grupo con profilaxis no efectiva murieron, una muerte fue secundaria a infección (NAVM y absceso mediastinal post cirugía toraco-abdominal). No hubo diferencias en otras variables demográficas y clínicas.

Tabla 14

**Tabla 14. Variables categóricas demográficas y clínicas de la muestra por efectividad de la antibioticoterapia profiláctica**

Variables categóricas de la muestra		Terapia profiláctica efectiva		Total	Valor de p
		No n (%)	Si		
Sexo	Masculino	9 (45)	11 (55)	20	0,298
Presencia de comorbilidad		10 (50)	10 (50)	20	0,117
Categoría diagnóstica	Médica	1 (6,7)	5 (20,8)	6	0,361
	Quirúrgica	10 (66,7)	11 (45)	21	
	Obstétrica	-	2 (8,3)	2	
	Trauma	4 (26,7)	6 (25)	10	
Mortalidad por todas las causas		2 (13,3)	3 (12,5)	5	0,649
Mortalidad por sepsis		1 (6,7)	-	1	0,385

En las variables cuantitativas, no se observó diferencias en la edad, tampoco en la probabilidad de muerte estimada por el PRIMIS; sin embargo las variables de resultado, mostraron reducción significativa en los días de VM, de hospitalización en UCI y general en los niños con terapia profiláctica efectiva. Tabla 15

**Tabla 15. Variables cuantitativas demográficas y clínicas de la muestra por efectividad de la antibioticoterapia profiláctica**

Efectividad de esquema antibiótico profiláctico		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Valor de p
Edad en años	Si	6,709	6,480	1,322	0,435
	No	5,272	4,842	1,250	
Probabilidad de muerte por PRIMIS	Si	13,263	16,600	3,388	0,983
	No	13,347	7,954	2,053	
Días de ventilación mecánica	Si	2,58	2,765	0,564	0,043
	No	10,60	18,573	4,796	
Días de UCI	Si	4,96	4,102	0,837	0,024
	No	13,80	17,733	4,579	
Días de hospitalización total	Si	24,50	24,159	4,931	0,035
	No	40,20	19,951	5,151	

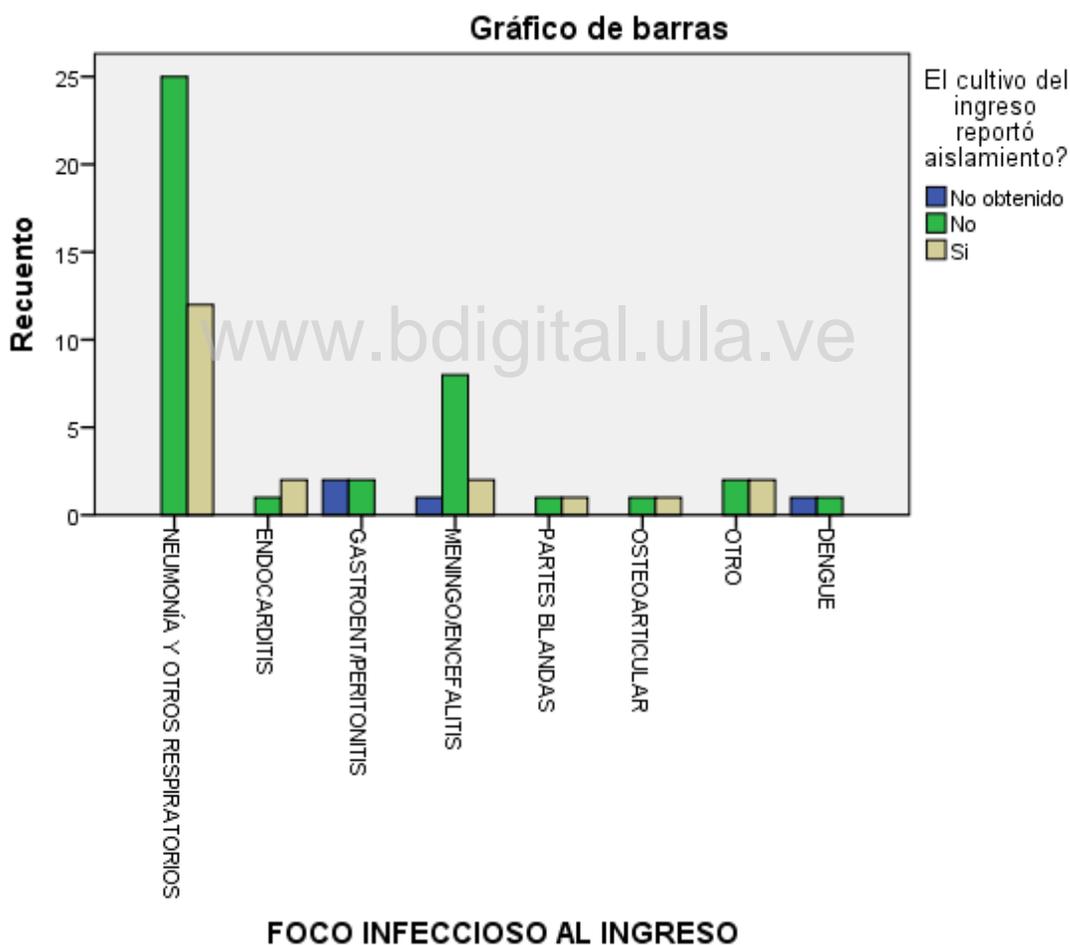
### Rendimiento de la obtención de cultivos al ingreso a UCI:

Fueron realizados 69 cultivos en la primera semana de ingreso a UCI, de los cuales el 30,4% (n=21) arrojó un aislamiento positivo. El mayor número de cultivos positivos reportado fueron procedentes de aspirados traqueales (n=8, 38%), seguido por los hemocultivos (n=4) y líquido pleural (n=3). Tabla 16

**Tabla 16. Reportes de cultivos obtenidos en las primeras 72 h de ingreso a UCI por tipo de muestra**

Reporte de cultivos		Nº	Porcentaje
No obtenidos		35	33,7
No hubo crecimiento bacteriano		48	46,2
Aspirado	<i>E. aerogenes</i>	1	1,0
Traqueal	<i>P.aureuginosa</i>	3	2,9
	<i>H. capsulatum</i>	1	1,0
	<i>K. pneumoniae</i>	2	1,9
	<i>M. catarralis</i>	1	1,0
	Sangre	<i>P.aureuginosa</i>	1
	<i>C. parapsilosis</i>	1	1,0
	<i>S. aureus</i>	2	1,9
Líquido pleural	<i>H. influenzae</i>	1	1,0
	<i>S. aureus</i>	1	1,0
	<i>S. aureus + E. coli</i>	1	1,0
Secreción de heridas	<i>P.aureuginosa</i>	1	1,0
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1,0
Urocultivo	<i>A.baumannii</i>	1	1,0
	<i>K. pneumoniae + E. coli</i>	1	1,0
CVC	<i>P.aureuginosa</i>	1	1,0
Líquido articular	<i>S. aureus</i>	1	1,0
<b>Total</b>		<b>104</b>	<b>100,0</b>

El mayor porcentaje de cultivos positivos por foco infeccioso lo tienen los hemocultivos en endocarditis (dos de tres casos, 66,7%), seguido de la secreción de heridas en infección de partes blandas y el líquido articular en artritis séptica (50% cada uno), pero el número de pacientes en estas infecciones fue escaso. En las infecciones respiratorias presentes al ingreso a UCI, se encontró un rendimiento positivo de los cultivos del 32,4% (Doce de un total de 37 neumonías). Gráfico 5



**Gráfico 5: Reporte de cultivos obtenidos por foco infeccioso al ingreso a UCI**

## DISCUSIÓN

Con el propósito de conocer la utilización de antibióticos en la UCI pediátrica del IAHULA y la influencia de la terapia antibiótica adecuada en el pronóstico de los niños, se realizó el presente análisis de los esquemas de antibioticoterapia utilizados en dos poblaciones: 1. Niños con infección al ingreso y 2. Niños ingresados sin infección en los que se usó antibioticoterapia profiláctica. De acuerdo a los criterios utilizados en este análisis, la terapia empírica inicial fue adecuada en el 62% de los niños que ingresaron con infección y de 61,5% en aquellos en que se indicó profilaxis antibiótica.

La frecuencia de terapia empírica inadecuada se encuentra alrededor del 20% en adultos con shock séptico<sup>7</sup> y alrededor del 23% en bacteremias<sup>9,25</sup>. Cosgrove S, *et al*<sup>26</sup>; reportan una mayor frecuencia de prescripciones empíricas inadecuadas en diversas infecciones (30%); lo que se asemeja al 38% encontrado en el presente trabajo, donde se incluyeron todas las infecciones presentes al ingreso a UCI.

Laine N, *et al*<sup>11</sup> reportan baja frecuencia de terapia antibiótica inadecuada (17%) en niños con hemocultivos positivos, pero su medición no se hizo con la terapia empírica inicial, sino hasta 72 h después del reporte del cultivo, encontrando como causa que el resultado del cultivo fue parcial o totalmente ignorado.

Los estudios revisados basan su definición de terapia antimicrobiana adecuada en resultados de aislamientos microbiológicos; cuando el paciente no recibe al menos

un agente antimicrobiano para el cual el agente infeccioso es susceptible, el tratamiento se considera inapropiado <sup>6, 9, 25</sup>.

Duarte-Raya F, *et al* <sup>13</sup>; recomiendan que para catalogar la terapia antibiótica como adecuada, además de la indicación precisa para la infección sospechada, basada en las recomendaciones internacionales e institucionales y el resultado de cultivos, deben considerarse también las condiciones relacionadas con el antibiótico propiamente dicho (dosis, vía de administración, horario, dilución, tiempo de infusión y días de tratamiento).

Dada la limitada disponibilidad de cultivos microbiológicos en el IAHULA, en el diseño del presente trabajo para definir la terapia empírica como adecuada, en ausencia de cultivos positivos se utilizó el criterio del equipo tratante, basado en la evolución clínica satisfactoria del niño y el hecho de no requerir rotación de antibióticos. De hecho, el resultado del cultivo positivo se obtuvo solo en 20 casos, en los restantes la calificación como adecuada o inadecuada se basó en la evolución del paciente (68,2%, n=43)

Esta definición basada en el criterio del equipo médico tratante, debe haber influido en la elevada frecuencia de terapia empírica considerada inadecuada, puesto que discretos avances del SRIS pudieron ser interpretados como deterioro clínico e inducir la rotación o escalación de antibióticos. Las variables relacionadas con la dosis y administración del antibiótico no fueron consideradas en este estudio.

Además de la definición utilizada, se describen diversos factores que influyen en la utilidad de la terapia empírica inicial: foco infeccioso, origen de la infección (adquirida en la comunidad o IAAS), resistencia bacteriana regional e institucional, severidad de la enfermedad, entre otras <sup>8, 10, 21</sup>.

Por foco infeccioso, se observó que la terapia empírica adecuada se encuentra cercana al 65% en infecciones respiratorias, endocarditis y meningococcal. Puesto que las infecciones respiratorias fueron observadas con mayor frecuencia (58,7% de las infecciones) el análisis de los factores intervinientes en la adecuación de la terapia antibiótica, se realizó en este grupo de pacientes (n=37). En infecciones respiratorias, la terapia empírica fue adecuada en el 66,7% de los casos con NAC y en el 42,9% de las neumonías asociadas a la atención sanitaria (NAAS), aunque no alcanzó significancia estadística (p=0,228). No se encontraron estudios en la literatura revisada que evaluaran la idoneidad de la terapia empírica en infecciones respiratoria.

El bajo porcentaje de éxito en las NAAS debe atribuirse en gran parte al uso de terapia empírica no apegada a las normas, puesto que dentro de las siete NAAS, se usaron cinco esquemas antibióticos diferentes; las guías de tratamiento (IDSA) recomiendan el uso de glucopéptidos y cefalosporinas con actividad antipseudomónica, en pacientes de alto riesgo con NAAS, solo uno de estos casos tenía esta cobertura, pero no se aisló germen a pesar de evolución clínica tórpida. Los fracasos en este grupo determinados por cultivo, se debieron a *P. aeruginosa* y

*K. pneumoniae*. El tratamiento de los dos niños con inmunosupresión estuvo apegado a los protocolos (Carbapenémicos + Vancomicina + Anfotericina B).

En las NAC, situaciones poco habituales no incluidas en los protocolos influirían negativamente en la selección de la terapia antibiótica idónea; sin embargo en este estudio, la frecuencia de terapia adecuada fue superior en las NAC complicadas con derrame (71,4%), imagen miliar (100%) y las ingresadas en postoperatorio inmediato post-decorticación (75%), respecto a las NAC no complicadas radiológicamente (50%).

Los niños con NAC que ingresan a UCI presentan sepsis y disfunción respiratoria, para lo cual las Guías Para el Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas de la Organización Panamericana de la Salud 2004.<sup>27</sup> Recomiendan el uso de Cefotaxime o Ceftriaxone como monoterapia; esta se usó en tres de doce niños con NAC, con una frecuencia de éxito del 66,7%; la efectividad fue menor (50%) con la combinación de cefalosporina de 3ra generación y macrólidos (n=8), combinación recomendada en menores de 3 meses, adolescentes y adultos<sup>28</sup>.

Los resultados de cultivos muestran que en buena medida la terapia fue inadecuada porque en tres casos de NAC el agente infeccioso fueron bacterias Gram negativas. En bacteriemias adquiridas en UCI, Zaragoza R *et al*<sup>9</sup>; encontraron que la terapia fue inadecuada en el 54% de los casos donde se aislaron gérmenes Gram negativos.

En los niños que ingresaron sin infección a UCI, se siguieron esquemas de profilaxis antibiótica para una diversidad de situaciones, especialmente en estados postoperatorios, prevención de NAVM y meningitis post-trauma. Stocker M, *et al* <sup>19</sup> reportan un 68% de los ingresos como estados postoperatorios de cirugía cardiovascular, por lo tanto la mayoría de los esquemas antibióticos empleados son de tipo profiláctico.

La profilaxis antibiótica fue efectiva en el 61,5% de los casos de este estudio, pero este porcentaje varió ampliamente entre las diversas indicaciones de profilaxis, alcanzando un 42% en estados postoperatorios, lo que traduce un elevado número de pacientes que desarrollan IAAS durante su hospitalización en UCI para manejo del postoperatorio. Duarte Raya F *et al* <sup>13</sup> reportan también bajo porcentaje de terapia adecuada en estados postoperatorios (48%).

En mayo del 2015 se inició un protocolo de prevención de NAVM en la UCI pediátrica, aplicado a niños sin infección al ingreso y en el que no se cumplía otro protocolo de profilaxis, como prevención de meningitis post-trauma o estados postoperatorio. El protocolo incluía dentro de las medidas, utilizar cefotaxime por 48 horas, iniciados luego de la intubación endotraqueal para la VM <sup>29</sup>; solo cinco niños entraron en este grupo y uno desarrolló NAVM (efectividad del 80%). En prevención de meningitis post trauma craneano, la efectividad fue del 100% con tres esquemas diferentes.

La principal indicación de profilaxis fueron los estados postoperatorios, todos mostraron un rendimiento inferior al 62,5%; fue más bajo en craniectomías (45,5%), es esta última el error constante fue el uso de cefalosporinas de 3ra generación junto a vancomicina, cuando la indicación es cefalosporina antipseudomona más vancomicina.<sup>30</sup> Varios factores pueden explicar la escasa efectividad de los esquemas profilácticos, donde destacan, la multiplicidad de esquemas utilizados (aunque tenían similar cobertura), la falta de disponibilidad de terapia antibiótica idónea y la duración del esquema profiláctico.<sup>13</sup>

El presente estudio reveló un elevado uso de antibióticos de amplio espectro al ingreso en UCI. Para el tratamiento de todas las infecciones observadas, se emplearon cefalosporinas de tercera generación en el 66,7% (n=42), combinadas con otros antibióticos en el 78,6% de los casos, para cobertura ampliada contra estafilococos o para gérmenes atípicos. En los pacientes con cirugías electivas, también se observó desmesurado uso de cefalosporinas 3ra G (89,6% de los casos), como monoterapia (50%) o con cobertura ampliada para stafilococo en craniectomías y para gram negativos y anaeróbios en laparotomías con apertura de asas intestinales.

También se observó elevado uso de carbapenémicos; en 15,8% (n=10) de los casos con infección al ingreso, la terapia se inició con Meropenem. El uso de antibioticoterapia de amplio espectro como carbapenémicos, monobactámicos y polimixinas son catalogados como tratamientos restringidos por Duarte-Raya, *et al*<sup>13</sup> (antibióticos de muy amplio espectro), en su estudio, cuando estos fueron utilizados

como tratamiento de entrada se consideró adecuada la indicación en el 41% de los casos, pues generalmente no se apega a las guías de tratamiento antibiótico.

Ruvinsky S, *et al*<sup>12</sup>; analizaron la prescripción de antibióticos en 376 pacientes pediátricos hospitalizados en unidades de cuidados intermedios e intensivos, evidenciaron un alto uso de cefalosporina de tercera generación, carbapenémicos y vancomicina, considerándola inadecuada en el 35,6% de los casos.

Laine N, *et al*<sup>11</sup>; reportan como principal causa de uso inadecuado de antimicrobianos, indicar Vancomicina como terapia de inicio en pacientes con bacteriemia por estafilococos oxacilino-sensibles, aunado a la falta de de-escalación en el momento en que se aísla el patógeno en cuestión. En el presente estudio la vancomicina se utilizó en el esquema empírico inicial con elevada frecuencia (42,8%, n=27) asociada a cefalosporinas de 3ra generación en la mayoría de los casos (n=21).

Stocker M, *et al*<sup>9</sup>; evidenciaron que el porcentaje de terapia empírica apropiada para infecciones clínicas con cultivo negativo, incrementó de 18% a 74% ( $p < 0.0001$ ), luego de una intervención que consistió en la aplicación de una lista de control del cumplimiento de los 12 pasos de la CDC para disminuir la resistencia bacteriana. Otro resultado beneficioso de la intervención fue mayor uso de esquemas profilácticos por menos de 72 h.

Otros métodos utilizados para mejorar el adecuado cumplimiento de terapia antibiótica empírica, es la aplicación de listas de chequeo y seguimiento del paciente basado en la clínica, resultados de laboratorio, dosis y administración del antibiótico y resultado de cultivos, con lo que se describe mejor cumplimiento de las guías establecidas <sup>24,31</sup>.

Rainieri E, *et al* <sup>21</sup>; en un estudio prospectivo de cohortes en cuatro años en una UCI, aplicaron una intervención dada por la instauración de un programa de consulta sistemática al especialista en infecciones. Reportan un aumento del 20,4% (P=0,0001) en el cumplimiento de las guías para terapia antimicrobiana empírica, la frecuencia de terapias antimicrobianas apropiadas aumentaron de 68% a 84% (P 0.004), lo que tradujo una disminución en la mortalidad y en los días de hospitalización en UCI.

La influencia de la terapia antimicrobiana empírica adecuada para reducir la mortalidad es conocida<sup>7</sup>; Rainieri E, *et al* <sup>21</sup>; en un estudio realizado en 108 hospitales de Norte América y Europa, encontraron que la terapia empírica inapropiada en pacientes adultos con sepsis, fue un predictor independiente de mortalidad (OR= 1.8; IC 95%: 1.2 to 2.6).<sup>25</sup>

En el presente trabajo, la mortalidad por todas las causas (p= 0,470) y la mortalidad atribuida a infección fue similar en niños con terapia empírica adecuada e inadecuada (0% y 8,3%; p=0,170): En los niños con terapia adecuada no hubo muertes por sepsis, lo que hace probable que una muestra mayor de pacientes

permitiría demostrar la influencia de la terapia empírica inadecuada en la mortalidad por infección (solo se analizaron 63 niños con infección). Zaragoza R, *et al*;<sup>9</sup>, tampoco encontraron mayor mortalidad relacionada con terapia antimicrobiana empírica inadecuada, en una muestra de 166 pacientes adultos.

En los niños que recibieron profilaxis con antibióticos, no se observó diferencias en la mortalidad relacionada con profilaxis efectiva o no ( $p= 0,649$  muerte por todas las causa y  $p=0,385$  muerte por infección). Sin embargo, la profilaxis adecuada, definida como esquema antibiótico que evitó que el paciente presentara infección adquirida en UCI se relacionó con reducción significativa de los días de VM ( $p=0,03$ ), de hospitalización en UCI ( $p=0,024$ ) y en menor medida de los días de hospitalización general ( $0,035$ ).

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CONCLUSIONES

El presente estudio evidenció un elevado e inapropiado uso de antimicrobianos de amplio espectro en la UCI pediátrica, lo que habitualmente se asocia a elevada frecuencia de infecciones y pronóstico desfavorable. Los resultados del presente estudio son alarmantes, por lo que la implementación de medidas que ayuden a solventar este problema es una prioridad.

La bibliografía revisada y las observaciones hechas con este trabajo, atribuyen la terapéutica antimicrobiana inadecuada al desconocimiento de las guías de tratamiento; por lo que idear mecanismos que permitan darlas a conocer y recordarlas en forma continua, contribuirían a la disminución del uso inadecuado de antibióticos.

Para mantener un uso adecuado de antimicrobianos, es necesario un monitoreo constante del uso de las guías de práctica clínica con técnicas de retroalimentación continua para identificar fallas tempranas en el tratamiento, así como la vigilancia microbiológica y espectros de resistencia dentro de la UCI pediátrica y otras áreas pertinentes en el IAHULA.

## RECOMENDACIONES

1. Elaborar guías de práctica clínica para tratamiento antibiótico empírico y profiláctico según los diversos estados patológicos de manera que el personal conozca y mantenga el uso adecuado de antibióticos.
2. Seleccionar estrategias que se ajusten a las posibilidades de la institución para la vigilancia de la administración de antibióticos, tales como: Análisis prospectivo y revisión de antibióticos seleccionados con lapsos de 48-72 horas para decidir la continuación o interrupción de los mismos y programas de control de antibióticos que ameriten la aprobación previa de expertos en enfermedades infecciosas, para la administración de antimicrobianos de amplio espectro.
3. La disponibilidad de un servicio de microbiología que labore de manera continua (horario nocturno, feriados y fines de semana) es imprescindible para el manejo y procesamiento de las muestras de manera oportuna e idónea. Además de la disponibilidad en dicha área de los insumos necesarios para procesar cultivos de toda índole (sangre, secreción bronquial, orina, secreción de herida, punta de catéter, entre otras).

## BIBLIOGRAFIA

1. Salas A, Aranda E. Antibiotic prescribing patterns as empirical therapy among hospitalized patients in a Bolivian paediatric teaching hospital. *Acta Paediatr* 2007; 96(10):1533-5.
2. Levy E, Swami S, Dubois G, Wendt R, Banerjee R. Rates and Appropriateness of Antimicrobial Prescribing at an Academic Children's Hospital, 2007–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33(4):346-53
3. Ohl CA, Luther VP. Antimicrobial stewardship for inpatient facilities. *J Hosp Med* 2011; 6(1):S4–S15
4. Bartlett J. A call to arms: the imperative for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (1): S4-S7.
5. Pestotnik SL. Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2005; 25:1116–25.
6. Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(3):15–21.
7. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136(5):1237–48.
8. Garnacho-Montero, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C. Adequate antibiotic therapy prior to ICU

- admission in patients with severe sepsis and septic shock reduces hospital mortality. *Crit Care* 2015; 19:302
9. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(5):412–8.
  10. Erbay A, Idil A, Gokhan M, Mumcuoglu I, Balaban N. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Int J of Antimicrobial Agents* 2009; 34: 575–579
  11. Laine N, Vaara M, Anttila V-J, Hoppu K, Laaksonen R, Airaksinen M, et al. Evaluation of Antimicrobial Therapy of Blood Culture Positive Healthcare-Associated Infections in Children. *PLoS ONE* 2015; 10(11): e0141555. doi:10.1371/journal.pone.0141555
  12. Ruvinsky S, Mónaco A, Pérez G, Taicz M, Inda L, Kijko I, et al. Motivos de la prescripción inadecuada de antibióticos en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Rev Panam Salud Publica*. 2011; 30(6):580–5
  13. Duarte-Raya F, Rodríguez M, Anda M, Granados M, Vargas A. Uso adecuado de antimicrobianos en pediatría en un hospital de tercer nivel. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(2):150-7
  14. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health. Surgical site infection prevention and treatment of surgical site infection Clinical Guideline, October 2008 (NICE)
  15. Salkind A, Rao K. Profilaxis antimicrobiana para prevenir infecciones en la herida quirúrgica. *Am Fam Phys* 2011; 83: 855-890.

16. Dellinger R. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 *Crit Care Med* 2008 Vol. 36, No. 1
17. CDC 12-Step program to prevent antimicrobial resistance in health care settings (CDC antimicrobial resistance website) 2000 Available at: <http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/default.html>.
18. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2
19. Stocker M, Ferrao E, Banya W, Cheong J, Macrae D, Furck A, et al. Antibiotic surveillance on a paediatric intensive care unit: easy attainable strategy at low costs and resources *BMC Pediatrics* 2012, 12:196
20. Suppli M, Aabenhus R, Harboe ZB, Andersen LP, Tvede M, Jensen JU. Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2011 Jul; 17 (7):1078–83
21. Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L. Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 2008; 36(4):283–90
22. Patel SJ, Larson EL, Kubin CJ, Saiman L: A review of antimicrobial control strategies in hospitalized and ambulatory pediatric populations. *Pediatr Infect Dis J* 2007, 26:531–537
23. Metjian TA, Prasad PA, Kogon A, Coffin SE, Zaoutis TE: Evaluation of antimicrobial stewardship program at a pediatric teaching hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2008, 27:106–111

24. Newland J, Hersh A. Purpose and Design of Antimicrobial Stewardship Programs in Pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 862–863
25. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand J, Lew D, Pittet D et al. Inappropriate Initial Antimicrobial Therapy and Its Effect on Survival in a Clinical Trial of Immunomodulating Therapy for Severe Sepsis. *Am J Med* 2003; 115: 529-35
26. Cosgrove S, Patel A, Song X, Miller R, Speck K, Banowetz A et al. Impact of Different Methods of Feedback to Clinicians After Postprescription Antimicrobial Review Based on the Centers for Disease Control and Prevention's 12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance Among Hospitalized Adults. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28(6): 641-6
27. Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Organización Panamericana de la Salud. 2004
28. IDSA Practice Guidelines: community-acquired pneumonia (CAP) in infants and children. *Arch Bronconeumol* 2010; 46 (10): 543-58
29. Sánchez M. Pro descontaminación selectiva. *Med Intensiva*. 2010; 34 (5): 325–333
30. IDSA Practice Guidelines: Management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84.
31. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(3):864–7