

## Sepsis y empleo de antimicrobianos en las unidades de cuidados intensivos polivalentes

### Sepsis and use of antimicrobials in polyvalent intensive care units

Manuel Lescay Cantero

Profesor Auxiliar de Medicina Intensiva y de Emergencias. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y de Emergencias. Miembro del Comité de Antibióticos del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

---

#### RESUMEN

La sepsis constituye un gran problema de salud a nivel internacional y con gran impacto sobre la mortalidad, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos (UCI) por lo cual es motivo de preocupación y ocupación de las principales sociedades internacionales de atención al grave.

Nuestra UCI polivalente tiene 26 años de fundada y a lo largo de ese período la sepsis ha constituido una línea importante de trabajo e investigación, ya que se ubica dentro de las primeras causas de morbilidad y mortalidad, los gérmenes gramnegativos son los patógenos más frecuentemente aislados y las infecciones del tracto respiratorio la primera causa de infección nosocomial.

En los últimos años se ha constatado un incremento de la resistencia de los gérmenes a los antimicrobianos a nivel mundial.

En nuestro servicio el *Acinetobacter baumannii* es el germen que ha mostrado mayor resistencia desde el año 2006 hasta la fecha.

El conocimiento del mapa microbiológico de nuestras unidades y de los índices de resistencia de los gérmenes más frecuentemente aislados, es muy importante para garantizar una selección racional del antimicrobiano, lo que debe ser una de las conductas fundamentales para enfrentar la sepsis en las unidades de atención al paciente grave.

El *Acinetobacter baumannii*, considerado hasta hace muy poco tiempo, poco virulento, se ha constituido en los últimos años en un verdadero azote para las unidades de atención al paciente grave en todo el mundo, con un marcado incremento en la resistencia a los antimicrobianos. En nuestro servicio ha resultado ser, el patógeno con mayor resistencia, mostrando índices entre 70 al 100 % para los antimicrobianos utilizados con más frecuencia. Se constató 82,7 % de resistencia a meropenem, antimicrobiano estratégico para enfrentar precisamente los fenómenos de multiresistencia.

Consideramos que las medidas de prevención, el manejo integral del paciente séptico y una elección racional del tratamiento antimicrobiano, basado en el mapa microbiológico de la unidad y el análisis de la fisiopatogenia de cada caso son elementos decisivos para lograr «sobrevivir a la sepsis».

**Palabras clave:** sepsis, medicina intensiva, paciente grave.

---

#### ABSTRACT

Sepsis is a great health problem at international level and with a great impact on mortality, mainly in intensive care units (ICUs) being a concern and occupation of main international societies of care to critical patient. the polyvalent UCI of our hospital was well-founded 26 years ago and during that period, sepsis has been an important work and research line, since it is located within the first leading causes of morbidity and mortality' gram-negative germs arte t he more frequent pathogens isolated and the infections of the respiratory tract are the first cause of nosocomial infection.

In past years there has been an increase of germs resistance to antimicrobials at world level.

In our service *Acinetobacter baumannii* is the germ with a great resistance from the 2006 year up to date. The knowledge of microbiological map of our units and of the resistance rates of the more frequent isolated germs, it is very important to guarantee

a rational selection of the antimicrobial being one of the main behaviors to face the sepsis in the units of care to critical patient. *Acinetobacter baumannii* not long ago considered not much virulent became in past years a real scourge for the units of critical patient care in the entire world with a marked increase in resistance to antimicrobials. In our service becomes the more resistant pathogen, showing rates between 70 and 100% for the antimicrobials more used. A 82,7% of resistance to meropenem, a strategic antimicrobial to face in a precise way the multi-resistance phenomena. We consider that the prevention measures, the integral management of septic patient and a rational choice of antimicrobial treatment, based on the microbiological map of unit and the physiopathogenesis analysis of each case are elements decisive to achieve "survive to sepsis" .

**Key words:** Sepsis, intensive medicine, severe patient.

### SEPSIS, IMPACTO EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

La sepsis constituye un gran problema de salud a nivel internacional. A pesar del desarrollo científicotécnico alcanzado durante los últimos años, continúa siendo un reto diario para todos los médicos intensivistas, ya que es uno de los diagnósticos de mayor prevalencia y con mayor impacto sobre la mortalidad, lo que ha sufrido poca variación en los últimos 100 años, a pesar del advenimiento de la era antibiótica y el desarrollo de las unidades de cuidados intensivos (UCIs) y la aplicación de novedosas tecnologías destinadas al diagnóstico y al soporte vital.<sup>1,2</sup>

En las últimas décadas ha llamado la atención de la comunidad médica internacional el incremento de la mortalidad por sepsis, tiene especial relevancia, entre múltiples y variadas causas, la realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos que provocan el trastorno de las barreras físicas y químicas normales del organismo, al facilitar el acceso y colonización de patógenos, y la ocurrencia de infección en el huésped.

Debido a lo anteriormente expuesto, las principales sociedades internacionales de atención al grave, lanzaron en el 2002 una campaña para "sobrevivir a la sepsis", cuyo principal objetivo es desarrollar estrategias que permitan reducir las cifras de mortalidad y morbilidad por esta causa. Esto fue seguido en el 2003 por la creación de las guías o protocolos de manejo de la sepsis severa y el *shock* séptico por parte de un comité de expertos de 11 organizaciones internacionales.<sup>3-5</sup>

La infección nosocomial es una complicación derivada de la asistencia médica en hospitales y refleja una interacción entre el huésped, el agente infeccioso y el ambiente que rodea al enfermo. Las graves infecciones que durante los años 50

del pasado siglo fueron causadas por el estafilococo en hospitales estadounidenses, hicieron que se le prestara especial atención a la sepsis originada en el medio hospitalario.<sup>6</sup>

Según la OMS, aproximadamente 8,7 % de los pacientes hospitalizados desarrollan infección nosocomial.<sup>7</sup>

En España se reporta una afectación de 4,5 % de todos los pacientes hospitalizados, la sepsis es una de las 10 primeras causas de muerte en el nosocomio.

Estados Unidos reporta una mortalidad entre 30 y 35 % para los pacientes con sepsis, y de forma similar y hasta 50 % se comporta en países de Europa. Se estima que mueren cada día 1400 personas en el mundo por esta causa.<sup>8,9</sup>

En Cuba de 20 a 25 % de los pacientes sépticos se ubican en las UCI y representan entre el 2 al 3 % de las defunciones hospitalarias.<sup>10</sup> Nuestra UCI polivalente tiene 26 años de fundada y a lo largo de ese período la sepsis ha constituido una línea importante de trabajo e investigación, ya que se ubica dentro de las primeras causas de morbilidad y mortalidad.

En el año 2006 se diagnosticó sepsis en 29,7 % del total de ingresos, fue la tercera causa directa de muerte. En el 2007 se detectó sepsis en 35,9% de los casos y ocupó el segundo lugar dentro de las causas de mortalidad global. En el 2008, en 32,7 % de los pacientes ingresados, se definió la existencia de sepsis y fue la primera causa de mortalidad.

La causa de las infecciones nosocomiales ha presentado variaciones a lo largo de los años a nivel global. En la mitad del siglo pasado los patógenos detectados fueron predominantemente las bacterias gram positivas. Con la introducción de los antibióticos y a partir de los años 90, se pro-

dujo una disminución de las infecciones causadas por estos microorganismos y pasaron a ser producidas principalmente por gram negativos. En los últimos años, las infecciones por grampositivos han reaparecido como patógenos dominantes en algunos lugares del mundo.<sup>8,11,12</sup>

La vigilancia de las infecciones nosocomiales constituye un objetivo básico. La información conseguida con los sistemas de vigilancia de infección, proporciona los datos necesarios para evaluar la evolución de estas infecciones, y conocer los patrones de sensibilidad-resistencia de los agentes patógenos en cada UCI, lo cual ayuda no solo a decidir la conducta terapéutica en cada caso concreto, sino que orientan hacia la toma de un grupo de medidas para su control, y con ellas, disminuir las tasas de morbilidad, mortalidad, estancia hospitalaria y costos.<sup>13</sup>

Se reporta en el último estudio de prevalencia de la infección nosocomial en España (EPINE 2006) que los bacilos gramnegativos producen en dicho país más de la mitad de las infecciones hospitalarias.<sup>9,14</sup>

En nuestra UCI se realizan cultivos microbiológicos al 100 % de los pacientes con sospecha de infección. Los patógenos más frecuentemente aislados desde el 2006 hasta el 2008 en orden de frecuencia fueron:

- *Acinetobacter* Sp: Incluyendo el *Acinetobacter baumannii*.
- *Estafilococos* coagulasa negativo.
- *Pseudomona aeruginosa*
- *Klebsiella pneumoniae*.
- *Echerichia coli*.
- *Enterobacter Sp*
- *Estafilococos aureus*.

La entrada al torrente circulatorio de un germen se produce a partir de una infección focal que

puede localizarse en piel, en catéteres, en el tracto urinario, en pulmón, tubo digestivo o cualquier otro lugar y constituye la puerta de entrada o foco de sepsis. Habitualmente este foco es fácilmente detectable, pero existen situaciones donde la puerta de entrada es difícil de definir, como por ejemplo, un absceso abdominal silente, en pacientes con graves enfermedades de base o severa inmunosupresión, sin olvidar el papel de la translocación bacteriana.<sup>15</sup>

La frecuencia del foco de sepsis varía de un país a otro y hasta de una unidad a otra. España reporta en estudios de prevalencia por orden de frecuencia, la neumonía, la infección de la herida quirúrgica, la urinaria y la bacteriemia.<sup>9,15</sup>

Las infecciones respiratorias son en la actualidad la primera causa de infección nosocomial en muchos lugares del mundo, sobre todo en las UCI. España reporta a la *Pseudomona aeruginosa* como el germen más frecuentemente aislado en cultivos de secreciones respiratorias, con 17,1 %, seguido del *Estafilococo aureus* y el *Acinetobacter baumannii*. En Estados Unidos es también la *Pseudomona* el agente que con mayor frecuencia causa infección respiratoria.<sup>15-17</sup>

En nuestro servicio, durante los años 2006 al 2008, el comportamiento del foco séptico lo vemos a continuación (tabla 1).

## RESISTENCIA BACTERIANA

En los últimos años se ha constatado un incremento de la resistencia de los gérmenes a los antimicrobianos a nivel mundial, lo cual ha traído como consecuencia una importante limitación en la terapéutica.

Sobre esta situación han influido múltiples factores, entre ellos, la demostrada necesidad de una selección empírica del antimicrobiano al inicio del

**Tabla 1.** Localizaciones más frecuentes de la sepsis en UCI – 5

Orden de frecuencia	2006	2007	2008
1	Pulmón	Pulmón	Pulmón
2	Intraabdominal	Intraabdominal	Intraabdominal
3	Tractourinario	Tractourinario	Sistemanervioso
4	Endocarditissepsis puerperal y SNC	Sistema nervioso	Tracto urinario

cuadro séptico, lo cual aumenta las posibilidades de un tratamiento no específico e incrementa la potencialidad de desarrollo de resistencia.<sup>18,19</sup>

De lo anterior se deriva la importancia del conocimiento del mapa microbiológico de nuestras unidades y de los índices de resistencia de los gérmenes más frecuentemente aislados, esto contribuye a una selección racional del antimicrobiano.

Un estudio reciente realizado en Estados Unidos, en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, pone de manifiesto una drástica disminución de la eficacia de los diferentes agentes de forma individual, a la hora de alcanzar las dianas farmacológicas, principalmente frente a *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter sp.*, se planteó la sugerencia de utilizar dosis más elevadas de todos los antimicrobianos analizados con el fin de preservar su utilidad, siempre que la tolerancia y seguridad lo permitieran.

Se constató además que la infección producida por bacterias gramnegativas con resistencia, al menos, a una de las grandes familias de antibióticos se asocia con mayor gravedad de la infección, mayores costos y mayor estadía hospitalaria.<sup>20</sup>

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas reporta como patógenos de mayor resistencia, los siguientes:

*Staphylococcus Aureus* resistente a Meticillina, *E. coli*, *klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Aspergillus sp.*, *Enterococo faecium* y la *Pseudomona aeruginosa*.<sup>21</sup>

En nuestro medio los gérmenes de mayor resistencia desde el año 2006 hasta la fecha son los siguientes:

- *Acinetobacter baumannii*.
- *Acinetobacter sp.*
- *Klebsiella pneumoniae*.
- *Pseudomona aeruginosa*.
- *Staphylococcus aureus* resistente a meticillina.

Teniendo en cuenta que el *Acinetobacter sp.* es el germen con más frecuencia aislado en nuestra UCI, les ofrecemos una comparación de los índices de resistencia obtenidos en el año 2008 con respecto a etapas previas, para lo cual contamos con la base de datos del laboratorio de microbiolo-

**Tabla 2.** Comparación de patrones de resistencia del *Acinetobacter SP* en UCI

ATM	2002	2008
Amikacina	56,64 %	81,53 %
Cefotaxima	93,75 %	100 %
Ceftriaxona	98 %	96,24 %
Ciprofloxacina	47 %	85,05 %
Cefepime	76 %	90,91 %
Piperacilina / Tazob	37,5 %	91,67 %
Meropenem	43 %	66,67 %

Fuente: Base de datos Laboratorio de Microbiología HHA.

gía de nuestro hospital (tabla 2).

Es evidente el incremento de la resistencia de este microorganismo en el transcurso de 6 años, a los antimicrobianos de uso frecuente en las unidades de cuidados intensivos, incluidos los antibióticos considerados por nosotros como estratégicos tales como amikacina y meropenem.

A pesar de lo desalentador de las estadísticas microbiológicas, recordemos que los resultados in vitro no se corresponden exactamente con la clínica y que deben ser valorados como una guía eficaz, un complemento muy útil a la clínica, al dar a conocer nuestro mapa microbiológico, el patrón de resistencia frecuente en la unidad y apoyar la toma de decisiones.

## EMPLEO DE ANTIBIÓTICOS EN UCI

La prescripción de antibióticos en los pacientes críticos es una de las terapéuticas empleadas en las UCI con mayor impacto en la evolución clínica de los pacientes, la resistencia bacteriana y los costos en salud.<sup>22</sup>

Los trabajos publicados indican que un tercio de los pacientes hospitalizados reciben tratamiento antibiótico y las infecciones intrahospitalarias son una de las principales causas de indicación.

La complejidad de la resistencia bacteriana, el uso de antibióticos y la infección intrahospitalaria han sido reconocidos como elementos de alto impacto sobre la calidad de la atención y el pronóstico de los pacientes hospitalizados en UCI. Es por ello que el uso adecuado de antibióticos en los pacientes críticos debe ser una de las conductas fundamentales para dar respuesta a este problema.<sup>23,24</sup>

El uso de antimicrobianos en los pacientes críticos ingresados en UCI varía en relación con la población atendida. España reporta, basados en

3 estudios multicéntricos, que el 62,3 % de los pacientes ingresados en las UCI participantes recibían uno o más antibióticos el día del registro.<sup>24</sup>

Las normas formuladas a lo largo de los últimos años para su correcta utilización, se han basado, en casi todas las ocasiones, en recomendaciones de expertos. Pero para asegurar su cumplimiento es fundamental elaborar recomendaciones basadas en estudios locales cuya metodología científica y alto grado de evidencia permitan llegar a conclusiones adecuadas.<sup>25</sup>

Como se comentó previamente, en las infecciones bacterianas agudas se debe iniciar a menudo la terapéutica con antibióticos antes de conocer los resultados de los cultivos y los de las pruebas de susceptibilidad. En general, es posible hacer una elección efectiva del antimicrobiano, que se base en frotis, en los probables gérmenes vinculados con el proceso infeccioso, el foco de sepsis y en el modelo posible de susceptibilidad de los patógenos. Se debe recordar que los modelos de susceptibilidad pueden variar mucho de un hospital a otro y aun de una sala a otra dentro del mismo hospital, en particular para los bacilos gramnegativos. Por tanto, incumbe al médico familiarizarse con los modelos de susceptibilidad de los microorganismos comunes en el medio hospitalario en que actúa.<sup>23,25</sup>

La razón fundamental que justifica la necesidad de administrar precozmente el tratamiento antibiótico adecuado es el demostrado efecto sobre la reducción de la mortalidad en pacientes sépticos críticos.

En un artículo publicado en *Critical Care Medicine* por Garnacho y colaboradores en el año 2003, se evaluó el impacto de la terapéutica empírica adecuada sobre la mortalidad de los pacientes con sepsis. Se concluyó que la antibioticoterapia empírica inadecuada es un factor de riesgo independiente para mortalidad hospitalaria y la selección del antimicrobiano adecuado precozmente se asocia a una reducción del riesgo de muerte del 19,8 % en los pacientes que ingresan con sepsis, del 23,1 % en los que ingresan con sepsis grave y del 43,9 % si lo hacen en *shock séptico*.<sup>26</sup>

Los principios de la antibioticoterapia en el paciente crítico se resumen a continuación.

- Empleo de antibioticoterapia empírica precozmente, tras haber obtenido muestras para cultivos microbiológicos.
- Amplio espectro capaz de cubrir todos los

patógenos posiblemente implicados.

- Se recomienda terapia combinada, aunque en dependencia de los antecedentes epidemiológicos, la monoterapia con determinados agentes de amplio espectro puede ser suficiente.
- Emplear antibióticos rápidamente bactericidas.
- Administrar dosis adecuadas y por la vía correcta que en el paciente crítico debe ser la vía intravenosa. Es crucial evitar la infradosificación para evitar el fracaso terapéutico y el desarrollo de resistencia.
- Ajustar la antibioticoterapia sobre la base de los resultados de cultivos obtenidos, siempre que lo demande la clínica del paciente y si fuera posible, reducir el espectro y emplear monoterapia.
- No debe prolongarse la antibioticoterapia innecesariamente.<sup>27</sup>

A estos principios se deben sumar los siguientes pilares generales, de los cuales depende el enfoque adecuado de cada paciente.

- Conocer la fisiopatología de la sepsis que presenta el paciente.
- Conocer los principales gérmenes que inciden tradicionalmente en dicha sepsis.
- Tener en cuenta la existencia de enfermedades subyacentes, antibioticoterapia previa reciente.
- Siempre que sea posible, seguir una política de antibióticos escalonada, o sea no emplear de entrada, los antimicrobianos estratégicos de cada unidad.
- La decisión del empleo, mantenimiento o cambio de antibióticos debe ser colectiva.
- Discutir periódicamente la terapéutica indicada, en el servicio y en la comisión de antibióticos del centro.

La política antibiótica de un centro siempre resulta una actividad compleja debido a las variaciones del mapa microbiológico en los hospitales y sobre todo en las unidades de cuidados intensivos.

Como hemos comentado previamente estamos asistiendo a un dramático incremento en la frecuencia de aislamiento de microorganismos resistentes. Desgraciadamente, el estudio de nuevos antibióticos está en franca recesión, debido a que son moléculas extremadamente caras de desarrollar, se utilizan durante períodos cortos en el tiempo, generan resistencias, lo cual limita aún más su

utilización y al igual que cualquier otro fármaco a los diez años de su comercialización están sujetos a la pérdida de patente, dando vía libre al desarrollo de genéricos. Estos son una parte importante de los motivos por los que no se prevee la pronta comercialización de grandes novedades en el campo de los fármacos eficaces en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.<sup>19,28,29</sup>

De ahí que en los últimos años se han “recuperado” antimicrobianos que hacía más de veinte años no se utilizaban. Este es el caso de las polimixinas, específicamente la colistina, abandonado prematuramente su uso por su alta toxicidad renal y neurotoxicidad.

La colistina fue descrita por Koyama en el 1949, sintetizado por el *Bacillus Polymyxa* subespecie Colistinus. Tiene efecto bactericida, actúa alterando la permeabilidad de la pared celular, provocando lisis y muerte bacteriana.<sup>30</sup>

La colistina ha mostrado, tras más de 20 años en “reposo” un efecto bactericida eficaz y con escasa resistencia al *Acinetobacter baumannii* y a la mayoría de las bacterias gramnegativas multirresistentes.<sup>31</sup>

#### **ACINETOBACTER BAUMANNII, FENÓMENO EN UCI**

El *Acinetobacter baumannii*, considerado hasta hace muy poco tiempo, poco virulento, se ha convertido en los últimos años en un verdadero azote para las unidades de atención al paciente grave en todo el mundo, con un marcado incremento en la resistencia a los antimicrobianos.<sup>31</sup>

Los mecanismos de resistencia no están aclarados por completo, se invoca la producción de betalactamasas, de carbapenemasas, de enzimas que modifican a los aminoglucósidos, entre otros muchos.<sup>32</sup>

En estudio multicéntrico realizado en Colombia, se reporta 10,5 % de resistencia del *baumannii* a carbapenémicos en el año 2001, frente a 54,3 % en 2005.<sup>31</sup>

Los primeros reportes de cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii* fueron en el 1991 (solo sensibles a carbapenémicos y/o penicilinas con antibetalactamasas y/o amikacina). Ya en el año 2002 se informan las primeras cepas panresistentes resistentes también a carbape-

némicos, sensible o no a colistina.<sup>33</sup>

Estadísticamente, se reportan diferencias geográficas en el perfil de susceptibilidad del *Acinetobacter baumannii*, los países del tercer mundo son los que mayores índices de resistencia han mostrado.<sup>32</sup>

En nuestro servicio ha resultado ser, el patógeno con mayor resistencia, mostrando índices entre 70 al 100 % para los antimicrobianos con más frecuencia utilizados. Se constató 82,7 % de resistencia a meropenem, antimicrobiano estratégico para enfrentar precisamente los fenómenos de multirresistencia.

Cada unidad de cuidados intensivos debe aumentar sistemáticamente las medidas de protección y cumplir con las normas establecidas de higiene y epidemiología, es sin duda la más sencilla, y no por ello la menos importante, aquella establecida por Felipe Semmelwies en el año 1861, que dejó sentado: “El pilar fundamental en que se asienta hoy en día la prevención de la infección nosocomial, es el LAVADO DE LAS MANOS”.<sup>34-36</sup>

Consideramos que las medidas de prevención, el manejo integral del paciente séptico y una elección racional del tratamiento antimicrobiano, basado en el mapa microbiológico de la unidad y el análisis de la fisiopatología de cada caso son elementos decisivos para lograr “sobrevivir a la sepsis”.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Marino PL. Shock séptico y síndromes relacionados. En: Medicina Crítica y Terapia Intensiva. 1era edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1993, Cap. 15: 185-199
2. Mitchell M. «International Sepsis Definitions», Critical Care Med 2003 Vol. 31 No. 4, 1250-1256
3. Fernández Ratero JA, López Pueyo MJ. Introducción. Definiciones. Manual Práctico de Sepsis grave y Shock séptico. Ed: Gráficas letra.2009: 1, 9-13.
4. Reussi R. El desafío de la sepsis. La declaración de Barcelona 2002
5. Rice WT, Bernard- RG. THERAPEUTIC INTERVENTION AND TARGETS FOR SEPSIS. Annual Review of Medicine Vol. 56: 225-248 (Volume publication date February 2005) (doi:10.1146/annurev.med. 56.082103.104356)
6. Dellinger Ph R. et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med.2004;32(3):858-873
7. Daschner F. Nosocomial Infections in intensive care units. Inten. Care. Med. 1985; 11:284-287
8. Prieto PJ, Calvo ZA, Ramos TM. Aspectos microbiológicos de las infecciones hospitalarias. Manual



- de actuación: Evidencia científica en Infecciones hospitalarias por bacilos gramnegativos. Ed: IMC.España; 2008: 11-32
9. Estudio de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en España. EPINE 1990, 2006: 17 años. www.vhebron.es/ac/preventiva/epine/6
  10. Dellinger Ph R, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*.2004;32(3):858-873
  11. Fernández R, López H, et al. Infección Hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos Polivalentes de un Hospital Universitario Cubano. *Rev. Cubana Invest Biomed*. 2006; 25(3)
  12. Rosenthal DV, Maki DG, Salomao R, Álvarez-Moreno C, Mehta Y, Higuera F et al. For the International Nosocomial Infection Control Consortium. Device-Associated Nosocomial Infections in 55 Intensive Care Units of 4 Developing Countries. *Ann Int Med* 2007;145:582-592
  13. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología médica. 5ta Edición. Madrid: Elsevier España SA; 2006.ISBN: 13: 978-84-8174-927-4
  14. Grupo Panamericano de Evaluación de la Infección Hospitalaria. Infección hospitalaria en siete países latinoamericanos. *Rev Panam Infectol* 2008;10 (4 Supl 1):S112-S122
  15. Barberán LJ, Menéndez MM, Toral RJR. Aspectos clínicos de las infecciones hospitalarias. Manual de actuación: Evidencia científica en Infecciones hospitalarias por bacilos gramnegativos. Ed: IMC. España; 2008:33-41
  16. Rodríguez-Colomo O, Gimeno CC. Diagnóstico microbiológico en la sepsis grave y el shock séptico. Manual Práctico de Sepsis grave y Shock séptico. Ed: Gráficas letra. España; 2009;9:59-65
  17. Rello J, Rue M, Jubert P, Muses G, Sonora R, Valles J, Niederman MS. Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med* 1997;25(11):1862-7
  18. Rodríguez Baño J, Cisneros JM, Fernández Cuenca F, Ribera A, Villa J, Pascual A, et al. Clinical features and epidemiology of *Acinetobacter* Baumannii colonization and infection in Spanish hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:819-24
  19. García QE, Azanza PJ, Gómez-Guiu HA, Rodil FR. Farmacoeconomía y calidad de vida. Manual de actuación: Evidencia científica en Infecciones hospitalarias por bacilos gramnegativos. Ed: IMC. España; 2008:43
  20. Lockhart SR, Abramson MA, Beekmann SE, Gallagher G, Riedel S, Diekema DJ, et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli causing infections in intensive care units patients in the United States between 1993 and 2004. *J Clin Microbiol* 2007 Oct; 45 (10): 3352-9
  21. Eagye KJ, Nicolau DP, Lockhart SR, Quinn JP, Doern GV, Gallagher G, et al. A pharmacodynamic analysis of resistance trends in pathogens from patients with infections in intensive care units in the United States between 1993 and 2004. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007 Oct 1; 6 (1): 11
  22. Villazón SA, et al. Sepsis y Disfunción orgánica Múltiple. Programa de Actualización continua Medicina Crítica 2002. Available at: <http://www.drscope.com/PAC>. Accessed: Abr 2002
  23. Barriere SL, et al. Manual of antibiotics and infectious disease. 3rd ed San Francisco, University of California, 2003.
  24. Álvarez LF. Epidemiología de los efectos adversos e interacciones de los antimicrobianos en pacientes ingresados en UCI, consumo de antimicrobianos. Efectos adversos e interacciones de los antimicrobianos utilizados en pacientes críticos. Ed Gráficas Lormo SA, España, 2007; 1: 13-27
  25. Bantar C, Santori B, Vasco E, et al. Programa de Intervención Hospitalaria para optimizar la calidad del uso de antibióticos: Impacto sobre la práctica de prescripción, consumo, ahorro y resistencia bacteriana. *Rev. Clinical Infectious Diseases*, jul 2003; 37:180-86
  26. Sánchez Velásquez LD, Huerta Torrijos J. La evaluación del manejo de antibióticos en U.C.I. *Rev Asoc Med Crit*, jul-ago 1997; 11(4) :112-6
  27. Garnacho-Montero J, García-Garmendía JL, Barrero-Almodóvar A, Jiménez-Jiménez FJ, Pérez-Paredes C, Ortiz-Leyva C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:2742-2751
  28. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A. Antibioticoterapia en el paciente con sepsis. Manual Práctico de Sepsis grave y Shock séptico. Ed: Gráficas letra. España; 2009; 10:65-76
  29. Bootman LJ, Townsed RJ, et al. Principles of pharmacoeconomics. 2da Ed. Cincinnati: Harvey Whitney;1996
  30. Sacristán JA, Rovira J. Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos. Madrid: Editores médicos,SA; 1995
  31. Prada T. *Acinetobacter baumannii*: problemático y además multiresistente ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE INFECTOLOGÍA VOL. 10 - 2, 2006
  32. FISH DN, OHLINGER MJ. Antimicrobial resistance: factors and outcome. *Crit Care Clin*; 2006; 22:291-311
  33. Ryan KJ. Resistencia antimicrobiana. Una introducción a las enfermedades infecciosas. En: Ryan KJ, Ray CG. Sherris Microbiología médica. 4ta edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana. México; 2005: Cap.14.p.235-49
  34. Diomedi PA. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente. Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. *Rev Chil Infect* 2005; 22 (4): 298-320
  35. Semmelwies I. La fiebre puerperal y la antisepsia. *Rev Med Universitaria*. Abril-Junio 2002; Vol 4 (15):113-115
  36. Semmelwies I. Etiología, concepto y profilaxis de la fiebre puerperal. *Rev MD en español*; mayo 1974:126.

Recibido: 15 de noviembre de 2010

Aprobado: 4 de enero de 2011