Epidemiología y factores de riesgo de mortalidad de las bacteriemias intrahospitalarias por bacilos gramnegativos

Diego Lizaso, Karina Aguilera C., Malena Correa, María Laura Yantorno, Mario Cuitiño, Lorena Pérez, Mónica Lares, Gloria de la Parra y Amadeo Esposto

Buenos Aires, Argentina
La Plata
Hospital Interzonal de Agudos
San Martín
Servicio de Infectología

Recibido: 4 octubre 2007
Aceptado: 24 junio 2008

Los autores declaran no tener
potenciales conflictos de interés

Correspondencia a:
Diego Lizaso
diegolizaso@yahoo.com.ar

Nosocomial bloodstream infections caused by gram-negative bacilli: epidemiology and risk factors for mortality

Nosocomial bacteremia is a major cause of hospital infection, associated with high rate of morbidity and mortality, prolonged hospital stay and higher costs. However, few prospective studies analyse the prognostic factors associated with mortality of gramnegative rods bloodstream infections in hospital wards outside of intensive care units. A prospective/descriptive study was conducted from March to December 2006. All patients with nosocomial-acquired bloodstream infection due to gramnegative rods were included. Epidemiology and clinical features were analysed as potential prognostic factors for mortality. During the study period, 84 cases were detected, being *A. baumannii*, *Burkholderia* sp and *E. coli* the most frequent isolates, with a mortality of 48%. Bacteremia derived from a high-mortality associated septic focus (RR 4.9, IC95% 1.3 - 18.8) and admission to intensive care unit (RR 4.78, IC95% 1.7 - 13.1) were independent variables associated with mortality. Inappropriate empirical antibiotic treatment was not associated with greater risk of mortality. Nosocomial gramnegative bloodstream infections in our series were mainly due to non-fermentative bacilli and were associated with high mortality rates when their origin was a high risk septic focus or the patient was admitted to intensive care unit.

Key words: Bacteremia, gramnegative bacilli, nosocomial infections, epidemiology, prognostic factors, outcome.

Palabras clave: Bacteriemia, bacilos gram-negativos, infección nosocomial, evolución, epidemiología, factores pronósticos, resolución.

Introducción

La bacteriemia nosocomial es una causa importante de infección intrahospitalaria, asociada con una alta morbimortalidad, internación prolongada y aumento de los costos de ésta^{1,2}. La incidencia reportada es de seis episodios de bacteriemias por cada 1.000 admisiones hospitalarias^{1,3,4}, de las cuales aproximadamente 25% son causadas por bacilos gramnegativos (BGN)^{1,5}. La distribución reportada por áreas corresponde a: 51% procedentes de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), 38% de las salas de medicina interna adultos, 20% de salas quirúrgicas y 13,5% de salas pediátricas¹.

Varios estudios retrospectivos analizan la incidencia, epidemiología y factores de riesgo para las bacteriemias intrahospitalarias⁵⁻⁷; sin embargo, pocos estudios examinan, en forma prospectiva, los factores pro-

nósticos de mortalidad de las bacteriemias por BGN más allá de las áreas de cuidados intensivos^{1,8}.

Las infecciones nosocomiales del tracto sanguíneo son la octava causa de muerte en E. U.A.⁹. La mortalidad cruda en los pacientes con bacteriemia por BGN oscila entre 22% cuando la etiología es *Escherichia coli*, y 48% en pacientes internados en UCI con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*¹.

Los esfuerzos realizados por el Programa Oficial del Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación para la Vigilancia de las Infecciones Hospitalarias en Argentina (VIHDA), han permitido conocer las tasas de infecciones nosocomiales vinculadas a procedimientos en las UCIs de adultos y neonatales de los hospitales participantes pero está lejos, aún, de poder brindar respuestas efectivas para el control de este problema.

El objetivo de este estudio fue describir la epidemiología de nuestro hospital, identificar los factores

predictores de mortalidad y analizar la relación entre un aumento de esta letalidad y una terapia antimicrobiana empírica inadecuada en pacientes hospitalizados con bacteriemia por BGN.

Material y Método

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal desde el 1 de marzo al 1 de diciembre de 2006 de todos los primeros episodios de bacteriemias por BGN en pacientes adultos (sobre 18 años de edad) de adquisición nosocomial. El trabajo fue llevado a cabo en el Hospital General de Agudos San Martín de La Plata, un hospital universitario de 350 camas en la ciudad de La Plata, Argentina, con una media de ingresos de 14.000 pacientes/año.

Todos los pacientes internados fueron monitoreados y aquellos que desarrollaron una bacteriemia clínicamente significativa fueron estudiados. La indicación de obtención de hemocultivos se llevó a cabo según el criterio del médico tratante.

Los pacientes fueron identificados diariamente mediante los informes del laboratorio de Microbiología Clínica, y evaluados dentro de las 24 horas del resultado positivo del hemocultivo. La extracción de sangre se realizó siguiendo la técnica estándar por venopunción percutánea. En cada paciente se practicaron dos extracciones, separadas entre sí por 20 minutos. Los hemocultivos se transportaron manualmente al servicio de Bacteriología para su procesamiento inmediato con el sistema automático de lectura continua Bactec 9240. La determinación de la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* se efectuó mediante los métodos de difusión en placa con la técnica de Kirby-Bauer o epsilometría (E-Test®). Se siguieron las normas de control de calidad vigentes, establecidas por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

El tiempo de incubación de los hemocultivos fue de 5 a 7 días, excepto en casos de sospecha de endocarditis, de brucelosis o a petición del médico responsable, en cuyo caso el tiempo se extendió a 30 días.

De cada paciente se recolectaron los siguientes datos: sexo, edad, enfermedad subyacente (diabetes mellitus, hepatopatía crónica, insuficiencia renal, neoplasia de órgano sólido, enfermedades oncohematológicas), sitio primario de infección, tratamiento antimicrobiano prescrito e internación en UCI. La presencia de las siguientes co-morbilidades fue también registrada: neutropenia, tratamiento inmunosupresor dentro de los 30 días previos a la bacteriemia, uso de corticosteroides, presencia de catéter venoso central (CVC), catéter vesical (CV) y estado postoperatorio. La evolución de los pacientes fue evaluada hasta el alta o el óbito.

Definiciones. *Bacteriemia* por BGN: aislamiento, en al menos un hemocultivo, de dichos agentes¹⁰. *Bacteriemia clínicamente significativa*: aquella acompañada de un cuadro clínico compatible, asociada a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica^{3,7}. *Bacteriemia de origen nosocomial*: la ocurrida luego de las 48 horas del ingreso hospitalario^{3,6,8}. *Bacilo gramnegativo multiresistente* (BGN MR): aquellos con resistencia al menos a tres clases de antimicrobianos, que incluyen: aminoglucósidos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, quinolonas, carbapenems y/o β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas. *Pseudomonas aeruginosa* MR: la presencia de resistencia *in vitro*, al menos, a piperacilina, ciprofloxacina, ceftazidima y carbapenems¹⁰. *Focos de bacteriemia con bajo riesgo* (mortalidad asociada menor al 30%) si el sitio de infección fue: cavidades paranasales, tracto pancreatobiliar, infecciones leves o moderadas de tejidos blandos (celulitis, erisipela, impétigo, forúnculos), CVC, tracto urinario o aborto séptico. *Focos de bacteriemia de alto riesgo* (mortalidad asociada mayor al 30%): el origen era pulmón, peritoneo, infecciones graves de tejidos blandos (fascitis necrosante, mionecrosis) o desconocido^{10,11}. *Tratamiento antimicrobiano previo*: el realizado dentro de los 30 días anteriores al hemocultivo y al menos durante tres días. *Tratamiento empírico adecuado*: el administrado dentro de las 24 horas de la obtención de hemocultivos y que incluyó al menos un antimicrobiano con actividad *in vitro* contra el microorganismo causal^{3,7}.

Los resultados se exponen como frecuencia (%) para variables cualitativas, y medias con desviación estándar o mediana con rangos para variables continuas. Para el análisis univariado se usó la variable dicotómica "mortalidad" como dependiente. Se aplicó la prueba estadística chi cuadrado (χ^2) para la comparación de proporciones (o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario) y la prueba de Student para comparar las variables continuas. Se aceptó como significativo un valor bilateral de $p < 0,05$. Para identificar las variables asociadas en forma independiente a mortalidad, se realizó un análisis de regresión logística por pasos hacia atrás. Se incluyeron a este modelo todas las variables con significancia estadística en el análisis univariado más las variables seleccionadas por su interés clínico. El software utilizado para el análisis fue el SPSS 11.5 para Windows.

Resultados

Durante el período de estudio se identificó un total de 84 pacientes con bacteriemia intrahospitalaria por BGN. La edad media fue 50 años (DE: 18 años, rango

18-88), y 52 (62%) pacientes eran varones. Se registró un total de 40 fallecimientos (letalidad de 48%). La enfermedad subyacente más frecuente fue tumor sólido 20% (17/84), seguido de enfermedad onco-hematológica 14% (12/84). Los aislados microbiológicos más frecuentes fueron: *Acinetobacter baumannii* (18), *Burkholderia* sp (15) y *E. coli* (13) (Tabla 1). En 64% de los pacientes (54/84) la bacteriemia fue debida a BGNMR, y en 61% (51/84) producida por un BGN no fermentador (BGNNF). En este último grupo, la mayoría de los aislados se realizaron en UCI: *A. baumannii* 77% (12/18), *Burkholderia* sp 86% (13/15), *Pseudomonas* sp 62% (5/8), *Stenotrophomonas maltophilia* 66% (2/3), mientras que las bacteriemias por BGN fermentadores como *E. coli* provinieron generalmente de las salas de medicina interna de adultos el 61% (8/13).

La mortalidad fue más frecuente en aquellos pacientes con infecciones por BGNNF: *A. baumannii* 61% [11/18], *Burkholderia* sp 47% [7/15], *P. aeruginosa* 62% [5/8], comparada con los BGN fermentadores: *E. coli* 38% [5/13] y *Klebsiella* sp 25% [1/4]. Los BGNMR provinieron en 63% (34/54) de la UCI, con una mortalidad de 52% (28/54), siendo los agentes más frecuentes *A. baumannii* (30%) y *Burkholderia* sp (28%), y su mortalidad de 69 y 46% respectivamente. Las características epidemiológicas, poblacionales y co-morbilidades se muestran en la Tabla 2.

En el análisis univariado se identificaron como factores asociados a mortalidad: tener CVC ($P = 0,006$), CV ($P = 0,018$), internación en UCI ($P = 0,001$) y bacteriemia procedente de un foco de alto riesgo ($P = 0,008$) (Tabla 2). El análisis multivariado mostró que la bacteriemia procedente de un foco asociado a alta mortalidad (RR 4,9- IC95% 1,3-18,8) y la internación en UCI (RR 4,7- IC95% 1,7-13,1) fueron variables independientes predictoras de mortalidad. Si bien el uso de antimicrobianos previos (RR 2,8- IC95% 0,9-8,5) no tiene poder estadístico, mostró una tendencia de asociación. El tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado no se asoció a mayor mortalidad.

Discusión

Nuestro estudio confirma que la bacteriemia por BGN está asociada con una alta letalidad. La determinación de los factores de riesgo que inciden en la mortalidad es fundamental para poder identificar a la población diana a beneficiar con la implementación de posibles medidas de prevención y soporte. En la República Argentina hay escasos estudios epidemiológicos que describan las características de la infección nosocomial en nuestra población y de los factores de riesgo asociados a su desarrollo y mortalidad. La mor-

Tabla 1. Aislados microbiológicos en bacteriemias por bacilos gramnegativos de adquisición nosocomial. Hospital General de Agudos. San Martín de La Plata, 2006

Agente	N 84
<i>E. coli</i>	13
<i>Klebsiella</i> sp	4
<i>Enterobacter</i> sp	7
<i>Proteus</i> sp	2
<i>Providencia</i> sp	2
<i>Serratia</i> sp	2
<i>P. aeruginosa</i>	8
<i>A. baumannii</i>	18
<i>Burkholderia</i> sp	15
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3
Otros	3
Polimicrobiana:	
<i>A. baumannii</i> + <i>Burkholderia</i> sp	2
<i>A. baumannii</i> + <i>E. coli</i>	1
<i>Enterobacter</i> sp + <i>Citrobacter</i> sp	1
<i>P. aeruginosa</i> + <i>E. coli</i>	1
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Citrobacter</i> sp	1
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Serratia</i> sp	1

talidad cruda fue de 48%, similar a la reportada en estudios previos³, y al igual que en estos, en nuestros pacientes observamos una alta tasa de bacteriemias por *A. baumannii* y *Burkholderia* sp las cuales provinieron en su mayoría de la UCI^{1,5}. Los pacientes con bacteriemia por *E. coli* tuvieron una mortalidad de 38%, mientras que en las producidas por *A. baumannii* fue de 61%, probablemente debido al estado crítico del paciente¹, a la multi-resistencia del agente¹² y a una mayor mortalidad asociada a este tipo de microorganismo¹³. Si bien en forma no unánime, en distintos reportes la bacteriemia por este agente se asocia con un incremento en la mortalidad, un aumento de la estadía hospitalaria y un exceso de los costos^{12,14,15}.

Nuestros datos muestran que los pacientes cuyo foco de bacteriemia fue pulmón, peritoneo, infecciones graves de tejidos blandos (fascitis necrosante, mionecrosis) o desconocido, se asoció con una mayor mortalidad. Estos hallazgos ya han sido reportados previamente^{7,10}. La menor mortalidad en los focos de bajo riesgo probablemente se deba a la alta proporción de remoción de catéteres e intervenciones tempranas para la descompresión del tracto biliar o urinario^{7,10}.

La internación en UCI también fue un predictor de mortalidad en los pacientes con bacteriemias por BGN⁴.

Tabla 2. Características epidemiológicas y factores relacionados a mortalidad en bacteriemias por bacilos gramnegativos. Hospital General de Agudos San Martín de La Plata, 2006

Variable	Alta hospitalaria n = 44	Análisis univariado Óbitos n = 40	p	Análisis multivariado RR (IC 95%)
Edad (años)	48,5	51,9	0,402	-
Sexo masculino	25 (48%)	27 (52%)	0,314	-
<i>Co-morbididades</i>				
Onco-hematológico	6 (14%)	6 (15%)	0,858	-
Diabetes mellitus	4 (9%)	3 (7,5%)	1,000	-
Hepatopatía crónica	1 (2%)	3 (7,5%)	0,343	-
Insuficiencia renal	7 (16%)	3 (7,5%)	0,319	-
Neoplasia de órgano sólido	11 (25%)	6 (15%)	0,255	-
Foco de alta mortalidad	29 (66%)	36 (90%)	0,008	-
BGNMR	26 (59%)	28 (70%)	0,297	4,9 (1,3-18,8)
Uso de corticosteroides ¹	8 (18%)	7 (17,5%)	0,935	-
Terapia inmunosupresora ²	8 (18%)	2 (5%)	0,092	-
Antimicrobianos previos	27 (61%)	31 (77,5%)	0,110	2,8 (0,9-8,5)
Internación prolongada ³	33 (75%)	30 (75%)	1,000	-
Institucionalizado ⁴	4 (9%)	6 (15%)	0,508	2,8 (0,9-8,5)
Instrumentación previa	4 (9%)	0	0,118	-
Cirugía previa	4 (9%)	6 (15%)	0,508	-
CVC	20 (45,5%)	30 (75%)	0,006	-
CV	22 (50%)	30 (75%)	0,018	-
Neutropenia ⁵	17 (39%)	30 (75%)	0,001	-
Internación en UCI	23 (52%)	28 (70%)	0,097	-
Shock séptico	7 (16%)	10 (25%)	0,300	-
BGN no fermentador	19 (47,5%)	21 (52,5%)	0,393	4,78 (1,7-13,1)
TEI	3 (7%)	5 (12,5%)	0,469	-

IC: intervalo de confianza; BGNMR: bacilo gramnegativo multi-resistente; CVC: catéter venoso central; CV: catéter vesical; TEI: tratamiento empírico inadecuado.

1. Uso de corticosteroides: más de 20 mg/día de prednisona, al menos durante 2 semanas o dosis acumulada mayor a 700 mg

2. Inmunosupresor: dentro de los 30 días previos a la bacteriemia. Si el paciente onco-hematológico recibió esquema de quimioterapia [10]

3. Internación prolongada: internación mayor a 5 días.

4. Institucionalizado: al menos dos días de residencia dentro de los 90 días previos a la obtención del hemocultivo en hospital o geriátrico, y pacientes en diálisis

5. Neutropenia recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500/mm³

Este grupo de pacientes presenta un mayor número de co-morbididades y, en muchos casos, la magnitud o el desarrollo de la patología infecciosa fue el motivo de ingreso. Los aislados en pacientes internados en UCI fueron, en su mayoría, BGNMR y a BGNNF que, si bien no se asociaron estadísticamente a mortalidad, mostraron una tendencia hacia ella. Wisplinghoff H y cols¹, demuestran en su trabajo un aumento en la tasa de mortalidad cruda de las bacteriemias producidas por *E. coli* o *P. aeruginosa* desde 22 y 39% a 34 y 48% respectivamente, cuando el paciente se encontraba internado en la UCI¹. La mayoría de los pacientes internados en estas salas están sometidos a ventila-

ción mecánica, la que se ha reportado en otros trabajos como variable independientemente de mortalidad³. Bantar y cols, demuestran en su análisis la alarmante tasa de resistencia microbiológica en los aislados de hemocultivos en pacientes internados por más de 48 horas en centros asistenciales argentinos, determinando la necesidad de establecer un programa de prevención y control de las infecciones nosocomiales en nuestro país¹⁷.

Nosotros, a diferencia de otros autores, no hallamos a la presencia de *shock*^{10,16,18,19} o el haber recibido antimicrobianos previos, como una variable independiente de mortalidad, si bien se evidencia una tenden-

cia hacia ésta. Probablemente, esto sea debido al tamaño de la muestra. En los pacientes con tratamiento antimicrobiano previo, la bacteriemia se relaciona con mayor frecuencia con BGNMR^{7,16}, los que en nuestro trabajo fueron, en su mayoría, BGNMF.

Observamos que el haber recibido un tratamiento empírico inadecuado (TEI) no se asoció a mortalidad. Este hecho, si bien ya ha sido reportado anteriormente^{7,19}, difiere de los resultados hallados en estudios previos^{4,6,13,16,18}. Un trabajo reciente, analiza las disparidades del TEI en la evolución del paciente bacteriémico, concluyendo que las diferencias entre los estudios podrían deberse a distintas definiciones de las variables, criterios de inclusión, variables de confusión como la gravedad de la enfermedad y el tiempo en el que se han recogido estas mediciones²⁰. Kang y cols, han demostrado que el TEI se asocia con mayor mortalidad cuando los focos de alto riesgo son el origen de la bacteriemia¹⁰, mientras que Anderson y cols, concluyen que un retraso en el inicio de la terapia efectiva mayor a 72 horas es un factor predictor, independiente, de muerte⁶. Ibrahim y cols, describieron una importante reducción en la tasa de mortalidad entre los pacientes que recibían un tratamiento adecuado (61,9% contra 28,4% - OR 2,18)²¹.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, ya que corresponde a un estudio observacional, no randomizado, y todos los pacientes estaban hospitalizados en un centro asistencial terciario, por lo que estos resultados no deben generalizarse para otras instituciones. Nosotros no analizamos los factores influyentes como la atención médica, por eso no podemos excluir otros posibles factores de confusión no medidos.

En conclusión, en este estudio hemos advertido que la elevada mortalidad de los pacientes internados con bacteriemias por BGN se asoció con foco de alta mortalidad e internación en UCI. Esta situación plan-

tea la necesidad de implementar medidas de vigilancia epidemiológica y acentuar una política estricta de control de infecciones que nos permita identificar precozmente las poblaciones en riesgo y tomar las medidas preventivas y terapéuticas adecuadas.

Agradecimientos. A Carlos Cervera, médico especialista del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico de Barcelona por su inestimable colaboración en el análisis y redacción del trabajo, sus comentarios y estímulo posterior.

Resumen

La bacteriemia nosocomial es una causa importante de infección intrahospitalaria, asociada a alta morbi-mortalidad, pero pocos estudios examinan en forma prospectiva las bacteriemias por bacilos gramnegativos (BGN) más allá de las áreas de cuidados intensivos. Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo desde marzo a diciembre del 2006, reclutando todos los pacientes con bacteriemia por BGN de origen intrahospitalario. Se analiza la epidemiología y características clínicas como potenciales factores pronósticos de mortalidad. En el período de estudio se detectaron 84 casos (los más frecuentes *A. baumannii*, *Burkholderia* sp. y *E. coli*), con una mortalidad de 48%. La bacteriemia derivada de un foco infeccioso asociada a alta mortalidad (RR 4,9, IC95% 1,3-18,8) y la internación en UCI (RR 4,78, IC95% 1,7-13,1) fueron variables independientes predictoras de mortalidad. El tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado no se asoció a mayor mortalidad. La bacteriemia nosocomial por BGN en nuestra serie se debió principalmente a bacilos no fermentadores y ésta se asoció con alta mortalidad cuando el origen fue un foco de alto riesgo o el paciente se encontraba internado en la UCI.

Referencias

- 1.- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent S M, Seifert H, Wenzel R P, Edmond M B. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39: 309-17.
- 2.- Orsi G B, Di Stefano L, Noah N. Hospital-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection: increased hospital stay and direct costs. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23: 190-7.
- 3.- Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Mainardi J L, Timsit J F, Misset B, Carlet J. A one-year prospective study of nosocomial bacteraemia in ICU and non-ICU patients and its impact on patient outcome. J Hosp Infect 2000; 44: 206-13.
- 4.- Sligl W, Taylor G, Brindley P G. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. Int J Infect Dis 2006; 10: 320-5.
- 5.- Gaynes R, Edwards J R. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis 2005; 41: 848-54.
- 6.- Anderson D J, Engemann J J, Harrell L J, Carmeli Y, Reller L B, Kaye K S. Predictors of mortality in patients with bloodstream infection due to ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1715-20.
- 7.- Kang C I, Kim S H, Park W B, Lee K D, Kim H B, Kim E C, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4574-81.
- 8.- Arvanitidou M, Katikaridou E, Douboyas J, Tsakris A. Prognostic factors for

- nosocomial bacteraemia outcome: a prospective study in a Greek teaching hospital. *J Hosp Infect* 2005; 61: 219-24.
- 9.- Wenzel R P, Edmond M B. The impact of hospital-acquired bloodstream infections. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 174-7.
- 10.- Kang C I, Kim S H, Park W B, Lee K D, Kim H B, Kim E C, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 760-6.
- 11.- Pop-Vicas A E, D'Agata E M. The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1792-8.
- 12.- Lee N Y, Lee H C, Ko N Y, Chang C M, Shih H I, Wu C J, et al. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 713-9.
- 13.- Falagas M E, Kasiakou S K, Rafailidis P I, Zouglakis G, Morfou P. Comparison of mortality of patients with *Acinetobacter baumannii* bacteraemia receiving appropriate and inappropriate empirical therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 1251-4.
- 14.- Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, Song X, Hebden J, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 97-103.
- 15.- Jerassy Z, Yinnon A M, Mazouz-Cohen S, Benenson S, Schlesinger Y, Rudensky B, et al. Prospective hospital-wide studies of 505 patients with nosocomial bacteraemia in 1997 and 2002. *J Hosp Infect* 2006; 62: 230-6.
- 16.- Peralta G, Sánchez M B, Garrido J C, De Benito I, Cano M E, Martínez-Martínez L, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 855-63 Epub 2007: Jul 20.
- 17.- Bantar C, Famiglietti A, Goldberg M. Three-year surveillance study of nosocomial bacterial resistance in Argentina. The Antimicrobial Committee; and the National Surveillance Program (SIR) Participants Group. *Int J Infect Dis* 2000; 4: 85-90.
- 18.- Anatoliotaki M, Valatas V, Mantadakis E, Apostolaki H, Mavroudis D, Georgoulas V, et al. Bloodstream infections in patients with solid tumors: associated factors, microbial spectrum and outcome. *Infection* 2004; 32: 65-71.
- 19.- Zaragoza R, Artero A, Camarena J J, Sancho S, González R, Nogueira J M. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 412-8.
- 20.- McGregor J C, Rich S E, Harris A D, Perencevich E N, Osih R, Lodise T P, Jr., et al. A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 329-37.
- 21.- Ibrahim E H, Sherman G, Ward S, Fraser V J, Kollef M H. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146-55.