

El arte de la prescripción de antibióticos en el niño

The art of antibiotics prescription in children

Guillermo Luis Montalván González

Especialista de I Grado en Pediatría. Especialista de II Grado en Cuidados Intensivos y Emergencia Pediátrica. Instructor. Investigador Agregado. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Pediátrico Docente Provincial «Eliseo Noel Camaaño». Matanzas, Cuba.

RESUMEN

La elección del momento más oportuno para el inicio de una terapéutica antibiótica es una interrogante clínica diaria, pues si bien existen evidencias de que en muchos tipos de infecciones el uso temprano de antibióticos se relaciona con una mejoría del pronóstico, también se asocia con el potencial incremento de la resistencia antibiótica. Esta revisión tiene como propósito discutir aspectos como cuáles son las entidades donde el uso temprano de antibióticos se relaciona con un mejor pronóstico, qué tipo o tipos de antibióticos utilizar, en qué momento comenzar y cuál es el mejor momento para discontinuarlos.

Palabras clave: Prescripción, antibióticos, niños.

ABSTRACT

To choice the right time to initiate an antibiotic therapy is a daily clinical question mark since if there are evidences that in diverse types of infections, the early use of antibiotics is related to an improvement in diagnosis, also is associated with the potential increment of antibiotic resistance. The aim of present review is to discuss on features as which are the entities where the early use of antibiotics is related to a better prognosis, what type or types of antibiotics be used, the onset time and which is the better time to discontinue them.

Key words: Prescription, antibiotics, children.

INTRODUCCIÓN

El arte de escoger el momento más oportuno para el inicio de una terapéutica antibiótica es una interrogante clínica diaria, pues si bien existen evidencias de que en muchos tipos de infecciones el uso temprano de antibióticos se relaciona con una mejoría del pronóstico, también se asocia al incremento potencial de la resistencia antibiótica.

Tal dilema exige del profesional mantener un equilibrio entre los beneficios del inicio de una terapéutica antibiótica empírica temprana o esperar por completar el resultado de las investigaciones. Si bien el esperar por el resultado de las investigaciones permite una política de uso de antibióticos más racional, también puede resultar en una progresión de la infección a sepsis, sepsis grave y choque séptico, con empeoramiento del pronóstico.

En muchas ocasiones el paciente no tiene un diagnóstico evidente o un foco demostrado de infección. Algunas infecciones requieren una considerable coordinación y tiempo para la identificación definitiva del foco, incluidas aquellas que requieren para el diagnóstico de métodos por imágenes o exámenes de líquido cefalorraquídeo.

Conocer las entidades en las que el uso temprano de antibióticos se relaciona con un mejor pronóstico es de gran importancia para el profesional que se desempeña en los cuerpos de guardia, salas de emergencias y unidades de cuidados intensivos. Una vez que se ha decidido por el uso de antibióticos, surge un sinnúmero de desafíos: qué tipo o tipos de antibióticos utilizar, en qué momento comenzar, cuál es el mejor momento para discontinuarlos. Esta revisión tiene como propósito discutir estos aspectos.

SUSTENTACIÓN TEÓRICA PARA EL USO TEMPRANO DE ANTIBIÓTICOS EN INFECCIONES GRAVES

El empleo de antibióticos de forma empírica contra un foco probable de infección constituye la piedra angular del tratamiento de pacientes con infecciones agudas que potencialmente ponen en riesgo la vida.¹ La mortalidad en las infecciones agudas está determinada no solo por la infección en sí, sino además por la respuesta del huésped a la infección y a la disfunción de órganos resultante. La eliminación del agente agresor con la pronta administración de antibióticos puede detener o reducir la progresión al síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO). A medida que la infección progresa y la carga bacteriana se incrementa, aumentan la liberación de citocinas y la probabilidad de progresión al SDMO, y además existe una estrecha relación con la variabilidad de la respuesta inmunológica del huésped a infecciones específicas.

Estudios conducidos en ratones por *Kumar* y otros demostraron una asociación entre el tiempo en la instauración de la antibioticoterapia y la sobrevivencia.² Dicho

estudio ilustró importantes puntos en la fisiopatología del choque séptico y el momento de la administración de antibióticos, con poco impacto en la supervivencia cuando se administraron en los estados iniciales de la infección. Además, mostró que existe un punto crítico de inflexión en el que la administración de antibióticos repercutió significativamente en la supervivencia. Este punto coincidió con el inicio de las manifestaciones de choque séptico y durante este período de «alto riesgo», el tiempo de la administración de antibióticos estuvo directamente relacionado con la supervivencia, mientras que en fases posteriores cuando la hipotensión se hizo presente, la lesión fue irreversible, y la progresión al SDMO y la muerte fueron inevitables, independientemente de cualquier intervención, incluido el uso de antibióticos.

Los estudios en seres humanos han chocado contra las implicaciones éticas, y la mayoría de los existentes conforman el reporte de datos observacionales sobre el momento de la administración de antibióticos y el pronóstico, y por sus limitaciones inherentes, no es posible arribar a conclusiones sobre causalidad.³

INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Los procedimientos diagnósticos están supeditados al grado de urgencia que imponga el inicio del tratamiento antibiótico, la enfermedad del paciente, el estado cardiocirculatorio, el sitio de infección, el uso previo de antibióticos y el potencial impacto que el procedimiento dicta sobre el tiempo de inicio del tratamiento. Desafortunadamente, dadas las precarias condiciones en que muchos pacientes con presunta infección llegan a los departamentos de emergencias, cuerpos de guardia y unidades de cuidados intensivos, imposibilitan retrasar el inicio del tratamiento antibiótico hasta que estén disponibles los resultados de los cultivos y las pruebas de sensibilidad. Por ello se debe iniciar un tratamiento antibiótico empírico mientras se espera por el resultado de dichos exámenes.

Dependiendo del paciente, el momento de iniciar el tratamiento antibiótico se puede considerar como emergente, urgente y postergado ([cuadro 1](#)). El uso emergente de antibióticos se define como la necesidad de comenzar el tratamiento durante de la primera hora después del diagnóstico; el urgente se refiere al comienzo en las primeras 4 a 8 h y el postergado, desde las 8 a 24 h después de realizado el diagnóstico.

Cuadro 1. Indicaciones y mejor momento para iniciar un tratamiento antibiótico

1. De forma emergente. Sospecha de infección en pacientes:

- Con sepsis grave o choque séptico
- Síntomas neuromeningeos
- Neutropenia*
- Esplenectomía, sobre todo en un niño menor de 5 años*
- Derivaciones ventrículo-peritoneales*
- Pacientes fibroquísticos*
- Pacientes ciclémicos*
- Fascitis necrosante
- Mala apariencia clínica con sospecha de infección.

2. De forma urgente. Sospecha de infección en pacientes con enfermedades o factores de riesgo que comprometan el buen pronóstico, pero con estabilidad clínica.

- Recién nacidos
- Paciente neutropénico⁺
- Esplenectomizados, sobre todo, niños menores de 5 años⁺
- Derivaciones ventrículo peritoneales⁺
- Pacientes fibroquísticos⁺
- Pacientes ciclémicos⁺
- Artritis supurada y osteomielitis.
- Endocarditis infecciosa.

3. De forma postergada. Pacientes estables con infección sospechada sin factores de riesgo.

- Fiebre sin foco
- Lactante febril con sospecha de infección urinaria.
- Infección gastroentérica de posible causa bacteriana.
- Infecciones respiratorias altas.

*Pacientes con mala apariencia clínica o inestabilidad hemodinámica. ⁺ Pacientes con buena apariencia clínica y estabilidad hemodinámica.

Modificado de: Leone M, Martin. Starting and stopping antibiotic therapy. In: Kuhlen R, Moreno R, Ranieri M, Rhodes A, editors. *Controversies in Intensive Care Medicine*. ed. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche; 2008. p. 219-26.

Inicio emergente

Los pacientes con sepsis grave y choque séptico deben recibir una apropiada antibioticoterapia en la primera hora después del diagnóstico; cada hora que se retarde su administración se asocia a una disminución de la supervivencia.⁴ En el paciente en choque séptico, la demora en instituir una antibioticoterapia adecuada demostró ser un factor predictor independiente de mortalidad hospitalaria,⁵ por lo que infecciones conocidas por su curso fulminante, como la meningococemia, deben ser tratadas aun antes de la llegada del paciente al hospital. Igualmente, los antibióticos se deben administrar de forma inmediata si se sospecha una meningitis bacteriana.^{6,7} En pacientes con meningitis por neumococo no existieron diferencias

entre los sobrevivientes y no sobrevivientes con respecto a las características del líquido cefalorraquídeo; sin embargo, en los no sobrevivientes se demostró un intervalo medio mayor entre el ingreso al hospital y la administración de antibióticos.⁶

La sospecha de infección en pacientes esplenectomizados o neutropénicos, pacientes con derivaciones ventrículo-peritoneales y pacientes fibroquísticos debe conllevar antibióticos, sin pretender retardar su uso en espera de alcanzar un diagnóstico microbiológico. En el primero las infecciones por neumococo contabilizan entre el 50 % al 90 % de los casos documentados en la literatura médica y se asocia a una mortalidad superior al 60 %.⁸⁻¹³ En estos últimos pacientes, siempre que muestren una buena apariencia clínica y estabilidad hemodinámica, se deben tomar muestras para exámenes microbiológicos antes de la administración de la primera dosis de antibiótico. Por el contrario, algunos pacientes al ser admitidos ya recibieron las primeras dosis de antibióticos sin tomas previas de cultivos. Además, dadas las condiciones clínicas precarias en que muchos se encuentran contraindican la obtención de muestras para estudios microbiológicos, como líquido cefalorraquídeo, incluso la realización de estudios de imágenes. Ello obliga a iniciar sin pérdida de tiempo el tratamiento antibiótico, pero sin que su cumplimiento retrase la reanimación hemodinámica inicial.^{6,14}

Inicio urgente

El inicio urgente del tratamiento antibiótico es la situación más frecuente en las unidades de cuidados intensivos. Esta condición permite recolectar las muestras necesarias antes de iniciar el tratamiento y el resultado de la coloración de Gram puede incluirse en esta opción. Además, se pueden añadir investigaciones por imágenes, como el ultrasonido y la tomografía axial computarizada, las cuales pueden apoyar el diagnóstico. Ello posibilita comenzar con el antibiótico en las 4 a 8 h después de establecido diagnóstico y cuando ya están recolectadas las muestras. Incluso en muchos de los pacientes con los factores de riesgo ya mencionados pero con una buena apariencia clínica y adecuada función cardiocirculatoria puede aplazarse la administración de la primera dosis de antibiótico en aras de obtener las muestras para estudios microbiológicos y otras investigaciones que ayuden a personalizar el tratamiento antibiótico.⁸⁻¹³

Inicio postergado

En todo paciente febril o con presunta infección no es necesariamente obligado el comienzo de un tratamiento antibiótico en las primeras horas del diagnóstico. Existe un grupo de pacientes en los que, con el objetivo de realizar un diagnóstico apropiado y en busca de la posibilidad de conocer el agente patógeno causal, la realización de procedimientos confirmatorios y la espera por algunos de sus resultados pueden cumplirse antes del inicio del tratamiento antibiótico, con la condición indispensable de la estabilidad del paciente. Ejemplo de ellos son lactantes febriles con posible infección urinaria, enfermedad diarreica de posible causa bacteriana y fiebre sin foco fuera del periodo neonatal.

La literatura médica no provee datos abundantes sobre la necesidad de iniciar el tratamiento antibiótico en determinadas circunstancias, excepto en poblaciones específicas, las cuales pueden conllevar infecciones con alto riesgo de morbilidad y mortalidad.¹⁵⁻¹⁷

ELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO

La mejor elección de un tratamiento empírico debe estar guiada por el conocimiento de los agentes patógenos que más comúnmente se encuentran en cada situación clínica y la susceptibilidad de dichos agentes. La importancia de seleccionar una correcta terapéutica antiinfecciosa empírica inicial en pacientes críticamente enfermos está avalada por investigaciones que documentan las consecuencias de una elección equivocada.^{4,5} La mayoría de los más relevantes estudios conducidos en esta dirección han estudiado el pronóstico de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos tratados inicialmente con antibióticos, en los que el agente patógeno aislado era resistente.^{5,18,19} Una elección juiciosa del tratamiento antimicrobiano debe tener en cuenta además las características del huésped, el sitio de infección, la ecología local, la farmacocinética y farmacodinamia del o los antibióticos elegidos.

Una inapropiada elección de la antibioticoterapia está relacionada con un incremento de la mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque séptico, neumonía asociada a la ventilación mecánica y meningitis.^{4,5,19,20}

DURACIÓN Y FIN DE LA TERAPÉUTICA ANTIBIÓTICA

Numerosos estudios han evaluado la duración de la terapéutica antimicrobiana con resultados dispares. En la práctica diaria el profesional de un modo práctico y muchas veces empírico determina en muchas ocasiones el tiempo de utilización del antimicrobiano en términos de resolución del cuadro clínico o microbiológico, valorando además minimizar los riesgos de toxicidad. Las opiniones varían y los datos son conflictivos en relación con la duración de la antibioticoterapia en enfermedades como la osteomielitis, artritis supurada, infección del tracto urinario, intraabdominales y neumonía asociada a la ventilación mecánica.^{9,10,14,16}

La puesta en práctica de diversas estrategias en el intento de acortar la duración de la antibioticoterapia deben estar sustentadas en la evaluación diaria del curso clínico (aparición, curso de la fiebre, signos vitales), biológico (reactantes inflamatorios, procalcitonina, proteína C, eritrosedimentación, leucograma) y microbiológico del paciente. Sin embargo, en la práctica clínica diaria usualmente el profesional predetermina la duración de la antibioticoterapia según el sitio de infección, la estabilidad clínica y la negatividad de los resultados de los cultivos. Evidencia de este empirismo es la vigencia de lo señalado por Radetsky en relación con las recomendaciones sobre la duración del tratamiento en la meningitis bacteriana: «Aun en ausencia de datos específicos, ciertos números tienen el inexplicable poder de satisfacer y dar confianza... 7, 10, 14 y 21 días parecen ser seguros». Aún en los estudios que se conducen hoy estos números se mantienen como los elegidos.²¹

FACTORES QUE CONTRIBUYEN AL FALLO DE LA TERAPÉUTICA ANTIMICROBIANA

- Relacionados con el huésped:

- Defectos en la respuesta inmunitaria a la infección.
- Defectos anatómicos.
- Presencia de cuerpo extraño.
- Relacionados con la enfermedad:
 - Antibiótico inapropiado.
 - Terapéutica adicional no instituida (ej.: drenaje quirúrgico).
 - Focos de infección secuestrados (no detectados o inaccesible).
- Relacionados con el organismo:
 - Resistencia adquirida al agente antimicrobiano.
 - Superinfección con bacterias resistentes.
- Relacionados con el fármaco:
 - Inadecuada adherencia.
 - Inapropiada dosis, ruta o duración.
 - Inadecuada difusión al sitio de infección.
 - Interacciones con otros fármacos (inactivación o antagonismo).
 - Deterioro del fármaco durante su almacenamiento.

MONOTERAPIA FRENTE A COMBINACIÓN DE ANTIBIÓTICOS

La elección de una combinación de antimicrobianos tiene como principal objetivo incrementar el espectro de actividad y la actividad bactericida, y así disminuir la posibilidad de fallo terapéutico, además de prevenir el desarrollo de resistencia antimicrobiana. A pesar de estas ventajas teóricas, la combinación antimicrobiana no parece ser más efectiva que la monoterapia, según los más relevantes estudios conducidos en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos.²²⁻²⁴ Ningún estudio prospectivo controlado ha comparado la antibioticoterapia múltiple con la monoterapia en pacientes con sepsis grave y choque séptico. Opiniones de expertos expresan que no existen ventajas entre una u otra incluido en infecciones serias como las bacteriemias; sin embargo, en análisis de subgrupos de pacientes adultos críticamente enfermos con bacteriemia por gérmenes gramnegativos y estado de choque, la supervivencia mostró ser mejor en los pacientes que se utilizaron 2 o más antibióticos.^{25,26}

Las más recientes guías del tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en el paciente adulto ingresado en una UTI, recomiendan la combinación de un antibiótico de acción contra el neumococo con un macrólido o una fluoroquinolona, con el objetivo de cubrir agentes patógenos intracelulares como la *Legionella pneumophila*, *Clamidia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Los efectos inmunomoduladores, sobre todo de los macrólidos y en menor cuantía de algunas fluoroquinolonas independientemente de su actividad antibacteriana, pueden ser otra justificación para la combinación antibiótica en ciertas situaciones.

Se han documentado datos experimentales y clínicos de los efectos antiinflamatorios de los macrólidos que documentan su capacidad de disminuir el factor de necrosis tumoral y la producción de interleucina 6, de incrementar la actividad de los polimorfonucleares contra el neumococo, incluso en cepas resistentes a los macrólidos.^{27,28}

El sinergismo es otro de los motivos que justifican la combinación antibiótica, a pesar de evidencias del sinergismo in vitro (ej., penicilinas más aminoglucósidos) contra algunos agentes patógenos; la extrapolación a la práctica clínica no siempre es posible. La efectividad de la terapéutica combinada ha sido evaluada a partir de parámetros clínicos e inflamatorios, y no se encontraron diferencias en relación con el curso de la temperatura, leucocitosis, proteína C reactiva, entre los pacientes con

monoterapia o terapia combinada. Tampoco existieron diferencias en la estadía hospitalaria, días libres de ventilación mecánica ni mortalidad.^{23, 29}

RECOMENDACIONES DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA EN EL PACIENTE CON SEPSIS GRAVE Y CHOQUE SÉPTICO

Conjuntamente con una reanimación apropiada, el manejo óptimo de la terapéutica antibiótica y el control del foco infeccioso son las determinantes críticas de la supervivencia del paciente que padece sepsis grave y choque séptico.^{30,31} Dichos pacientes muestran patrones de respuesta a la infección que dictarán las estrategias de tratamiento personalizado, que comprenden:⁴

- Marcada alteración en la farmacocinética de los antibióticos.
- Elevada frecuencia de disfunción hepática y renal.
- Elevada prevalencia de disfunción inmunitaria.
- Predisposición a la infección por organismos resistentes.
- Incremento marcado de un pronóstico adverso si existe una demora en el inicio de la antibioticoterapia.

En estos pacientes se debe iniciar prontamente una terapéutica antimicrobiana empírica endovenosa, de preferencia en la primera hora, con agentes que posean un amplio espectro de actividad bactericida y cubran la mayor cantidad de microbios patógenos posibles según el sitio sospechado o comprobado. La prontitud de la administración de una terapéutica antimicrobiana efectiva es el predictor más importante de supervivencia.^{4,32,33} La selección del régimen óptimo requiere el conocimiento de:

- sitio anatómico probable de la infección,
- estado inmunológico del paciente,
- flora microbiológica local y patrón de resistencia de los agentes patógenos.

Debido a que muchos de los pacientes con choque séptico presentan comorbilidades u otros factores que predisponen a la infección por organismos resistentes, se recomienda iniciar una terapéutica con una combinación antimicrobiana de amplio espectro, con mecanismos bactericidas diferentes, que reduzca la probabilidad del fracaso terapéutico.

El empeño de obtener tomas de muestras para cultivos permitirá la identificación y susceptibilidad del microorganismo, pero estos esfuerzos no deben posponer o retardar la terapéutica antimicrobiana.

La antibioticoterapia debe iniciarse con la dosis máxima recomendada.

Después de las 48 o 72 h y apoyados en los datos microbiológicos y la respuesta clínica, se debe reajustar el régimen de antibiótico (desescalamiento terapéutico), el cual se basa en reducir el espectro de los antibióticos utilizados inicialmente. Estudios retrospectivos han demostrado que una terapéutica antibiótica inapropiada incrementa la mortalidad en el choque séptico, pero ninguna ha demostrado que el desescalamiento antimicrobiano sea perjudicial si el organismo se ha identificado o si el paciente ha respondido clínicamente bien. A pesar de ser tentador continuar con un régimen de amplio espectro de antibióticos en este grupo de pacientes, esto resultará en el surgimiento de microbios patógenos resistentes.

Un temprano control del foco infeccioso optimiza el tratamiento de estos pacientes, que incluye la evacuación de empiemas, remoción de catéteres, drenaje quirúrgico de fluidos infestados y abscesos. La intervención quirúrgica precoz ha mostrado tener un impacto positivo en el pronóstico de algunas infecciones como la fascitis necrosante. Siempre que no exista una buena respuesta clínica en estos pacientes se debe considerar la presencia de un foco infeccioso para cuya localización en ocasiones se requiere del apoyo de estudios por imágenes.

ESTRATEGIAS PARA MINIMIZAR LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Para reducir la emergencia de resistencia antibiótica se han diseñado diversas estrategias,³⁴ que consisten en:

1. Reducir el uso de agentes antimicrobianos. Solo deben utilizarse antimicrobianos en pacientes con una infección documentada, a menos que esta pueda comprometer su vida.
2. Optimización de la farmacodinamia y farmacocinética. Al contrario de la práctica diaria, la efectividad de la terapéutica antibiótica va más allá de la simple relación fármaco-microorganismo; la clave de una buena elección debe tener presente las características del fármaco seleccionado y las particularidades del paciente que lo recibe (farmacocinética) y una comprensión de las determinantes de la actividad clínica del fármaco (farmacodinamia), como ilustramos en el [cuadro 2](#).

Cuadro 2. Criterios farmacocinéticos para el mejor uso de los antibióticos

Antibióticos	Modo destrucción bacteriana	Dosificación	Objetivo
β-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos). Linezolid Macrólidos Clindamicina Vancomicina	Tiempo dependiente	Prolongar exposición, dosis frecuentes o infusión continua.	Maximizar el tiempo sobre la concentración inhibitoria mínima
Aminoglucósidos Fluoroquinolonas Metronidazol Daptomicina	Concentración dependiente	Extender intervalos de dosis.	Maximizar concentración sérica fármaco/concentración inhibitoria mínima

3. Estrategia de desescalamiento. En situaciones en las que se sospechen infecciones que comprometan la vida, se debe ser iniciar rápidamente una terapéutica antibiótica con un espectro amplio de cobertura. Para reducir el uso excesivo de estos antibióticos de amplio espectro se debe utilizar una estrategia de desescalamiento apoyados en los datos microbiológicos y la respuesta clínica.

4. No prolongar la terapéutica antimicrobiana más allá del tiempo que se considera esencial; incluso se puede valorar acortar el ciclo de antibióticos en infecciones con una evolución favorable.

5. Elaboración de protocolos basados en las condiciones reales y ecología de cada institución. La elaboración de guías y protocolos sobre el uso de antimicrobianos son herramientas útiles para controlar la prescripción de antimicrobianos y evitar o minimizar la resistencia bacteriana. El tratamiento inapropiado de las infecciones es habitualmente el resultado de una escasa adherencia o violación de los protocolos.³⁵ Todo intento de protocolizar la prescripción de antibióticos debe tener como finalidad la de reducir eficientemente el desarrollo de resistencia antimicrobiana. Dichos protocolos deben ser frecuentemente actualizados y discutidos, y deben ser parte importante de la enseñanza a los educandos y de la educación médica continuada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. *Clin Infect Dis* 2007;45(Suppl 3):S177-83.
2. Kumar A, Haery C, Paladuga B, Paladugu B, Kumar A, Symeoneides S, Taiberg L, Osman J, *et al.* The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of *Escherichia coli* septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis* 2006;193:251-8.
3. Metlay JP, Schulz R, Li YH, *et al.* Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157:1453-9.
4. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, *et al.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
5. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, Cayuela A, Jimenez R, Barroso S, Ortiz-Leyba C. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care.* 2006;10(4):R111.
6. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, *et al.* Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2006;34:2758-65.
7. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VI. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med.* 1998;129:862-9.
8. Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):S44-8.

9. Brigden ML, Pattullo AL. Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection- an update. *Crit Care Med.* 1999;27:836-42.
10. Piatt Jr JH, Garton HJ. Clinical diagnosis of ventriculoperitoneal shunt failure among children with hydrocephalus. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:201-10.
11. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-84.
12. Smyth A. Update on treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Cur Opin Pulm Med* 2006;12:440-4.
13. Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, Melnick D. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005;128:2336-46.
14. Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 2002;30(2):13444.
15. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, Hansen J, Baxter RP, Black SB, *et al.* Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3 to 36 month old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2006;25(4):293-300.
16. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004.
17. Jamuna R, Srinivasan S, Harish BN. Factors predicting occult bacteremia in young children. *Indian Journal of Pediatrics* 2000;67(10):709-11.
18. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, Cowan RM, Stauss M, Kilgannon JH, Zanotti S, Parrillo JE. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006;129:225-32.
19. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, *et al.* Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006;34:1025-32.
20. Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med* 2002;162:682-8.
21. Radetsky M. Duration of treatment in bacterial meningitis: A historical inquiry. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1990;9:2-9.
22. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteremia? *Lancet Infect Dis.* 2004;4:519-27.
23. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K. Beta-lactam monotherapy versus aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: Systematic review and meta analysis of randomized trials. *BMJ.* 2004;328:668-82.

24. Leibovici L, Paul M. Aminoglycoside/beta-lactam combinations in clinical practice. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:911-2.
25. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortvist A, Relio J, *et al.* Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):440-4.
26. Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM, Barcenilla F, De la Torre-Prados MV, Sole-Violan J, *et al.* Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 2007;35(6):1493-8.
27. Schultz MU. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:21-8.
28. Parnham MJ. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:125-31.
29. Damas P, Garweg C, Monchi M, Nys M, Canivet JL, Ledoux D, Preiser JC. Combination therapy versus monotherapy. A randomized pilot study on the evolution of inflammatory parameter after ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2006;28:R52.
30. Carcillo JA, Fields AI. American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med.* 2002;30:1365-78.
31. Karapinar B, Lin JC, Carcillo JA: ACCM guidelines use, correct antibiotic Therapy and immune suppressant withdrawal are associated with improved survival in pediatric sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(12Suppl 3): A161.
32. Miner JR, Heegaard W, Mapes A, Biros M. Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. *J Emerg Med* 2001;21(4):387-92.
33. Peters MJ, Brierley J. Back to basics in septic shock. *Intensive Care Med.* 2008;34:991-3.
34. Kollef MH. Bench-to-bedside review. Antimicrobial utilization strategies aimed at preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit. *Crit Care* 2005;9:459-64.
35. Ibrahim E H, Ward S, Sherman G, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2001;29:1109-15.

Recibido: 18 de agosto de 2010.
Aprobado: 26 de octubre de 2010.

Guillermo Luis Montalván González. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos,
Hospital Pediátrico Docente Provincial «Eliseo Noel Camaaño». Hospital Pediátrico
Docente "Eliseo Noel Caamaño". Matanzas
Calle Santa Isabel entre America y Compostela. Matanzas, Cuba.
Correo electrónico: gmontalvan.mtz@infomed.sld.cu