

# Cefotaxima, 20 años después. Estudio observacional en pacientes críticos

Francisco Álvarez-Lerma<sup>a</sup>, Mercedes Palomar<sup>b</sup>, Pedro Olaechea<sup>c</sup>, Rafael Sierra<sup>d</sup>, Enrique Cerdá<sup>e</sup> y Grupo de Estudio de Infección en el Paciente Crítico\*

<sup>a</sup>Hospital del Mar. Barcelona. <sup>b</sup>Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona. <sup>c</sup>Hospital de Galdakao. Vizcaya. <sup>d</sup>Hospital Puerta del Mar. Cádiz. <sup>e</sup>Hospital de Getafe. Madrid.

**OBJETIVO.** Conocer, tras 20 años de la comercialización de cefotaxima, los motivos y formas de su utilización, las dosis a las que se administra así como su efectividad y tolerancia en pacientes críticos ingresados en Servicios de Medicina Intensiva (UCI) de nuestro país.

**DISEÑO.** Estudio abierto, prospectivo, observacional y multicéntrico.

**SUJETOS.** Se han incluido como casos todos los pacientes a los que se ha prescrito cefotaxima en monoterapia o en combinación con otros antibióticos.

**RESULTADOS.** Se han incluido 624 pacientes en 44 UCI (media de 14 casos). Cefotaxima se ha indicado para tratamiento de 274 infecciones comunitarias (43,9%), 194 profilaxis (31,1%) y 156 infecciones nosocomiales (25,0%). Destacan las neumonías, tanto las comunitarias (149, 34,7%) como las relacionadas con ventilación mecánica (62, 14,4%), seguido de las traqueobronquitis (60, 13,9%) y de las infecciones del sistema nervioso central (42, 9,8%). Más de la mitad de las infecciones (222, 51,6%) se han presentado como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), mientras que 133 (30,9%) como sepsis grave y 75 (17,4%) como shock séptico.

En 374 (87,0%) de los 430 casos de tratamiento de infecciones la prescripción se ha realizado de forma empírica y en 150 de ellos (40,1%) se ha logrado la confirmación posterior de la etiología. En 120 (27,9%) casos se ha administrado en monoterapia y en el resto en asociación con uno o más antibióticos.

La utilización de cefotaxima en profilaxis se ha valorado como fracaso en 31 (16,0%) de los 194 casos, mientras que en tratamiento se han considerado como fracaso en 98 (22,8%) de los 430 casos, 51 casos (18,6%) infecciones comunitarias, 27 (27,3%) infecciones adquiridas en UCI y 20 (35,1%) infecciones nosocomiales adquiridas fuera de UCI.

En 127 (29,5%) de los 430 tratamientos de infecciones se ha modificado el tratamiento inicial, en 36 (28,3%) ocasiones por

fracaso clínico, en 40 (31,5%) por aislamiento de un patógeno no cubierto, en 28 (22,0%) por aparición de patógenos multirresistentes, en 7 (5,5%) para reducir el espectro terapéutico y 16 casos por otras razones. También se ha modificado en 21 (6,0%) de los 194 casos en los que se utilizó como profilaxis.

En 32 (5,1%) pacientes se han detectado 37 efectos adversos que se relacionaron de forma posible o probable con la utilización de cefotaxima. Los más importantes han sido diarreas en 15 (2,4%) ocasiones y rash cutáneo en 6 (1,0%) casos.

**CONCLUSIONES.** Cefotaxima continúa siendo uno de los tratamientos de elección en infecciones comunitarias y nosocomiales así como en diferentes profilaxis. Se utiliza preferentemente de forma empírica y asociado a otros antibióticos. La eficacia clínica y microbiológica es elevada mientras que los efectos adversos relacionados con su uso han sido escasos.

**Palabras clave:** cefotaxima, profilaxis, infecciones comunitarias, infecciones nosocomiales, pacientes críticos, UCI.

Cefotaxime, twenty years later. Observational study in critically ill patients

**OBJECTIVE.** After twenty years of commercial availability of cefotaxime, the objective of this study was to know the reasons and modes of use, administration dosage as well as its effectiveness and tolerance in critically ill patients admitted to Intensive Care Units (ICU) in our country.

**DESIGN.** Open, prospective, observational, multicenter study.

**SUBJECTS.** All patients who had cefotaxime administered in monotherapy or in combination with other antibiotics were included as cases in this study.

**RESULTS.** A total of 624 patients were included in 44 ICUs (average 14 cases). Cefotaxime was indicated for therapy of 274 community-acquired infections (43.9%), 194 prophylaxis (31.1%), and 156 nosocomial infections (25.0%). Both community-acquired pneumonia (149, 34.7%) and mechanical ventilation associated pneumonia (62, 14.4%) predominated, followed by tracheobronchitis (60, 13.9%) and central nervous system infections (42, 9.8%). Over half of infections (222, 51.6%) presented as systemic inflammatory response syndrome (SIRS), 133 (30.9%) as severe sepsis, and 75 (17.4%) as septic shock.

In 374 (87.0%) out of the 430 cases of infection treatment, cefotaxime was prescribed on an empirical basis and in 150 of them (40.1%) a further confirmation of the causative agent was obtained. In 120 (27.9%) cases, cefotaxime was administered as monotherapy and in

Correspondencia: F. Álvarez-Lerma.  
Servicio de Medicina Intensiva.  
Hospital del Mar.  
Paseo Marítimo 25-29.  
08003 Barcelona.  
Correo electrónico: 16839@imas.imim.es

Manuscrito recibido el 12-03-2001; aceptado el 14-03-2001

Enferm Infect Microbiol Clin 2001; 19: 211-218

Este estudio se ha realizado gracias a una colaboración del Laboratorio Aventis.

**the remaining cases in association with one or more antibiotics. The use of cefotaxime as prophylaxis was evaluated as failure in 31 (16.0%) of the cases, whereas in treatment it was considered as failure in 98 (22.8%) of the 430 cases, 51 community-acquired infections, 27 (27.3%) of ICU-acquired infections, and 20 (35.1%) nosocomial infections acquired outside the ICU.**

**In 127 (29.5%) of the 430 infection treatments the initial treatment was changed. The reasons for the change included clinical failure (36, 28.3%), recovery of an uncovered pathogen with the antibiotic (40, 31.5%), emergence of multi-resistant pathogens (28, 22.0%), to decrease the therapeutic spectrum (7, 5.5%), and other reasons (16). Cefotaxime was also changed in 21 (6.0%) of the 194 cases in which it was used as prophylaxis.**

**In 32 (5.1%) patients 37 adverse effects were noted which were associated with a possible or likely use of cefotaxime. Most notably, diarrhoea in 15 (2.4%) occasions and skin rash in 6 cases (1.0%).**

**CONCLUSIONS. Cefotaxime is still one of the therapies of choice for community-acquired and nosocomial infections as well as in different prophylactic modes. It is mostly used on an empirical basis and associated with other antibiotics. Clinical and microbiological efficiency is high whereas adverse effects related to its use have been scarce.**

**Key words:** Cefotaxime, prophylaxis, community-acquired infections, nosocomial infections, critically ill patients, ICU.

## Introducción

Han pasado más de 20 años desde la comercialización de cefotaxima, el primer antibiótico de la familia de las cefalosporinas clasificado como tercera generación. Durante estos años, este antibiótico ha sido utilizado ampliamente para el tratamiento de infecciones comunitarias o nosocomiales, y ha sido introducido en diferentes guías terapéuticas y en numerosos protocolos de profilaxis<sup>1-7</sup>. En los pacientes hospitalizados ha sido y es uno de los antibióticos más empleados para el tratamiento de infecciones respiratorias, urinarias, abdominales, del sistema nervioso central y bacteriemias de diferentes orígenes, y en los últimos años se ha incrementado su utilización dentro de protocolos de profilaxis. Las evidencias de su efectividad y tolerabilidad se han acumulado y hoy es uno de los antibióticos de confianza en muchas situaciones infecciosas<sup>8-30</sup>.

En los pacientes ingresados en Servicios o Unidades de Medicina Intensiva (UCI) o en Servicios de Reanimación, cefotaxima es uno de los antibióticos más utilizados, tanto en el tratamiento de infecciones comunitarias como en profilaxis: así se ha mostrado en los estudios de consumo de antibióticos en UCI realizados desde 1994 por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC<sup>31,32</sup>.

Durante estos años se han introducido nuevos antibióticos (cefalosporinas de cuarta generación, nuevas quinolonas, carbapenémicos), que presentan un mayor espectro antibacteriano y que incluyen en sus fichas terapéuticas indicaciones coincidentes con las reconocidas para cefotaxima. Sin embargo, este antibiótico continúa siendo de primera elección en muchas situaciones clínicas,

aunque a lo largo de estos años se han producido cambios en sus indicaciones y dosificación. El presente estudio se ha diseñado con la intención de conocer, después de 20 años desde el inicio de su utilización, las indicaciones y dosis de administración, así como su efectividad y tolerabilidad entre los pacientes críticos ingresados en UCI de nuestro país.

## Muestra y métodos

Se ha realizado un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en el que participaron 44 UCI de nuestro país. Se han incluido todos los pacientes ingresados en UCI entre abril y septiembre de 1999, en los que se ha prescrito cefotaxima, en monoterapia o en combinación con otros antibióticos, fuese cual fuese el motivo de su indicación. Los pacientes fueron seguidos entre 7 y 10 días después de finalizada la utilización de cefotaxima o hasta su alta de UCI.

Se registraron en un cuaderno de recogida de datos (CRD), variables demográficas, antecedentes patológicos y nivel de gravedad de los pacientes, los motivos de utilización del antibiótico y las características de la infección y del tratamiento con cefotaxima. El grado de gravedad se calculó mediante la escala APACHE II<sup>33</sup>. Los motivos de la utilización de cefotaxima se clasificaron en profilaxis, tratamiento de infecciones comunitarias, de infecciones nosocomiales adquiridas fuera de UCI y infecciones nosocomiales adquiridas en UCI. Las indicaciones de profilaxis se han clasificado en descontaminación selectiva del tubo digestivo (DSD), intubación orotraqueal, postoperatorio de cirugía programada o urgente y sospecha no confirmada de broncoaspiración. Las infecciones nosocomiales se han clasificado como adquiridas en UCI cuando se diagnosticaron a partir de las 48 horas de ingresados los pacientes en dicho Servicio. La forma de presentación de las infecciones se ha clasificado según los criterios de Bone<sup>34</sup> en síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis grave y shock séptico. Las enfermedades de base se han agrupado en médicas, quirúrgicas programadas, traumáticas y coronarias. Se consideró que el paciente era diabético cuando precisaba de insulina antes del ingreso en el hospital. La bronquitis crónica se ha definido como la presencia de tos productiva o expectoración durante más de 90 días al año, aunque no sean seguidos, y durante más de dos años consecutivos, siempre que dichos síntomas no fueran secundarios a una enfermedad específica. Se valoró la hepatopatía crónica cuando se confirmó mediante biopsia o existían signos de hipertensión portal como varices esofágicas o ascitis. Se diagnosticó una neoplasia sólida cuando se dispuso de confirmación histológica y una neoplasia hematológica cuando existía un diagnóstico de seguridad. Se definió la presencia de inmunodeficiencia según los criterios revisados del Center for Disease Control (CDC)<sup>35</sup> o cuando existía un diagnóstico previo, ya fuera congénito o adquirido. La neutropenia se consideró cuando el recuento total de neutrófilos era menor de 500 por mm<sup>3</sup>. La insuficiencia renal se valoró únicamente cuando el paciente precisaba cualquiera de las técnicas de depuración extrarrenal (hemodiálisis, diálisis peritoneal) en el momento de ingreso en el hospital. La utilización de corticoides se consideró si el paciente recibía un tratamiento con dosis/día equivalente a 20 mg de prednisona durante al menos dos semanas. La quimioterapia se definió como la utilización de citostáticos en los 30 días previos a la utilización de cefotaxima, ya fuera como tratamiento de una neoplasia o por una enfermedad autoinmune. Se consideró la radioterapia cuando fue administrada en los 30 días previos al tratamiento. Se definió como alcoholismo el consumo de más de 80 g/día de alcohol.

La utilización de cefotaxima para el tratamiento de infecciones se clasificó como empírica o dirigida en función del conocimiento previo de los microorganismos y su sensibilidad a cefotaxima. La efectividad se valoró, en los casos de profilaxis, en función de la ausencia de infecciones posteriores. La efectividad en el tratamiento se ha evaluado sólo en los pacientes que finalizaron el tratamiento en

UCI, atendiendo a definiciones previas. La respuesta clínica se clasificó en: curación, mejoría, fracaso e indeterminado, y la respuesta microbiológica en: erradicación, presunta erradicación, persistencia, superinfección, colonización e indeterminado<sup>36</sup>. El estado vital se evaluó al darle el alta de la UCI no diferenciándose la causa de la muerte.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron con el porcentaje de distribución de cada una de las categorías, mientras que las variables cuantitativas se describieron con la media y la desviación estándar (DE) cuando seguían una distribución normal; con la mediana, valor mínimo y máximo en caso contrario. El estudio de la asociación entre variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba de la X<sup>2</sup>. La comparación de medias de dos muestras independientes se ha realizado mediante las pruebas “t” de Student o U de Mann Withney según las variables sigan o no una distribución normal. Por último, para identificar variables predictoras de mortalidad se ha realizado una regresión logística (paso a paso hacia delante), donde la variable dependiente fue el éxodo y las independientes aquellas que han resultado significativas en el análisis bivariante. Los resultados se expresan mediante la *odds ratio* y el intervalo de confianza del 95%. El nivel de significación estadística aceptado fue del 5% ( $p<0,05$ ).

## Resultados

### Sujetos de estudio

Se incluyeron 624 pacientes a los que se les administró cefotaxima durante el periodo de reclutamiento en las UCI participantes en el estudio (media de 14 casos por centro, mínimo 3, máximo 20, mediana 15). Las características demográficas, enfermedad de base y evolución de los pacientes se incluyen en la tabla 1. Los pacientes con enfermedades médicas han sido el 57,1% de todos los incluidos y destaca la elevada gravedad de los casos incluidos (APACHE II 17,2 [DE: 7,7]) que se correlaciona con una elevada mortalidad de la serie, que fue del 24,7%. Las patologías previas o enfermedades crónicas presentes en estos pacientes se describen en la tabla 2, así como los tratamientos e instrumentaciones que estaban presentes en el momento de indicar el tratamiento con cefotaxima. El 65,4% de los pacientes recibían ventilación mecánica y el 41,6% fármacos inotrópicos. Destaca, así mismo, que el 49,5% habían recibido otros antibióticos antes de la utilización de cefotaxima.

### Indicaciones

Ha predominado la prescripción de cefotaxima en infecciones comunitarias (274, 43,9%), seguido de profilaxis (194, 31,1%) y finalmente en el tratamiento de infecciones nosocomiales (156, 25,0%). Entre las infecciones destacan las neumonías, tanto las comunitarias (149, 34,7%) como las relacionadas con ventilación mecánica (62, 14,4%), seguido de las traqueobronquitis (60, 13,9%) y de las infecciones del sistema nervioso central (SNC) (42, 9,8%). Más de la mitad de las infecciones (222, 51,6%) se presentaron con manifestaciones clínicas compatibles con SIRS, mientras que 133 (30,9%) presentaron signos compatibles con sepsis grave y 75 (17,4%) con shock séptico. En la tabla 3 se describen las principales infecciones en las que se indicó este antibiótico según el lugar de adquisición de las mismas, así como las principales indicaciones en profilaxis.

**TABLA 1. Características de los 624 pacientes ingresados en UCI que han recibido tratamiento con cefotaxima**

Edad media (años)	56,1 (DE: 19,6; rango: 3-90; mediana: 62)
Distribución de la edad, n (%)	
< 40	141 (22,7)
40-59	146 (23,5)
60-69	139 (22,3)
70-74	92 (14,8)
75-79	70 (11,3)
>80	34 (5,5)
Sexo, varones, n (%)	424 (68,0)
Estancia en UCI (días)	12,4 (DE: 16,3; rango: 0-48; mediana: 7)
Días de estancia en UCI/inicio cefotaxima	1,6 (DE: 4,5; rango: 0-41; mediana: 0)
Enfermedades de base, n (%)	
Médicos	356 (57,1)
Quirúrgicos	139 (22,3)
Traumáticos	109 (17,5)
Coronarios	20 (3,2)
APACHE II	17,2 (DE: 7,7; rango: 0-41; mediana: 16)
Distribución del APACHE II, n (%)	
0-5	23 (3,9)
6-10	92 (15,5)
11-15	153 (25,8)
16-20	155 (26,1)
21-25	77 (13,0)
26-30	58 (9,8)
>30	36 (6,1)
Mortalidad cruda, n (%)	154 (24,7)
Distribución de la mortalidad según APACHE II, (%)	
0-5	13,0
6-10	7,6
11-15	15,0
16-20	27,1
21-25	35,1
26-30	46,6
>30	61,1

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; DE: desviación estándar.

**TABLA 2. Patologías previas, tratamientos asociados e instrumentaciones de los 624 pacientes que fueron tratados con cefotaxima**

Patologías previas	nº	%
Diabetes mellitus	114	18,3
Insuficiencia renal crónica	32	5,1
EPOC	98	15,7
Bronquitis crónica	133	21,3
Neoplasia sólida	55	8,8
Neoplasia hematológica	5	0,8
Hepatopatía	49	7,9
Inmunodepresión	46	7,4
Neutropenia	4	0,6
Alcoholismo	71	11,4
Tratamientos asociados		
Radioterapia	2	0,3
Citostáticos	10	1,6
Corticoides	34	5,4
Sedantes	310	49,7
Relajantes	36	5,8
Antibióticos previos	309	49,5
Fármacos inotrópicos	259	41,6
Instrumentación		
Ventilación mecánica	408	65,4
Sondaje urinario	553	88,6
Catéter venoso central	545	87,3
Catéter arteria pulmonar	91	14,6

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## Características del tratamiento

En 374 casos de los 430 en los que se ha utilizado cefotaxima para el tratamiento de infecciones, la prescripción se ha realizado de forma empírica (87,0%). En 150 ocasiones se ha logrado la confirmación posterior de la etiología (40,1%). En 120 casos (27,9%) se ha administrado en monoterapia para el tratamiento de infecciones y en el resto en asociación con uno o más antibióticos. Las combinaciones más utilizadas incluyen a macrólidos (eritromicina 60 casos y claritromicina 56 casos), aminoglucósidos (tobramicina 43 casos, amikacina 29 casos, gentamicina 22 casos), anaerobicidas (metronidazol 31 casos y clindamicina 33 casos) y glucopéptidos (vancomicina, 28 casos y teicoplanina 14 casos).

En 35 pacientes (5,6%) la indicación de cefotaxima se realizó antes de su ingreso en UCI, siendo el tiempo medio entre el ingreso y la indicación del antibiótico de 1,6 (DE: 4,5 días; mediana: 0).

Las dosis medias de cefotaxima que se utilizaron para cada indicación así como la duración media de los tratamientos se incluyen en la tabla 4. Cuando se utilizó en profilaxis quirúrgica la dosis fue de 4,8 gramos/día y la duración de 5 días. La duración en las otras profilaxis ha sido superior, 15,7 días en DSD; 6,1 días en intubación y 6,3 días en sospecha de broncoaspiración. Respecto a las infecciones las dosis medias fueron muy diferentes dependiendo del tipo de infección. Mientras que en infección del SNC fue de 13,4 gramos/día, en neumonías comunitarias fue de 5,9 gramos/día, en las neumonías nosocomiales intra-UCI de 6,3 gramos/día y

en neumonías nosocomiales extra-UCI de 7,9 gramos/día.

## Etiología de las infecciones tratadas

En las neumonías comunitarias se aislaron 74 microorganismos patógenos como causales de la infección. Ha predominado *Streptococcus pneumoniae* en 20 casos, seguido de *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, ambos en 7 ocasiones. En 19 ocasiones los patógenos identificados eran intrínsecamente resistentes a cefotaxima: *Legionella pneumophila* en 6 casos, *Pseudomonas* spp. 7 casos, *S. aureus* resistente a meticilina 3 casos, *Acinetobacter baumannii* 2 casos y *Aspergillus* spp. 1 caso. En las traqueobronquitis de la comunidad predominaron los mismos patógenos y solo en dos ocasiones se identificaron microorganismos susceptibles de ser resistentes a cefotaxima.

En las infecciones del sistema nervioso central predominaron *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* con 11 y 10 casos respectivamente. En un solo caso de meningitis por *Listeria monocytogenes* cefotaxima no fue el tratamiento adecuado.

En las neumonías nosocomiales tratadas con cefotaxima se identificaron 120 microorganismos patógenos, en los que han predominado *H. influenzae* en 15 ocasiones, *S. aureus* sensible a meticilina en 13 casos y *S. pneumoniae* en 11 casos. En 30 ocasiones se identificaron microorganismos resistentes a cefotaxima, destacando *Pseudomonas* spp. en 7 casos, *S. aureus* resistentes a meticilina 3 casos, *Enterococcus faecalis* 6 casos y *Acinetobacter* spp. en 5 casos.

**TABLA 3. Motivos de utilización de cefotaxima en pacientes críticos**

	nº	%
<b>Infecciones comunitarias</b>	274	43,9
Neumonías	117	
Traqueobronquitis	47	
Infección urinaria	10	
Infección del SNC	38	
Bacteriemias	20	
Otras	42	
<b>Infecciones nosocomiales</b>	156	25,0
Adquiridas en UCI	99	15,9
Neumonía asociada a VM	54	14,4
Infección urinaria- SU	7	
Infección de catéter vascular	1	
Bacteriemia secundaria	4	
Bacteriemia primaria	1	
Otras	32	
Adquiridas fuera de UCI	57	9,1
Neumonía no relacionada con VM	20	
Infección urinaria	1	
Infección quirúrgica de órgano o espacio	4	
Bacteriemia secundaria	12	
Otras	20	
<b>Profilaxis</b>	194	31,1
DSD	13	6,7
Postquirúrgica	106	54,6
Intubación orotraqueal	21	10,8
Sospecha broncoaspiración	29	14,9
Otras	25	12,9

SNC: sistema nervioso central; SU: sonda uretral; DSD: descontaminación selectiva del tubo digestivo; VM: ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

**TABLA 4. Dosis diaria y días de tratamiento de cefotaxima dependiendo del motivo de utilización**

	Dosis media, gramos (DE)	Días de tratamiento (DE)
Profilaxis	5,1 (3,2)	5,7 (6,2)
DSD	4,2 (1,9)	15,7 (20,7)
Posquirúrgica	4,8 (2,1)	5,0 (4,9)
Intubación orotraqueal	4,6 (1,3)	6,1 (6,3)
Sospecha broncoaspiración	6,4 (0,6)	6,3 (3,8)
Otras	5,8 (0,7)	5,4 (4,4)
Infecciones comunitarias	7,0 (4,2)	9,5 (22,7)
Neumonías	5,9 (2,4)	11,4 (33,9)
Infección SNC	13,4 (5,2)	8,7 (7,6)
Traqueobronquitis	5,3 (2,0)	7,4 (3,6)
Infección nosocomial		
intra UCI	6,0 (2,9)	8,8 (10,9)
Neumonía VM	6,3 (3,3)	9,7 (14,0)
Infección CVC	6,0 (-)	6,0 (-)
Bacteriemia primaria	8,0 (5,7)	7,0 (8,5)
Bacteriemia secundaria	4,8 (1,5)	8,3 (5,6)
Infección nosocomial		
extra UCI	7,1 (3,7)	8,1 (6,5)
Neumonía	7,9 (4,7)	8,9 (7,1)
Infección abdominal	8,0 (-)	1,0 (-)
Bacteriemia primaria	-	-
Bacteriemia secundaria	5,5 (3,9)	7,3 (8,1)

DE: desviación estándar; DSD: descontaminación selectiva del tubo digestivo; SNC: sistema nervioso central; UCI: unidad de cuidados intensivos; CVC: catéter venoso central; VM: ventilación mecánica.

En 31 (16,0%) de los 194 casos la profilaxis con cefotaxima se valoró como ineficaz. En los casos de tratamiento de una infección se consideraron como fracaso 98 (22,8%) de los 430 casos, distribuyéndose en 51 casos (18,6%) en infecciones comunitarias, 27 casos (27,3%) en infecciones adquiridas en UCI y 20 casos (35,1%) en infecciones nosocomiales adquiridas fuera de UCI. En la tabla 5 se describe la respuesta clínica y microbiológica de las principales infecciones tratadas con este antibiótico.

En 127 (29,5%) casos de los 430 tratamientos de infecciones se modificó el tratamiento inicial de cefotaxima, en 36 (8,4%) ocasiones por fracaso clínico, en 40 (9,3%) por aislamiento de un patógeno no cubierto, en 28 (6,5%) por aparición de patógenos multirresistentes, en 7 (1,6%) para reducir el espectro terapéutico y 16 casos por otras razones. Así mismo se modificaron 21 (10,8%) de los 194 casos en los que se utilizó como profilaxis. Los principales antibióticos de rescate que se utilizaron fueron imipenem-cilastatina en 27 (21,3%) ocasiones, amikacina en 20 (15,7%), vancomicina en 20 (15,7%), ceftazidima en 17 (13,4%), piperacilina-tazobactam en 17 (13,4%), cefepima en 12 (9,4%) y ciprofloxacino en 10 (7,9%).

### Tolerabilidad

En 32 (5,1%) pacientes se detectaron 37 efectos adversos que se relacionaron de forma posible o probable con la utilización de cefotaxima. Los más importantes fueron diarreas en 15 (2,4%) ocasiones, rash cutáneo en 6 (1,0%), insuficiencia renal en 8 (1,3%), náuseas en 4 (0,6%), leucopenia en 3 (0,5%) y trombocitosis en 1 (0,2%).

### Factores pronóstico

La mortalidad cruda de los pacientes del estudio fue de 154 (24,7%) pacientes. En el análisis univariante las variables asociadas estadísticamente al éxito fueron el APACHE II, la ventilación mecánica, el catéter en arteria pulmonar, la insuficiencia renal crónica, la utilización de fármacos inotrópicos, sedantes o relajantes y el motivo de utilización de cefotaxima. En el análisis multivariado las variables asociadas de forma individual al éxito

fueron el APACHE II (OR 1,10; IC 95% 1,06-1,13), la utilización de fármacos inotrópicos (OR 2,07; IC 95% 1,37-3,14), de relajantes musculares (OR 2,25; IC 95% 1,03-4,88), y la indicación de tratamiento de una infección (tomando como referencia la profilaxis): comunitaria (OR 1,86; IC 95% 1,11-3,12), nosocomial extra-UCI (OR 3,45; IC 95% 1,64-7,26) o nosocomial intra-UCI (OR 2,54; IC 95% 1,36-4,74).

## Discusión

Cefotaxima continúa siendo, 20 años después de su comercialización, uno de los antibióticos más utilizados en pacientes críticos. Los resultados de este estudio han muestran que actualmente se emplea tanto para el tratamiento de infecciones de la comunidad, en especial neumonías e infecciones del SNC, como en profilaxis, tanto de infecciones postoperatorias de diferentes órganos como en la prevención de neumonías en pacientes ventilados, así como para el tratamiento de infecciones nosocomiales, en especial las neumonías precoces en pacientes ventilados.

Son muchas las razones que pueden explicar la confianza de los médicos intensivistas en este antibiótico: su excelente actividad, que se ha mantenido a lo largo de estos años, frente a bacterias gramnegativas (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, entre otros) y grampositivas (*S. pneumoniae*)<sup>37-39</sup>; su buena penetración en tejidos infectados<sup>40</sup>, incluyendo meninges; el sinergismo que ha mostrado con uno de sus principales metabolitos, la desacetilcefotaxima<sup>41-43</sup> y finalmente su buena tolerancia con muy pocos efectos secundarios descritos<sup>44-45</sup>. Estas características justifican su inclusión, de forma empírica, en numerosos protocolos terapéuticos (neumonías de la comunidad, infecciones del SNC, infecciones abdominales, neumonías nosocomiales precoces) en donde se recomienda la utilización de antibióticos de manera escalonada (escalones terapéuticos) dependiendo de la gravedad y características de los pacientes y de los

**TABLA 5. Respuesta clínica y microbiológica de las principales infecciones tratadas con cefotaxima**

	Curación n(%)	Mejoría n(%)	Fracaso n(%)	Indeterminado n(%)
Respuesta clínica				
Infeción comunitaria	96 (35,0)	90 (32,8)	51 (18,6)	37 (13,5)
Neumonía	32	39	33	13
Infección SNC	15	13	4	6
Bacteriemia	8	5	4	3
Infeción nosocomial extra UCI	14 (24,56)	17 (29,8)	20 (35,1)	6 (10,5)
Infeción nosocomial intra UCI	29 (29,3)	24 (24,2)	27 (27,3)	19 (19,2)
Neumonía-VM	12	11	20	11
	Erradicación n(%)	Persistencia n(%)	Superinfección n(%)	Colonización n(%)
Respuesta microbiológica				
Infeción comunitaria	111 (41,9)	11 (4,2)	16 (6,0)	2 (0,7)
Neumonía	33	6	6	1
Infección SNC	24	0	1	0
Bacteriemia	11	4	0	0
Infeción nosocomial extra UCI	24 (43,6)	8 (14,5)	6 (10,9)	1 (1,8)
Infeción nosocomial intra UCI	35 (35,7)	5 (5,1)	16 (16,3)	2 (2,0)
Neumonía-VM	15	4	10	1

SNC: sistema nervioso central; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VM: ventilación mecánica

microorganismos más frecuentes asociados con cada infección. En aquellas infecciones en donde predominan como causantes las bacterias que forman parte de la flora endógena primaria (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *S. aureus* sensible a meticilina, entre otros) cefotaxima continúa siendo un antibiótico de primera elección<sup>46</sup>. Así mismo, por las mismas razones continúa siendo un antibiótico de elección para el tratamiento dirigido de numerosas infecciones que se han tratado inicialmente con otras combinaciones de antibióticos más potentes, de mayor espectro o con más toxicidad (ajuste o escalonamiento terapéutico).

Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos en un estudio realizado en 74 UCI de nuestro país, durante dos meses en 1999, que ha registrado el consumo de antibióticos de 5.460 pacientes ingresados durante ese periodo (datos no publicados). Cefotaxima ha sido el tercer antibiótico más utilizado, con 383 indicaciones absolutas (6,6% del total de prescripciones), después de amoxicilina-clavulánico y cefazolina. Entre los antibióticos prescritos para el tratamiento de infecciones de la comunidad ha sido el primero, con 147 indicaciones (11,4% del total), mientras que entre los utilizados en profilaxis ha sido el quinto, 88 indicaciones (5,6%), en infecciones nosocomiales extra-UCI ha sido el sexto, 52 indicaciones (5,2% del total) y en infecciones nosocomiales intra-UCI, el decimosegundo, 80 indicaciones (4,7% del total). Sin embargo, ha sido el primero de los antibióticos utilizados de forma empírica, 250 indicaciones (8,2% del total), de manera que en la mayoría de las ocasiones se ha indicado este antibiótico sin conocerse la etiología de la infección.

Paralelamente a su utilización en el tratamiento de infecciones se ha generalizado su uso en la profilaxis de numerosos procedimientos quirúrgicos, en donde existen evidencias sobre su eficacia en dosis única. En nuestro estudio la dosis media en esta indicación ha sido de 4,8 gramos/día, aunque la duración ha sido excesivamente larga, lo que sugiere una inadecuada utilización de dicho antibiótico en esta indicación (a pesar de estar incluidas las profilaxis realizadas en pacientes con trasplante hepático en las que se recomiendan profilaxis de hasta 5 días). Además se ha incluido en otras profilaxis, como es la prevención de neumonías precoces durante la intubación, en casos de sospecha de broncoaspiración o durante la ventilación mecánica. En esta última indicación forma parte de la llamada DSD sobre la que existen numerosas evidencias en las que se demuestra su utilidad para prevenir la aparición de las neumonías precoces postintubación<sup>47-50</sup>. En este caso la administración de cefotaxima se debe realizar durante los 4 primeros días, pero sorprendentemente en esta indicación la duración media ha sido de 16 días, lo que posiblemente se deba a la continuidad de cefotaxima como tratamiento por aparición de alguna infección precoz.

A lo largo de estos años se han descrito los mecanismos de resistencia de las cefalosporinas, (que afectan a cefotaxima), que incluyen la presencia de cefalosporinasas desreprimidas, betalactamasas plasmídicas de espectro ampliado o trastornos de la permeabilidad<sup>51-53</sup>. La presencia de cepas de *Enterobacteriaceas* con estos mecanismos de resistencia puede limitar en el futuro su utilización en los protocolos terapéuticos como antibiótico empírico, aunque afortunadamente su extensión en las UCI de

nuestro país es, en la actualidad, muy limitada. En nuestro estudio no se han analizado las resistencias de cefotaxima frente a los microorganismos aislados como causantes de las infecciones, sin embargo en un 23,7% de los casos fue necesario modificar el tratamiento inicial. Si bien es cierto que un tratamiento empírico inadecuado se ha relacionado con una peor evolución de los pacientes críticos con neumonía nosocomial o bacteremias<sup>54-57</sup>, en el caso de la neumonía comunitaria por *S. pneumoniae* resistente a cefotaxima o penicilina el tratamiento inadecuado no se ha relacionado con peor evolución clínica<sup>58</sup>.

La mayor parte de las prescripciones de cefotaxima se ha realizado en tratamiento combinado, en nuestro estudio en el 72,1% de las infecciones y en 59,3% de las profilaxis. Cuando se ha empleado para el tratamiento de neumonías comunitarias los antibióticos asociados han sido los macrólidos (eritromicina y claritromicina), para el tratamiento de infecciones nosocomiales se ha combinado con aminoglucósidos y para el tratamiento de infecciones abdominales con metronidazol.

La dosis media de cefotaxima ha sido diferente dependiendo de la infección tratada. Mientras que para las neumonías y traqueobronquitis la dosis media ha oscilado entre 5,8 y 7,9 gramos/día en el caso de infecciones del SNC ha sido de 13,4 gramos/día. En esta última indicación cefotaxima es de elección frente a otras cefalosporinas ya que es posible su administración a dosis elevadas (300 mg/kg/día), como recomiendan algunos autores para el tratamiento empírico de meningitis neumocócicas<sup>59</sup>. La duración del tratamiento de las diferentes infecciones no se ha podido evaluar con rigurosidad ya que el seguimiento de los pacientes se realizó sólo hasta el alta de UCI y en muchas ocasiones se continuó el tratamiento posteriormente.

En nuestro estudio la eficacia clínica y microbiológica global y la relacionada con infecciones concretas ha sido elevada, en especial en infecciones de origen comunitario. Los casos de fracaso se deben en parte a la aparición de patógenos no esperados o a la aparición de patógenos resistentes durante el tratamiento. Aunque la prescripción de antibióticos en cada tipo de infección, ajustada por grupos de riesgo, reduce las posibilidades de cobertura inadecuada, ésta continúa siendo un factor que contribuye al fracaso de la terapia. La posibilidad de utilizar combinaciones de antibióticos en las infecciones de mayor gravedad reduce las causas de fracaso por este motivo. La aparición de patógenos resistentes durante el tratamiento se relaciona en la mayoría de los casos con la aparición de superinfecciones por patógenos hospitalarios (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus* resistente a meticilina). Las UCI donde predominan estos patógenos deben ser cuidadosas con sus tratamientos empíricos, extremar las medidas preventivas para disminuir la transmisión cruzada por estas bacterias, y establecer una política de vigilancia que permita la identificación precoz de estos patógenos multirresistentes.

La tolerancia ha sido excelente ya que sólo el 5,1% de los pacientes presentaron efectos adversos, posible o probablemente relacionados con este antibiótico. Estos datos son semejantes a los de otros autores que han descrito los efectos secundarios de cefotaxima y de otras cefalosporinas de tercera generación<sup>60,61</sup>. La excelente tolerabilidad de su administración a dosis elevada (en nuestro estudio

se han dado en algunos pacientes hasta 18 gramos/día), permite atribuir a cefotaxima una gran seguridad en su utilización, ya que las concentraciones alcanzadas con dosis terapéuticas están muy lejos de los niveles tóxicos.

En conclusión y tras 20 años de su comercialización, cefotaxima continúa siendo un antibiótico de elección en infecciones comunitarias y nosocomiales así como para diferentes profilaxis. La eficacia clínica y microbiológica continúa siendo elevada así como escasos los efectos adversos relacionados con su uso, por lo que es y puede ser en el futuro una alternativa terapéutica en los pacientes críticos.

### Grupo de estudio de infección en el paciente crítico

María Cerón, Hospital General de Orihuela (Alicante); Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy (Alicante); Andrés Ruiz, Hospital de Torrecárdenas, Almería; Armando Blanco, Hospital Nuestra Señora de Covadonga, Oviedo (Asturias); F. Sánchez, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila; Joaquín Páez, Hospital de la Creu Roja, Barcelona; Francisco Álvarez, Hospital del Mar, Barcelona; Pilar Marcos, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona); Pau Garro, Hospital General de Granollers (Barcelona); Mercedes Palomar, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona; Carmen Sánchez, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; Rafael Sierra, Hospital Puerta del Mar, Cádiz; Pablo Ugarte, Hospital de Valdecilla, Santander (Cantabria); J. Serrano, Hospital Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real); Heliodoro Sancho, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; J. M. Añón, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca; Ricardo Ginestal, Hospital General de Guadalajara; Ángel Mendoza, Hospital Nuestra Señora de Aranzazu, San Sebastián (Guipúzcoa); Hospital del Conxo, Santiago de Compostela (La Coruña); Luis Álvarez, Hospital Juan Canalejo, La Coruña; Iñaki Saralegui, Hospital de San Millán, Logroño (La Rioja); Manuel Sánchez, Hospital Insular (Las Palmas de Gran Canarias); Carlos Fernández, Complejo Hospitalario de León, Pascual Laguardia, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida; Beatriz Galván, Hospital La Paz, Madrid; Nieves Carrasco, Hospital de la Princesa, Madrid; Enrique Cerdá, Hospital de Getafe (Madrid); Gemma Seller, Hospital Carlos Haya, Málaga; María Victoria de la Torre, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga; Josu Insausti, Hospital de Navarra, Pamplona; Sebastiá Roig, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca; A. Verdejo, Hospital Clínico Universitario de Salamanca; María Jesús López, Hospital General de Segovia; Cristobal León, Hospital Universitario de Valme, Sevilla; Pedro Camacho, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; María Bodí, Hospital Joan XXIII, Tarragona; Ferran Fajarnes, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia; María Jesús Broch, Hospital de Sagunto (Valencia); Óscar Rodríguez, Hospital General Universitario de Valencia; P. Ucio, Hospital Clínico Universitario de Valladolid; Pedro Olaechea, Hospital de Galdakao (Vizcaya); Victor González, Hospital Miguel Servet, Zaragoza; Agustín Carrillo, Hospital Príncipe de España, Jaén; José Luis Peñas, Hospital San Cecilio, Granada.

### Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento a Begoña Bermejo por sus comentarios sobre el análisis de los resultados y al Laboratorio Aventis por la colaboración realizada para la distribución y recogida de los protocolos.

### Bibliografía

- Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Treatment of bacterial meningitis. *Pediatrics* 1988; 81:904-907.
- American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis assessment of severity, initial antimicrobial therapy and prevention strategies. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1.711-1.725.
- The British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br J Hosp Med* 1993; 49:346-359.
- Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, et al. Guidelines for initial empiric management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1.418-1.426.
- Frias J, Gomis M, Prieto J, Mensa J, Bouza E, García-Rodríguez JA, et al. Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Esp Quimioterapia* 1998; 11:255-261.
- Álvarez Rocha L, Azanza JR, Balibrea JL, Cainzos M, García-Rodríguez JA, Torres A, et al. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales. *Rev Esp Quimioterapia* 2000.
- Stoutenbeek CP. The role of systemic antibiotic prophylaxis in infections prevention in intensive care by SDD. *Infection* 1989; 17:418-421.
- Perkins RL. Clinical trials of cefotaxime for treatment of bacterial infections of the lower respiratory tract. *Rev Infect Dis* 1982; 4 (Supl):S421-S431.
- Fernández Guerrero M, Gudiol F, Rodríguez-Torres A, Arnau C, Valdés L, Vallvé C. Nosocomial pneumonia: comparative multicentre trial between monotherapy with cefotaxime and treatment with antibiotic combinations. *Infection* 1991; 19 (Supl 6):S320-S326.
- Cherubin CE, Eng RHK. Experience with the use of cefotaxime in the treatment of bacterial meningitis. *Am J Med* 1986; 80:398-404.
- Jacobs RF, Wells TG, Steele RW, Yamauchi T. A prospective randomized comparison of cefotaxime vs ampicillin and chloramphenicol for bacterial meningitis in children. *J Pediatr* 1985; 107:129-133.
- Odio CM, Faingezicht I, Salas JL, Guevara J, Mohs E, McCracken GH Jr. Cefotaxime vs conventional therapy for the treatment of bacterial meningitis of infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5:402-407.
- Vilardich PF, Gudiol F, Liñares J, Rufi G, Ariza J, Pallares R. Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin-resistant pneumococci. *Am J Med* 1988; 84:839-846.
- Lecour H, Sears A, Mota Miranda A, Cordeiro J, Sarmento J. Treatment of 160 cases of acute bacterial meningitis with cefotaxime. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14 (Supl B): 195-202.
- Porapczyk P. Cefotaxime in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14 (Supl B):311-315.
- Jones RN, Slepack JM, Wojeski WV. Cefotaxime, single-dose surgical prophylaxis in a prepaid group practice. *Drugs* 1988; 35 (Supl 2):116-123.
- Periti P, Mazzei T, Orlandini F, Mini E. Comparison of the antimicrobial prophylactic efficacy of cefotaxime and cefazolin in obstetric and gynaecological surgery. *Drugs* 1988; 35 (Supl 2):133-138.
- Kunz J, Benz J, Schmid J. A comparative study of cefotaxime vs ceftriaxone in the prophylactic administration to hospitalized patients undergoing routine gynaecological procedures. *Int J Exp Clin Chemother* 1989; 2:21-26.
- Roy S, Wilkins J. Single-dose cefotaxime versus 3 to 5 dose cefoxitin for prophylaxis of vaginal or abdominal hysterectomy. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14 (Supl B):217-221.
- Bourke JB, Balfour TW, Elliot J, MacShane L. Cefotaxime plus metronidazole appears more effective than piperacillin in the prevention of postappendectomy wound sepsis. *Drugs* 1988; 35 (Supl 2):106-110.
- Castoldi R, Ferrari G, DiPalo S, Orsenigo E, Bartucci F, Di Carlos V. Prophylactic use of cefotaxime in biliary surgery: comparison of single dose versus multiple dose schedule. *Drugs* 1988; 35 (Supl 2):151-153.
- Sykes D, Basu PK. Prophylactic use of cefotaxime in elective biliary surgery. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14 (Supl B):237-239.
- Childs SJ, Wells WG, Mirelman S. Perioperative mezlocillin vs cefotaxime to prevent infections after genitourinary surgery. *Urology* 1985; 25:657-661.
- Nielsen PB, Laursen H, Hansen RI, Jorgensen PM, Wilken-Jensen C. Effective perioperative prophylaxis with a single dose of cefotaxime in transurethral prostatectomy. *Clin Ther* 1987; 9:167-173.
- Bents IK, Elton RA, Ritchie AW, Smith G, Gould JC, Chisholm GD, Hargrave TB. Antibiotic prophylaxis for prosthetic surgery: single-dose cephadrine compared with single-dose cefotaxime. *Br J Urol* 1987; 59:314-318.
- Favre JP, Bouchet Y, Clotteau JE, et al. Prophylactic use of cefotaxime in colonic and rectal surgery. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14 (Supl B):247-253.
- Lau WY, Fan ST, Yiu TF, Wong JH. Prophylaxis of postappendectomy sepsis by metronidazole and cefotaxime: a randomized, prospective and double trial. *Br J Surg* 1983; 70:670-672.
- Kow L, Toouti J, Brookman J, McDonald PJ. Comparison of cefotaxime plus metronidazole versus cefoxitin for prevention of wound infection after abdominal surgery. *World J Surg* 1995; 19:680-686.
- Rowe-Jones DC, Peel ALG, Kingston RD, Shaw JF, Teasdale C, Cole DS. Single-dose cefotaxime plus metronidazole versus three dose cefuroxime plus metronidazole as prophylaxis against wound infection in colorectal surgery. Multicentre prospective randomized study. *Br Med J* 1990;

- 300:18-22.
30. Selective decontamination of the digestive tract trialist' Collaborative Groups. Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *Br Med J* 1993; 307:525-532.
  31. Insausti J, Palomar M, Álvarez-Lerma F, de la Cal MA, Olaechea P and the ENVIN-UCI Spanish Study Group. Antibiotic usage dealing with community-acquired infections in patients needing ICU admission evaluation of the 1994-1998 period. *Intensive Care Med* 1999; 25 (Supl 1): 85 (Abstract 32).
  32. Insausti J, Álvarez-Lerma FA, de la Cal MA, Palomar M, Olaechea P y Grupo ENVIN-UCI de la SEMICYUC. Monitorización del consumo de antibióticos en Medicina Intensiva. Estudio multicéntrico, año 1998. *Rev Esp Quimioter* 1999; 12 (Supl 2):131.
  33. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:819-829.
  34. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use if innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1.644-1.655.
  35. Center for Diseases Control 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adult. *MMWR* 1992; 41 (RR-17):1-19.
  36. Alvarez Lerma F. Ensayos clínicos con antimicrobianos. En: Latorre FJ, ed. *El ensayo clínico en Medicina Intensiva*. Madrid: Ergon SA, 1997; 87-98.
  37. Neu HC. Cephalosporins-ceftaxime 10 years later, a major drug with continued use. *Infection* 1991; 19 (Supl 6):S309-S315.
  38. Colom K, Fernández-Aranguiz A, Alonso R, Cisterna R. Five-year survey of cefotaxime resistance in Spain. *Microb Drug Resist* 1995; 1:327-330.
  39. Oliver A, Tarragó D, Martínez Ferrer M, Loza E, Cantón R, Baquero F. Comparación del método de microdilución (PASCO) con el Etest® y la difusión en disco en el estudio de la sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* a los antibióticos. *Rev Esp Quimioterapia* 1998; 11:344-348.
  40. Neu HC. Cephalosporins in the treatment of meningitis. *Drugs* 1987; 34:135-153.
  41. Jones RN, Barry AL, Thornsberry C. Antimicrobial activity of desacetylcefotaxime alone and in combination with cefotaxime: evidence of synergy. *Rev Infect Dis* 1982; 4 (Supl 7):366-373.
  42. Chin NX, Neu HC. Cefotaxime and desacetylcefotaxime. An example of advantageous antimicrobial metabolism. *Diag Microbiol Infect Dis* 1984; 2:21S-31S.
  43. Piedrola G, Galan I, Leyva A, Maroto MC. Comparison of "in vitro" activity of cefotaxime and desacetylcefotaxime alone and in combination against 320 gramnegative clinical isolates. *Drugs* 1988; 35 (Supl 2):62-64
  44. Smith CR. Cefotaxime and cephalosporins: adverse reactions in perspective. *Rev Infect Dis* 1982; 4 (Supl):481-488.
  45. Fekety FR. Safety of parenteral third-generation cephalosporins. *Am J Med* 1990; 88 (Supl 4A):38S-44S.
  46. De la Cal MA, Cerda E, García-Hierro P. Classification of micro-organisms according to their pathogenicity. Van Saene HKF, Silvestri L, de la Cal MA. *Infection control in the Intensive Care Unit*. Milano: Springer-Verlag, 1998; 9-16.
  47. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinezzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 316:1.275-1.285.
  48. Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. *Arch Surg* 1999; 134:170-176.
  49. Sánchez GM, Cambronero JA, López DJ, Cerda CE, Rubio BJ, Gómez MA, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter-trial. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158:908-916.
  50. Rocha LA, Martin MJ, Pita S, Paz J, Seco C, Margusino L, et al. Prevention of nosocomial infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. *Intensive Care Med* 1992; 18:398-404.
  51. Livermore DM. Mechanisms of resistance to B-lactam antibiotics. *Scand J Infect Dis* 1991; 78 (Supl): 7-16.
  52. Bush K. Recent developments in B-lactamase research and their implications for the future. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 681-690.
  53. Sanders WE Jr, Sanders CL. Inducible B-lactamases: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 830-838.
  54. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections. A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115:462-474.
  55. Álvarez-Lerma F and ICU-Adquired Pneumonia Study Group. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996; 22: 387-394.
  56. Luna CL, Vujacicich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:676-685.
  57. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patients outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113:412-420.
  58. Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporins and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333:474-480.
  59. Fernández Viladrich P, Gudiol F. Tratamiento actual de la menigitis neumocócica. *Enf Infec Microbiol Clin* 1991; 13:56-60.
  60. Rodríguez-Creixens M. Efectos indeseables de las cefalosporinas de la tercera generación. *Enf Infec Microbiol Clin* 1988; 6 (Supl 1):57-59.
  61. Parker R. Safety of cefotaxime and others new B-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14 (Supl):331-335.