

Análise da terapia antimicrobiana empírica em infecção de corrente sanguínea por *Pseudomonas aeruginosa* em um hospital universitário

Analysis of empirical antimicrobial therapy in Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections in a university hospital

Leandro dos Santos Maciel Cardinal¹, Felipe Aparecido Ferreira da Cruz¹, Jaqueline Pilon de Meneses¹, Guilherme Henrique Furtado¹

Recebido da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: Infecções de corrente sanguínea causadas por *Pseudomonas aeruginosa* apresentam significativas taxas de morbidade, mortalidade e custos hospitalares. A terapia empírica adequada impacta significativamente na mortalidade, porém, a escolha do antibiótico empírico apropriado contra uma infecção causada por *P. aeruginosa* é um desafio para os clínicos devido a resistência à diversos antimicrobianos. O presente estudo teve como objetivo analisar a adequação da terapia antimicrobiana empírica e correlacioná-la com a mortalidade em 30 dias. **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo coorte retrospectivo com pacientes que apresentaram infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa* no período de Janeiro a Dezembro de 2011. Foram analisadas variáveis epidemiológicas e clínicas destes pacientes correlacionando-as com a mortalidade em 30 dias. **RESULTADOS:** Vinte e nove pacientes foram incluídos no estudo. A média de idade dos pacientes que tiveram óbito foi de 66 anos e dos sobreviventes foi de 72 anos ($p=0,37$). Foi detectada uma elevada mortalidade hospitalar (21 de 29 pacientes, 72,4%) entre os pacientes com infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa*. Meropenem isoladamente foi o antimicrobiano mais utilizado (34,5%). Houve inadequação na terapia empírica em oito pacientes (27,5%). Em relação às variáveis analisadas, nenhuma teve correlação estatisticamente significativa com a mortalidade em 30 dias. **CONCLUSÃO:**

Nosso estudo encontrou uma elevada taxa de mortalidade entre paciente com bacteremia por *P. aeruginosa*. Nenhuma variável foi preditora de mortalidade em 30 dias. Estudos com uma maior casuística são necessários para um melhor entendimento das variáveis relacionadas à mortalidade entre estes pacientes.

Descritores: *Pseudomonas aeruginosa*; Infecções por pseudomonas; Bacteremia/mortalidade; Antibacterianos/uso terapêutico; Farmacorresistência bacteriana múltipla; Infecção hospitalar

ABSTRACT

BACKGROUND AND PURPOSE: Bloodstream infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* presents significant morbidity, mortality and hospital costs. Appropriate empirical antimicrobial therapy significantly impacts on mortality however the choice of adequate antibiotic therapy is a challenge for clinicians due to bacterial resistance. This study aimed to analyze the adequacy of empirical antimicrobial therapy among patients with BSI caused by *Pseudomonas aeruginosa* and to correlate it with the 30-day mortality. **METHODS:** We performed a retrospective cohort study of patients with bloodstream infections caused by *P. aeruginosa* from January 1st, 2011 to December 31, 2011. We analyzed demographic and clinical variables of those patients correlating them with the 30-day mortality. **RESULTS:** Twenty-nine patients were included in the study. The average age of patients who died and survived was 66 years and 72 years, respectively ($p=0.37$). A high hospital mortality rate (21 of 29 patients, 72.4%) was detected. Meropenem was the most used antibiotic during the study period (34.5%). There was inadequate empirical antimicrobial therapy in eight patients (27.5%). No statistically significant difference was observed with regard to 30-day mortality among the variables analyzed. **CONCLUSION:** Our study found a high mortality rate among patients with BSI caused by *Pseudomonas aeruginosa*. No variable was found to be predictor of 30-day mortality in this cohort of patients. Further studies with larger samples are needed for a better understanding of variables related to mortality among these patients.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*; *Pseudomonas* infections; Bacteremia/mortality; Anti-bacterial agents/therapeutic use; Drug resistance, multiple, bacterial; Cross infection

1. Grupo de Discussão de Antimicrobianos em Doentes Críticos. Hospital São Paulo. Disciplina de Infectologia. Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 15/10/2015 – Data de aceite: 19/10/2015
Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Leandro Cardinal
Rua Napoleão de Barros, 690 – 2º andar
CEP: 04024-002 – São Paulo, SP, Brasil
Tel./Fax: 11 5571-8935
E-mail: cardinal_leandro@hotmail.com

Fontes de auxílio à pesquisa: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

Pseudomonas aeruginosa é um bacilo gram-negativo causador de infecções nosocomiais ou relacionadas à assistência a saúde (IRAS), envolvendo o trato respiratório, trato urinário, feridas e ocasionalmente cateteres venosos centrais⁽¹⁻²⁾.

Mesmo não sendo o sítio principal de infecção, vale ressaltar a importância da infecção de corrente sanguínea primária ou secundária causada por *P. aeruginosa*, isto devido à sua gravidade, com elevada taxa de morbidade, mortalidade e custos⁽³⁻⁴⁾. Segundo os dados do sistema de vigilância americano NNIS (sigla em inglês: *National Nosocomial Infection Surveillance System*), *P. aeruginosa* é o sétimo patógeno mais frequentemente isolado em infecções de corrente sanguínea e o terceiro patógeno quando considerado apenas os bacilos gram-negativos⁽⁵⁾. No contexto da América Latina, *P. aeruginosa* aparece como o quinto patógeno mais frequente em infecções de corrente sanguínea, sendo também o terceiro agente isolado dentre os bacilos gram-negativos⁽⁶⁾.

As taxas de mortalidade relacionadas à bacteremia por *P. aeruginosa* chegam a exceder 50% em determinadas populações⁽⁷⁻¹⁰⁾. Vários são os fatores que podem contribuir para essa elevada taxa de mortalidade, alguns relacionados ao paciente, como comorbidades, idade avançada e imunodepressão, outros, relacionados à assistência a saúde como a terapia de substituição renal^(2,11). No que diz respeito ao microrganismo, *P. aeruginosa* é um patógeno de difícil tratamento devido a sua limitada sensibilidade aos agentes antimicrobianos e à frequente emergência de mutantes resistentes durante a terapia⁽¹²⁾.

A importância da terapia empírica apropriada na redução da mortalidade de pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* já foi bem estabelecida em estudos prévios^(9,13,14). Contudo, a escolha de um antibiótico empírico apropriado contra uma possível infecção causada por *P. aeruginosa* é um desafio para os clínicos. Fato que se dá pela decorrência da resistência intrínseca da *P. aeruginosa* a diversos antimicrobianos, além das elevadas taxas de resistência adquirida que vem ocorrendo em todo o mundo⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

O presente estudo teve como objetivo analisar a adequação da terapia antimicrobiana empírica e correlacioná-la com a mortalidade hospitalar em 30 dias em pacientes com infecções de corrente sanguínea por *P. aeruginosa*.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo coorte retrospectivo. Foram incluídos no estudo pacientes maiores de 18 anos de idade que apresentaram uma hemocultura positiva com *P. aeruginosa* no período de 1 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2011.

Este estudo foi conduzido no Hospital São Paulo, uma instituição pública pertencente à Universidade Federal de São Paulo, na cidade de São Paulo. Sua demanda é principalmente de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), porém, também atende pacientes de origem privada (convênios) e oferece assistência em nível terciário, totalizando 750 leitos.

Foram analisadas variáveis epidemiológicas e clínicas como presença de comorbidades, sítio de infecção, internação nos úl-

timos 90 dias, imunossupressão, procedimentos invasivos, uso prévio de antimicrobianos e uso empírico de antimicrobianos.

As definições de infecção de corrente sanguínea foram baseadas nos critérios do CDC (sigla em inglês: *Center for Disease Control and Prevention* ()) para a definição de infecções hospitalares⁽¹⁸⁾. Foi considerada terapia empírica adequada quando pelo menos um antimicrobiano foi administrado em até 24 horas após a coleta da amostra de sangue e quando a cepa de *P. aeruginosa* isolada era sensível a este antimicrobiano, considerando os parâmetros do CLSI (sigla em inglês: *Clinical and Laboratory Standards Institute*), 2011⁽¹⁹⁾. Em relação ao uso prévio de antimicrobianos, foram considerados apenas aqueles utilizados por um período ≥ 24 horas nos 30 dias que antecederam a coleta da hemocultura. Foi considerado como paciente submetido a procedimento invasivo quando este foi realizado em até sete dias antes da coleta da hemocultura e para cirurgias maiores, até um mês antes da coleta da hemocultura. Neutropenia foi definida como a contagem absoluta de neutrófilos < 500 células/mm³⁽²⁰⁾. Pacientes foram monitorados até 30 dias após a coleta da hemocultura e o óbito foi analisado em 30 dias.

A análise estatística foi realizada através do uso do software MedCalc – versão 11.6.1[®] e os resultados obtidos foram expressos em médias, medianas e desvio padrão ou frequências absolutas e proporções. A comparação das variáveis categóricas (ou qualitativas) foi realizada através do teste do qui-quadrado (χ^2) e a comparação das variáveis contínuas (ou quantitativas) foi realizada através do teste *t* de Student, considerando um nível de significância estatística de 10% ($p < 0.1$).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) sob parecer de nº 110406/2012.

RESULTADOS

Os resultados encontrados demonstraram que houve predominância do sexo masculino (19 casos, 65,5%) entre os pacientes avaliados ($p=0,27$). Foi detectada uma elevada mortalidade em 30 dias entre os pacientes com infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa*, 21 dos 29 pacientes apresentaram óbito (72,4%). A média de idade dos óbitos foi de 66 anos e dos não óbitos de 72 anos ($p=0,377$). Houve inadequação na terapia empírica em 8 pacientes (27,5%). Em relação às variáveis analisadas, nenhuma teve correlação estatisticamente significativa com a mortalidade em 30 dias. As características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* estão demonstradas na tabela 1.

Entre as variáveis que analisaram o tratamento antimicrobiano destaca-se uma baixa adequação da terapia empírica em 21 pacientes (72,4%). Os antimicrobianos anti-pseudomonas utilizados empiricamente e as respectivas taxas de mortalidade foram:

- cefepime (100%), imipenem (66,6%), meropenem (71,4%), polimixina B (75%), ampicilina (100%) e ciprofloxacino (0%). Meropenem foi o antimicrobiano empírico mais utilizado (21 pacientes, 72,4%). O tratamento antimicrobiano empírico combinado foi utilizado em 12 casos (41,1%).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os antimicrobianos utilizados para tratamento empírico dos pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa* (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Na literatura, encontramos altas taxas de mortalidade que variam de 18% a 67% em infecções de corrente sanguínea por

P. aeruginosa^(8,12,21). Enquanto que no presente estudo, a taxa de mortalidade foi ainda superior (72,4%). Em relação às variáveis epidemiológicas encontradas, estas se assemelham à de estudos prévios^(2,21,22).

Em relação às condições clínicas dos pacientes, os resultados deste estudo são similares à maioria dos estudos prévios⁽²¹⁻²³⁾. Nota-se no presente estudo, o caráter oportunista da infecção, pois cerca de 93% dos pacientes apresentavam algum tipo de

Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa*

	Óbito (n=21)	Não óbito (n=8)	p
Infecção Comunitária	2/21(9,5%)	0/8(0%)	0,93
Internação em UTI	15/21 (71,42%)	3/8 (37,5%)	0,21
Dias de internação, média	51,9	41,6	0,66
Comorbidades	19/21(90,47%)	8/8(100%)	0,93
Neutropenia	5/20 (25%)	0/8(0%)	0,31
Nutrição Parenteral	1/21(4,7%)	0/8(0%)	0,61
Infecção Prévia	11/21(52,3%)	4/8(50%)	0,76
Uso prévio de corticoide	4/21(19,04%)	2/8(25%)	0,87
Uso prévio de imunossupressor	2/21(9,5%)	1/8(12,5%)	0,65
Procedimentos invasivos			
Sonda vesical de demora	3/21(14,2%)	1/8(12,5%)	0,63
Cateter venoso central	16/21(76,19%)	3/8(37,5)	0,12
Hemodiálise	6/21(28,57%)	1/8(12,5%)	0,63
Sítio de Infecção			
Bacteremia Primária	0	3/8(37,5)	0,82
Sistema Respiratório	5/21(23,8%)	3/8(37,5%)	0,78
Pele e Partes Moles	2/21(9,5%)	0/8(0%)	0,93
Trato Urinário	1/21(4,76%)	1/8(12,5)	0,93
Uso prévio de Antimicrobiano			
Piperacilina/tazobactam	3/21(14,28)	1/8(12,5)	0,63
Polimixina B	1/21(4,76%)	1/8(12,5%)	0,93
Glicopeptídeos (vancomicina/teicoplanina)	17/21(80,9%)	4/8(50%)	0,23
Cefalosporinas de terceira geração	4/21(19,04%)	3/8(37,5%)	0,58
Cefalosporinas de quarta geração	1/21(4,76%)	1/8(12,5%)	0,93
Carbapenênicos	1/21(4,76%)	1/8(12,5%)	0,93

Tabela 2. Descrição do tratamento empírico dos pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa*

	Óbito (n=21)	Não óbito (n=8)	p
Tratamento empírico adequado	14/21 (66,6%)	7/8 (87,5%)	0,87
Início da terapia em >24 horas	4/21(19,0%)	0/8(0%)	0,65
Tratamento empírico com polimixina B	9/21(42,9%)	3/8(37,5)	0,87
Tratamento empírico com meropenem	15/21(71,4%)	6/8(75,0%)	0,78
Tratamento empírico com imipenem	2/21(9,5%)	1/8(12,5%)	0,65
Tratamento empírico com ciprofloxacina	0/21(0)	1/8(12,5)	0,61
Tratamento empírico com cefepime	2/21(9,5%)	0/8(0%)	0,93
Tratamento empírico combinado			
Beta-lactâmico + polimixina B	8/21(38,1%)	4/8(50,0%)	0,87
Beta-lactâmico + aminoglicosídeo	1/21(4,8%)	0/8(0%)	0,61

comorbidade como câncer, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, entre outras. A maioria dos pacientes tiveram quebra das barreiras imunológicas naturais através do uso de dispositivos invasivos como o uso de cateter venoso central. A infecção foi majoritariamente nosocomial (93%). Houve elevado tempo de internação hospitalar (49,5 dias) e uso prévio de antimicrobianos em 93% dos casos, o que pode ter colaborado para seleção do patógeno analisado.

Neste contexto, em um estudo tipo coorte retrospectivo realizado com pacientes imunocompetentes adultos, Lodise et al.,⁽¹³⁾ quantificaram a associação temporal entre a demora no início da antibioticoterapia adequada e mortalidade. Os resultados encontrados demonstraram que o atraso da terapia adequada foi independentemente associado com a mortalidade em 30 dias na análise multivariada. Com estes dados, os pesquisadores concluíram que o clínico deve assegurar a terapia antimicrobiana apropriada precocemente com espectro de ação consistente com o padrão de resistência de seu serviço. No entanto, no presente estudo não houve alteração significativa na mortalidade em 30 dias com a terapia empírica adequada e precoce.

Tuon et al.,⁽²²⁾ realizaram estudo caso-controle com 77 pacientes com infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa* que foram divididos em dois grupos: resistentes à carbapenêmicos (29 pacientes) e sensíveis aos carbapenêmicos (48 pacientes). Os autores encontraram uma mortalidade significativamente menor no grupo sensível quando o tratamento foi adequado (39% vs 68%, $p=0,04$), entretanto, essa diminuição não foi significativa no grupo resistente (43,0 vs 50%, $p=0,52$). O tratamento empírico foi inadequado em 59,7% dos pacientes. Os autores destacaram a dificuldade para escolha do tratamento empírico já que a bactéria é intrinsecamente resistente a diversos antimicrobianos e cada vez mais cepas multirresistentes são selecionadas justificando a elevada taxa de inadequação da terapia empírica. Portanto, destacamos a importância do conhecimento da epidemiologia local das infecções, identificando os principais patógenos e seus perfis de sensibilidade.

Há mais de duas décadas, estudos vêm sendo realizados para comparar os desfechos clínicos entre monoterapia e terapia combinada para tratar bacteremia por *P. aeruginosa*. Hilf et al.,⁽²⁴⁾ sugeriram que a terapia combinada foi superior à monoterapia em pacientes com bacteremia por *P. aeruginosa*, no entanto, 86% dos pacientes (37/43) que receberam monoterapia no estudo, receberam apenas um aminoglicosídeo, que atualmente deixou de ser considerada terapia adequada, devido à sua associação com o aumento da mortalidade⁽²⁵⁾. Entretanto, estudos mais recentes não demonstraram associação significativa entre diminuição de mortalidade e uso de terapia combinada^(9,12,21,26,27). Portanto, até o momento as evidências permanecem contraditórias quanto ao impacto da terapia combinada na mortalidade em infecções por *P. aeruginosa*. Os resultados encontrados por nossa pesquisa também corroboram esses estudos, não demonstrando menor mortalidade com o uso combinado de antimicrobianos.

Bowers et al.,⁽²¹⁾ realizaram estudo coorte, retrospectivo e multicêntrico com pacientes hospitalizados com bacteremia por *P. aeruginosa*. Os dados encontrados mostraram que a morta-

lidade em trinta dias foi significativamente maior em pacientes que receberam terapia empírica inadequada (43,8% versus 21,5%, $p=0,03$). Contudo, a mortalidade em 30 dias não foi estatisticamente diferente entre os grupos de monoterapia versus terapia combinada (28,7% versus 36,6%, $p=0,17$).

Atualmente, não existem evidências do benefício da terapia empírica combinada sobre a monoterapia para tratar infecções por *P. aeruginosa*. Porém, têm sido sugerido que a utilização da terapia combinada pode diminuir a possibilidade de erro na escolha do antimicrobiano, pelo menos até conhecimento do agente e perfil de sensibilidade, garantindo assim, que pelo menos um dos antimicrobianos possa ser efetivo^(3,28).

CONCLUSÃO

Em suma, o presente estudo demonstrou elevada taxa de mortalidade em infecção de corrente sanguínea por *P. aeruginosa* e a terapia empírica adequada não teve impacto na taxa de mortalidade. No entanto, ressaltamos a importância da terapia empírica precoce e adequada. Estudos com uma maior casuística são necessários para um melhor entendimento das variáveis relacionadas à mortalidade em nosso meio.

REFERÊNCIAS

1. Rossolini G, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Microbiol Infect. 2005;11 Suppl 4: 17-32. Comment in: Clin Microbiol Infect. 2005;11(10):856-7.
2. Parkins MD, Gregson DB, Pitout JD, Ross T, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. Infection. 2010; 38:(1)25-32.
3. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Relchley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(4):1306-11.
4. Van Delven C. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: how should we treat them? Int J Antimicrob Agents. 2007;30 Suppl 1: S71-5.
5. Gaynes R, Edwards JR; National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis. 2005;41(6):848-54. Comment in: Clin Infect Dis. 2006;42(4):577-8; author reply 578.
6. Gales AC, Azevedo, HD, Cereda RE, Girardello R, Xavier DE; INVITA-A-DORI Brazilian Study. Antimicrobial activity of doripenem against Gram-negative pathogens: results from INVITA-A-DORI Brazilian Study. Braz J Infect Dis. 2011; 15(6): 513-20.
7. Bodey GP, Jadeja L, Elting L. *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med. 1985;145(9):1621-9.
8. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, Rolston KV, Tarrand JJ, Samonis G. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer. Retrospective analysis of 245 episodes. Arch Intern Med. 2000;160(4):501-9.
9. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, 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(2):760-6. Comment in: Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(9):3980-1.
10. Kuikka A, Valtonen VV. Factors associated with improved outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a Finnish university hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998;17(10):701-8.
 11. Scheetz MH, Hoffman M, Bolon MK, Schulert G, Estrellado W, Baraboutis IG, et al. Morbidity associated with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;64(3):311-9.
 12. Peña C, Suarez C, Gozalo M, Murillas J, Almirante B, Pomar V, Aguilar M, Granados A, Calbo E, Rodriguez-Baño J, Rodriguez F, Tubau F, Martinez-Martinez L, Oliver A; Spanish Network for Research in Infectious Diseases REIPI. Prospective multicenter study of the impact of carbapenem resistance on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(3):1265-72.
 13. Lodise TP Jr, Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno JP, Graffunder E, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(10):3510-5.
 14. Osih RB, McGregor JC, Rich SE, Moore AC, Furuno JP, Perencevich EN, et al. Impact of empiric antibiotic therapy on outcomes in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(3):839-44.
 15. Paviani ER, Stadnik CB, Heinek I. Estudo da epidemiologia e perfil de sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa*. Infarma. 2004;15:66-70.
 16. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis. 2006;43 Suppl 2:S49-56.
 17. Tam VH, Chang KT, Abdelraouf K, Brioso CG, Ameka M, McCaskey LA, et al. Prevalence, resistance mechanisms, and susceptibility of multidrug-resistant bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):1160-4.
 18. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes HM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control. 1988;16(3):128-40.
 19. Clinical and Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing Twenty-Second informational supplement [Internet]. Wayne, PA; Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012. [cited 2015 Jun 21]. Available from: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2012/11/M100S22E.pdf>
 20. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011; 15;52(4):e56-93.
 21. Bowers DR, Yi-Xin L, Lye DC, Kwa AL, Hsu LY, Tam VH. Outcomes of appropriate empiric combination versus monotherapy for *pseudomonas aeruginosa* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1270-4.
 22. Tuon FF, Lucas W, Gortz LW, Rocha JL. Risk factors for pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and the adequacy of antibiotic therapy. Braz J Infect Dis. 2012;16(4):351-6.
 23. Joo EJ, Kang CI, Ha YE, Kang SJ, Park SY, Chung DR, et al. Risk factors for mortality in patients with *pseudomonas aeruginosa* bacteremia: clinical impact of antimicrobial resistance on outcome. Microb Drug Resist. 2011;17(2):305-12.
 24. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med. 1989;87(5):540 -6. Comment in: Am J Med. 1991;90(1):134; Am J Med. 1991;90(1):135.
 25. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, et al. Monotherapy versus B-lactam-aminoglycoside combination treatment for Gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41(5):1127-33. Erratum: Antimicrob Agents Chemother. 1997;41(11):2595.
 26. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, Falagas ME. β -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2013;41(4):301-10.
 27. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41(2):580-637.
 28. Hu Y, Li L, Li W, Xu H, He P, Yan X, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. Int J Antimicrob Agents. 2013;42(6):492-6.