



Antibióticos profilácticos en cirugía pulmonar

Jorge Lucena Olavarrieta,¹ Paúl Coronel,² César Useche Izarra³

RESUMEN. Antecedentes. La profilaxis con cefalosporina de la segunda generación reduce las infecciones en la herida operatoria y empiema, pero falla en la prevención de la neumonía postoperatoria. **Material y métodos.** Se realiza estudio prospectivo en los pacientes sometidos a resecciones pulmonares por afecciones de naturaleza no infecciosa. Se utilizó el cefamandol (3 g/24 horas) durante los primeros 6 meses y en los subsiguientes 12 amoxicilina-clavulanato (6 g/24). En los pacientes donde se sospechó la presencia de neumonía se realizó la broncoscopia con toma de muestra. **Resultados.** Se incluyeron 84 (47.72%) pacientes en el primer periodo y 92 (52.28%) en el segundo. La incidencia de neumonías descendió en un 55% durante el segundo periodo ($p = 0.0027$). La mortalidad a los treinta días decreció desde 3.5 a 1.5% ($p = 0.06\%$). Análisis multivariado demostró que: el tipo de resección, contaminación intraoperatoria, sexo, índice de masa corporal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el tipo de profilaxis resultaron factores de riesgo independientes. Analizando los dos periodos de acuerdo con estos factores (excepto la profilaxis con antibióticos) se confirmó que la incidencia de infecciones fue más baja en el segundo. **Conclusiones:** Los antibióticos profilácticos decrecen la tasa de neumonías postresecciones pulmonares mayores. **Palabras clave:** Antibióticos profilácticos, cirugía pulmonar, neumonía postoperatoria, resección pulmonar mayor.

ABSTRACT. Background. The recommended antibiotic prophylaxis by second generation cephalosporin reduces the incidence of wound infection an empyema, but its effectiveness on postoperative pneumonias after major lung resection lacks demonstration. **Patients and methods.** A prospective study in all patients undergoing lung resections for noninfectious disease was performed. Prophylaxis by cefamandole (3 g/24 h, over 48 hours) was used during the first 6 months, whereas amoxicillin – clavulanate (6 g/24 h, over 24 hours) was used during the subsequent 12 months. Intraoperative bronchial aspirates were systematically cultured. Patients with suspicion of pneumonia underwent bronchoscopic sampling for culture. **Results.** Included were 84 (47.72%) patients in the first period and 92 (52.28) patients in the second period. The incidence of postoperative pneumonias decreased by 50% during the second period ($p = 0-0027$). Thirty-day mortality decreased from 3.5 to 1.5% ($p = 0.06$). Multivariate analysis showed that type of resection, intraoperative colonization, chronic obstructive pulmonary disease, gender, body mass index, and type of prophylaxis were independent risk factors of postoperative pneumonia. **Conclusions.** Targeted antibiotic prophylaxis may decrease the rate of postoperative pneumonia after lung resection and improve outcome. **Key words:** Antibiotic prophylaxis, lung surgery, postoperative pneumonia, major lung resection.

¹ Profesor Titular de Cirugía Cátedra de Técnica Quirúrgica Escuela Luis Razetti Facultad de Medicina Escuela Luis Razetti Universidad Central de Venezuela.

² Investigador Instituto Cirugía Experimental Escuela Luis Razetti Facultad de Medicina Escuela Luis Razetti Universidad Central de Venezuela.

³ Médico Universidad Carabobo Núcleo Maracay.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Jorge Lucena Olavarrieta. Cátedra de Técnica Quirúrgica Primer piso del Instituto Anatómico José Izquierdo oficina 210. Escuela Luis Razetti Facultad de Medicina Escuela Luis Razetti Universidad Central de Venezuela. Telefax 0212-6053460.

Correo electrónico: jorge_lucena@yahoo.com.

Trabajo financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico Universidad Central de Venezuela PI 09-00-6197-2005.

INTRODUCCIÓN

La presentación clínica de las neumonías postoperatorias (NPO) es una complicación frecuente y severa luego de las resecciones pulmonares mayores (RPM) con una tasa de mortalidad entre el 20 al 30%.¹⁻³ La mayoría de los investigadores recomienda la utilización de la antibioticoterapia profiláctica en las RPM, porque éstas son operaciones «limpias contaminadas» en las cuales la contaminación puede ocurrir durante la broncotomía.^{4,5} Los antibióticos recomendados en muchas instituciones especializadas son las cefalosporinas de la primera y segunda generación.⁵ Se ha señalado que la utilización de la antibioticoterapia profi-

láctica decrece la incidencia de infecciones localizada en la herida operatoria y es efectiva en la prevención del empiema. En varios estudios utilizando diferentes cefalosporinas⁵ o la ampicilina-sulbactam.⁶⁻⁸ Schussler et al en 2006^{1,2} publican un estudio prospectivo observacional en pacientes sometidos a RPM, durante un periodo de 6 meses utilizando cefamandole (CM), (cefalosporina de la segunda generación) y concluyendo: las NPO tuvieron una frecuencia del 25%, con una mortalidad del 19%. Los microorganismos responsables fueron bacterias adquiridas (*Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus spp*). El porcentaje de colonización bronquial fue alto. La presencia de colonización bronquial intraoperatoria incrementó los riesgos de que se presentaran neumonías tempranas, producidas por las bacterias aisladas del exudado bronquial. Las NPO se presentaron mientras los pacientes estaban recibiendo el antibiótico.

En este artículo se reporta nuestra experiencia comparando los datos recolectados en los pacientes sometidos a RPM entre 1984 y 1999, donde se utilizaron dos tipos diferentes de regímenes de profilaxis antibiótica, y se evalúan los posibles factores de riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los pacientes elegibles para este estudio fueron aquellos sometidos a RPM, programados para toracotomía convencional o toracosopia videoasistida (VAST), por enfermedades no infecciosas, sin signos agudos de infección.

En el periodo inicial se indicó la profilaxis con cefamandole(©), y en el segundo con amoxicilina-clavulanato (AC). Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética y conducido de acuerdo a las normas dictadas por el Ministerio Popular para la Salud. Y a las recomendaciones delineadas por la Declaración de Helsinki.

Todos los datos concernientes a las características de los pacientes, resultados de los estudios microbiológicos, tratamiento, fueron recolectados prospectivamente y transcritos a un cuestionario estandarizado, basándonos en los estudios reportados por Schussler et al en 2006.^{1,2} Las variables registradas en particular fueron: edad, sexo, función pulmonar, indicaciones para la intervención, índice de Karnofsky, determinación de proteína C reactiva, cuenta blanca, imagenología. El examen clínico fue sistemáticamente realizado para descartar la existencia de bronquitis o neumonía de base.

El estado nutricional fue valorado, determinando el índice de masa corporal y por la pérdida de peso en los seis meses previos. La función pulmonar fue evaluada por espirometría.

PROCEDIMIENTO

Los antibióticos profilácticos fueron administrados durante la inducción de la anestesia por vía endovenosa. Se utilizó la intubación selectiva bronquial con el tubo de doble luz de Carlens. Luego de la inducción anestésica se realizó la aspiración bronquial bilateral, tomando muestra para cultivo y antibiograma. El paciente fue considerado colonizado si los cultivos bronquiales a las 48 horas señalaban un predominio de bacterias sobre valores de 104 CFU/mL. Las RPM fueron realizadas entre 1984 y 1993, mediante toracotomía convencional (cirugía abierta) y a partir de 1993, hasta 1999 mediante VAST de acuerdo con la técnica estándar.⁹⁻¹¹ En forma particular el tiempo bronquial constituía el último paso del procedimiento.¹²

En ambos periodos que comprende el estudio se utilizaron las endoengrapadoras mecánicas (Autosurgery Ethicon), tanto para el tiempo vascular (venas-arterias) como para la broncorrafia, logrando de esta manera minimizar las posibilidades de contaminación. En algunas oportunidades se colocó de manera adicional para reforzar la impermeabilidad de la sutura (aerostasis) puntos separados de material absorbible.

Durante el primer periodo del estudio, los pacientes recibieron profilaxis antibiótica con cefamandol 1.5 gramos durante la inducción y 3 g/24 horas durante 48 del postoperatorio. En el segundo, AC (2 g) fue administrado durante la inducción y el postoperatorio a las 8 y 16 horas. En caso de contraindicación para los B-lactámicos, se utilizó levofloxacino.

POSTOPERATORIO

Nuestra conducta fue mantener un alto índice de sospecha por la clínica de NPO y tratar de identificar las bacterias involucradas con la realización de aspiración mediante broncoscopia. En los casos de hallazgos radiológicos anormales, o nuevos hallazgos o cambios en los infiltrados que persisten luego de la fisioterapia o de la aspiración bronquial, fiebre mayor de 38 grados centígrados, y uno de los siguientes criterios, tos con expectoración purulenta o más de 30% de la CRP o con una cuenta blanca durante más de 24 horas mayor de $12 \times 10^9/L$.

El diagnóstico de NPO fue considerado positivo si se identifican bacterias en el hemocultivo o en la muestra del aspirado bronquial a las 48 horas. Si no se cultivaron bacterias o si no se comprobó alteración significativa en los otros factores, la neumonía fue considerada como probable si se produjo mejoría clínica o radiológica luego de la administración de antibióticos. La bronquitis aguda fue definida por un incremento y modificación de la calidad del esputo (purulento) con criterios de laboratorio de bacteriemia de 10^7 CFU/mL o más alto, con un cultivo de

esputo de 10^5 CFU/mL o más, o con un aspirado positivo sin signos radiológicos anormales. Todas las complicaciones pulmonares fueron tratadas en conjunto con el neumólogo clínico y el intensivista. La infección de la herida se definió por la presencia de dolor e induración en el sitio de la herida; no necesariamente se pudo comprobar la existencia de fluctuación y aislamiento de bacterias. El empiema fue definido por la presencia de un fluido purulento en el drenaje pleural o por el aislamiento de bacterias patógenas de la cavidad pleural.

Otras infecciones nosocomiales fueron definidas de acuerdo a las normas establecidas por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades Infecciosas (Atlanta USA). Igualmente se registró la necesidad de utilizar antibióticos y la profilaxis.

Se midieron las siguientes variables, incluyendo la duración de la permanencia en las Unidades de Cuidados Intensivos, duración de la hospitalización total, y las necesidades de reintubación. La mortalidad operatoria fue definida como aquellos fallecimientos que ocurrieron dentro de los treinta días del postoperatorio o durante la hospitalización postoperatoria.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan en porcentajes (%) y promedio \pm desviación estándar (\pm DE). Los dos periodos de estudios fueron comparados con respecto a las variables demográficas, quirúrgicas, y postoperatorias, así como los factores de riesgo para la presentación de la NPO y se comparan con los señalados en la literatura, específicamente en aquéllos señalados en el primer periodo. Las variables continuas fueron comparadas con las pruebas no paramétricas (Mann-Whitney) y las variables categóricas, mediante la prueba de χ^2 o la exacta de Fisher.¹³⁻¹⁶

El potencial de los factores de riesgo fue determinado en la cohorte de paciente, incluyendo aquellos que recibieron profilaxis antibiótica de manera diferente a como se había planeado. Las variables con un valor de $p \leq 0.01$ fueron analizadas por medio de la regresión múltiple. La significación estadística fue aceptada para un valor de $p \leq 0.05$. Todos los datos fueron procesados y analizados utilizando el paquete SPSS versión 14, para Windows (Universidad de Chicago).

RESULTADOS

Entre octubre de 1984 y agosto de 1999 se sometieron en nuestro Servicio a RPM 176 pacientes por patología pulmonar no infecciosa, se excluyeron del mismo 14 a causa de la existencia de procesos infecciosos de base (ocho en el primer periodo y seis en el segundo). La profilaxis no fue indicada en el 3.7% en el primer periodo y 4% en el segun-

do a causa de la alergia a los antibióticos utilizados. El cuatro por ciento de los pacientes en el segundo periodo recibió levofloxacino motivado a que la resección la realizamos inmediatamente después de la mediastinoscopia.

La principal indicación para realizar las RPM fue el diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) en estadios iniciales. Casi todas las características de los pacientes, los factores de riesgo para la aparición de NPO, y los procedimientos quirúrgicos fueron similares en los dos periodos que comprende el estudio.^{17,18} La tasa de NPO se mantuvo relativamente estable durante los primeros seis meses del estudio, primero descendió y luego permaneció estable hasta los 12 meses restantes, mientras que el número de pacientes intervenidos permaneció constante.

En el segundo periodo, la incidencia de NPO documentadas ($p = 0.02$) y las no documentadas decreció ($p = 0.025$) y la necesidad de tratamiento para las infecciones torácicas también descendió ($p = 0.037$). Sin embargo, la ocurrencia de bronquitis, infecciones de la herida operatoria, y la necesidad de terapia antibiótica para afecciones no respiratorias permaneció estable en ambos periodos. El número de pacientes que requirieron fibrobroncoscopia por retención de secreciones no fue significativamente diferente durante los dos periodos del estudio. Los patógenos responsables de la NPO en orden de frecuencia fueron: *Haemophilus*, Bacterias gram-negativas, *Streptococcus*, polimicrobial, *Staphylococcus aureus*.

Bacterias resistentes (*Haemophilus* productor de b-lactamasa- *S. pneumoniae* con elevada concentración mínima- *Staphylococcus aureus* resistente a la metaciclina).

La permanencia en la UCI fue significativamente más corta en los pacientes sometidos a VAST que en aquéllos en los cuales se realizó la cirugía convencional, y aquéllos intervenidos en el segundo periodo ($p = 0.05$). Así mismo se evidenció un fuerte descenso de la mortalidad postoperatoria en el segundo periodo ($p = 0.06$).

La causa más frecuente de reintubación en ambos periodos fueron las NPO, 18% en el primer periodo y mucho más alto en el segundo 22%.

DISCUSIÓN

En este estudio, al igual que en muchos otros publicados,⁹⁻¹⁹ observamos una disminución significativa de la incidencia NPO relacionada con el cambio en el tipo de antibióticos utilizado en la profilaxis, casi debida fundamentalmente al descenso de las NPO ocasionadas por el *S. pneumoniae* y el *Haemophilus* spp,²⁰ dos microorganismos susceptibles a alta dosis de AC. Sin embargo, la incidencia de las NPO causada por otras bacterias (*S. aureus*, bacterias gram negativas- y el *Haemophilus* spp) han permanecido estables, sin aumento en su resistencia

a los antibióticos, descenso que no se acompañó de un incremento de infecciones en la herida operatoria o la aparición de empiema.^{16-18,21}

Un aspecto que resalta en este estudio, al igual que lo señalado por Schussler et al en el 2008,^{1,2} es que la disminución de estos hechos fue lograda cuando el periodo de tiempo que duró la administración del antibiótico en vez de 48 horas se redujo a 24 horas. El descenso en la incidencia de las NPO estuvo relacionado con la disminución global en la terapia antibiótica durante la permanencia en la UCI. Como se esperaba, el resultado del cultivo del aspirado bronquial en el preoperatorio, en un 12.3% resultó ser el responsable de las infecciones respiratorias en el primer periodo.^{22,23} En relación con el 6, 155 del segundo ($p = 0.05$).^{19-21,24-26}

Las características de los pacientes incluidos en este estudio para RPM tipo de operación y factores de riesgo fueron muy similares en ambos grupos (homogeneidad intragrupal). Los criterios de inclusión fueron muy estrictos y no se incluyó ningún paciente con sospecha o clínica de infección, o que estuviese recibiendo antibióticos al momento de la intervención.

El manejo de estos pacientes fue estandarizado, y se realizaron muchos esfuerzos para que en ningún aspecto de un periodo a otro solo, se diferenciaron ambos grupos en el tipo de técnica utilizada para RPM (abierta *versus* VAST). Se aplicaron estrictos criterios ante la sospecha de NPO, y siempre se tomó muestra, incluyendo la fibrobroncoscopia (FOB) antes de comenzar a administrar el antibiótico. Igualmente, los cuidados perioperatorios (permanencia hospitalaria, y terapia del dolor) fueron idénticos, a excepción de la admisión a las UCI.^{27,28}

Los porcentajes de documentación bacteriológica para NPO estuvieron en el rango de lo reportado en otras investigaciones para las neumonías nosocomiales^{29,30} (40 a 70%) manteniéndose estable en los dos periodos.

Jehl et al en 1999,³⁰ describen que el AC tiene una buena y rápida penetración en las secreciones bronquiales; este hecho pudo haber influenciado en la colonización demostrada en el segundo periodo. No obstante, en otras investigaciones se ha señalado que los antibióticos profilácticos pueden tener un efecto en la colonización intraoperatoria observada.¹³ Bold et al, en 1999,⁸ observaron que las bacterias obtenidas de la aspiración bronquial intraoperatoria eran sensibles a la combinación ampicilina-sulbactam que tiene un espectro similar AC, y un impacto favorable en la incidencia de infecciones pulmonares precoces comparado con la cefazolina.

El descenso en la colonización intraoperatoria puede ser ocasionado por los cambios repentinos en las características de la población; sin embargo, esto es poco probable. La microbiología observada en la colonización fue similar en ambos periodos y similar a la descrita en la literatura.²²⁻²⁵

CONCLUSIONES

La colonización bronquial es un factor determinante en la evolución de la NPO, y se ve íntimamente asociada con la aparición de complicaciones pulmonares postoperatorias.

La realización de un nuevo evento, tal como el tipo de intervención y la ventilación mecánica, pueden conducir a una nueva infección en presencia de patógenos responsables de la colonización.

La corta duración de la antibioticoterapia profiláctica contra las bacterias que colonizan el árbol bronquial de los pacientes en el momento de ser sometidos a una RPM es crucial en la prevención de las NPO.

La indicación racional de la profilaxis antibiótica contra las bacterias más virulentas que colonizan el árbol bronquial, inmediatamente antes de la cirugía, previene la aparición de NPO reduciendo la colonización.

Los esfuerzos que se realicen para reducir las NPO en la cirugía torácica serán en beneficio de los pacientes con cáncer-EPOC.

En nuestro contexto han de realizarse estudios prospectivos, randomizados, comparativos utilizando el empleo de una cefalosporina de la segunda generación cefamandol (48 horas) con amoxicilina-clavulanato (24 horas) administrados por vía parenteral para reproducir estos resultados.

AGRADECIMIENTO

El autor desea hacer público su agradecimiento a la Coordinación de Investigación de la Facultad de Medicina, al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico CDCH de la Universidad Central de Venezuela por el aporte para realizar la pasantía de estudio en el Departamento de Cirugía Torácica del Cedars Sináí Medical Hospital, Universidad Central de los Ángeles, California, 5 de agosto al 6 de octubre de 2008. PI N° 0900-6197-2005.

REFERENCIAS

- Schussler O, Dermine H, Alifano M et al. Should We Change Antibiotic Prophylaxis for Lung Surgery? Postoperative Pneumonia Is The Critical Issue. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1727-1734.
- Schussler O, Dermine H, Alifano M, et al. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1161-1169.
- Bernard A, Ferrands L, Hagry O, et al. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1161-1170.
- Mangramm AJ, Horan TC, et al. Guideline for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 250-278.

5. Martin C, Andiron F, Botto M, et al. Recommandations pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie. Actualisation 1999. Societe Francaise de Anesthesie et Reanimation. <http://www.sfar.org/antibiofr.html>. Accessed: Dec 28, 2006.
6. Turna A, Kutlu CA, Ozaqlp T, et al. Antibiotic prophylaxis in elective Thoracic surgery: cefuroxime *versus* cefepime. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 84-88.
7. Wertz H, Swobola L, Frank U, et al. Operative antibiotic prophylaxis in general thoracic surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 84-88.
8. Boldt J, Piper S, Uphus D, et al. Preoperative microbiologic screening and antibiotic prophylaxis in pulmonary resection operations. *Ann Thorac Surg* 1999; 40: 326-329.
9. McKenna R. Advanced thoracoscopic techniques: VAST lobectomy preceptorship. 2008.
10. McKenna R, Houck W, Fuller CB. Video-Assisted Thoracic Surgery Lobectomy: Experience with 1,100 Cases. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 421-426.
11. McKenna RJ, Fischel RJF, Wolf R, Wurnig P. VAST lobectomy: the Los Angeles experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 10: 321-350.
12. McKenna RJ, Fischel RJF, Wolf R, Wurnig P. Is VAST lobectomy an adequate cancer operation. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1903-1908.
13. Lugo FC. Diseño y análisis de experimentos. Ediciones del Vicerrectorado Académico Universidad Central de Venezuela, Caracas 2000.
14. Salama D. Estadística metodológica y aplicaciones. 5° edición. Caracas 2002.
15. Méndez AC. Metodología diseño y desarrollo del proceso de Investigación. Edita McGraw-Hill Bogotá. Tercera edición. 2001.
16. Sampieri RH, Collado CF, Baptista L. Metodología de la investigación. Editorial McGraw-Hill. México 2003.
17. Arouzullah AM, Khuri SF, Henderson WG, et al. Development and validation of multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 847-857.
18. White A, Kayce C, Pourpard J, Pypstra R, Woodnutt G, Wynne B. Augmentin (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Suppl 1): 13-20.
19. Arya SC, Agarwal N, et al. Nosocomial infections in adult Intensive-Care Units. *Lancet* 2003; 362: 493-494.
20. Radu DM, Jauregui F, Seguin A, et al. Postoperative pneumonia after major pulmonary resections: An unsolved problem in thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1669-1673.
21. Frey DJ, Reichmann AK, Mauch H, Kaiser D. Single-shot antibiotic prophylaxis in thoracic surgery; reduction of the postoperative infection rate. *Infection* 1993; 21(Suppl 1): S35-44.
22. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary diseases. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1316-1320.
23. Cabello H, Torres A, Celis R, et al. Bacterial colonization of distal airways in the healthy subjects and chronic lung disease: A bronchoscopic study. *Eur Resp J* 1997; 10: 1137-1144.
24. Sox M, Dragas AZ, Erzen J, et al. Sources of pathogens causing pleuropulmonary infections after lung cancer resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 23-27.
25. Ioanas M, Angrill J, Baldo X, et al. Bronchial bacterial colonization in patients with resectable lung carcinoma. *Eur Respir J* 2002; 19: 326-332.
26. Wansbrough-Jones MH, Nelson A, New I, et al. Bronchoalveolar lavage in the prediction of post-thoracotomy chest infection. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 443-444; discussion 435.
27. Belda J, Cavalcanti M, Ferrer M, et al. Bronchial colonization and postoperative respiratory infections in patients undergoing lung cancer Surgery. *Chest* 2005; 128: 1571-1579.
28. Sethi S, Maloney J, Grove L. Airway inflammation and bronchial colonization in chronic obstructive Pulmonary Disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2006: 173-991-999.
29. Tumkaya M, Atis S, Ozgge C. Relations between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in cOPD. *Resp Med* 2007; 101: 729-737.
30. Jehl F, Peter bJD, Engler JM, et al. Pharmacokinetics of amoxicillin-clavulanate in bronchial secretion after multiple doses to intensive care. *Clin Microbiol Infect* 1999; 293 (Suppl 3): 777.