

# EVALUAREA PACIENTULUI FEBRIL ÎN TERAPIE INTENSIVĂ

**Constantin Bodolea**

Febra este o manifestare cardinală a unui spectru larg de boli de cauză infecțioasă și neinfecțioasă. O creștere semnificativă a temperaturii unui pacient, care nu a fost prezentă la internare, se definește ca o febră dobândită în spital sau nozocomială. Incidența febrei nozocomiale este între 29-36 %, ea reprezentând deopotrivă o cauză de internare dar și de amânare a externării din terapie intensivă.<sup>1-3</sup>

Pacienții internați în terapie intensivă și care frecvent prezintă disfuncții multiple de organe sau care constituie subiectul unor investigații complexe, trebuie priviți din punct de vedere al etiologiei febrei ca fiind febrili din cauze infecțioase sau neinfecțioase (Tabelele 1 și 2). Această împărțire facilitează pe de o parte stabilirea mai rapidă a unui diagnostic, inițierea unei terapii empirice antibiotice iar pe de altă parte, evită antibioterapia inadecvată sau efectuarea unor proceduri diagnostice inutile și costisitoare.

**Tabelul 1.** Cauze infecțioase de febră în terapie intensivă<sup>4</sup>

Pneumonie indusa de ventilator
Infecția de cateter
Sinuza
Septicemia cu germeni Gram negativi
Diareea cu Clostridium difficile
Infecții intraabdominale
Infecții ale plăgii operatorii

Deși fiecare departament de terapie intensivă își dezvoltă propriile reguli de explorare și conduită terapeutică a pacientului febril în funcție de profilul clinic (chirurgie, interne, arsuri etc.) tipul pacienților (imunocompromiși, vârstnici, copii) sau particularitățile

epidemiologice (prezența de germeni precum Clostridium, Staphilococcus Aureus metilino-rezistent sau enterococ vancomicino-rezistent), câteva puncte cardinale trebuie atinse întotdeauna în cadrul protocolului de investigare a unui pacient febril.

În acest scop Colegiul American al Societății de Terapie Intensivă (ACCCMS) și Societatea Americană de Boli Infecțioase (IDSA) au stabilit în cadrul unei conferințe de consens un ghid practic de investigare al unui pacient adult, internat în terapie intensivă și a cărei febră este de cauză necunoscută.<sup>4</sup>

Întregul protocol este construit pe scheletul a 5 problematici majore formulate sub formă de întrebări, ale căror răspunsuri exprimate au la bază un sistem de rating pe 3 nivele de recomandări (nivelul 1 având cel mai puternic grad de recomandare, nivelul 3 cel mai puțin puternic) în funcție de calitatea dovezilor și referințelor din literatură:

1. Care este valoarea temperaturii care impune evaluarea pacientului?
2. Când se recomandă recoltarea hemoculturilor?
3. Când se însămânțează sau retrag cateterele intravasculare?
4. Când este recomandată recoltarea de culturi din căile respiratorii, urină, scaun sau lichid cefalorahidian?
5. Când se recomandă investigații radiologice?

## **EVALUAREA FEBREI: DEFINIȚIE, MĂSURARE, DEFINIREA PRAGULUI FEBRIL CARE IMPUNE EFORT DIAGNOSTIC**

Definirea febrei este arbitrară, fiind considerată în literatura de specialitate la o temperatură corporală începând cu 38°C (100,4°F)-38.3°C (101°F). Conferința de consens a societăților amintite anterior

consideră febra începând cu valoarea temperaturii de 38,3°C (101°F). Cu cât valoarea febrei este considerată la o valoare mai scăzută, cu atât va fi un indicator mai sensibil al unui eventual proces infecțios, dar mai puțin specific în același timp.

Temperatura normală a corpului este considerată ca fiind de 37°C (98,6°F) cu variații circadiene și fiziologice de 0,5-1°C. Intraoperator sau în terapie intensivă factori de microclimat dar și factori specifici actului terapeutic pot influența dinamica febrei: aerul condiționat, saltelele speciale, lămpile de încălzire, by-pass-ul cardiopulmonar, lavajul peritoneal, dializa etc.<sup>4-6</sup> De asemenea o serie de medicamente (antipiretice, imunosupresive) sau leziuni ale sistemului nervos central sau autonom pot afecta sistemul termoreglării.

Procesele infecțioase dar și cele neinfecțioase (Tabelul 2) pot induce reacții febrile. Pe de altă parte o proporție însemnată de pacienți infectați sunt eutermici sau chiar hipotermici: plăgi abdominale deschise, arsuri extinse, circulație extracorporală, vârstnici și cei tratați cu antitermice și antiinflamatoare.

**Tabelul 2.** Cauze neinfecțioase de febră<sup>6</sup>

Postoperator (48h)	Pneumonie de aspirație
Abțință (alcool, droguri)	Colecistită alitiazică
Posttransfuzional	Pancreatită acută
Medicamente	Ischemie mezenterică
Hematoame extinse	Infarct miocardic acut
Tromboza venoasă/Flebite	Insuficiență suprarenală ac.
Embolie pulmonară	ARDS
Neoplazii	Hemoragii digestive

Sistemul ideal pentru măsurarea temperaturii trebuie să ofere valori de încredere, precise, fidel reproductibile, și să fie ușor și rapid recalibrabil.

Dintre multiplele sisteme de măsurare, valorile oferite de temperatura din vezica urinară, artera pulmonară și intrarectal, cu anumite particularități specifice fiecărei locații, oferă în general valori credibile și apropiate temperaturii corporale centrale. Măsurarea axilară și în general cutanată a temperaturii, se corelează nesatisfăcător cu valorile temperaturii centrale și trebuie abandonată la pacienții din terapie intensivă.<sup>5,7-9</sup>

## **RECOLTAREA ȘI INTERPRETAREA HEMOCULTURILOR**

Informațiile oferite de hemoculturile pozitive au valoare terapeutică și prognostică, motiv pentru care efectuarea lor se recomandă la pacienții cu un nou puseu febril, acolo unde examinarea clinică nu este puternic sugestivă pentru o etiologie neinfecțioasă a febrei.

Înainte de prelevării de sânge, se recomandă dezinfectia tegumentului cu soluții de povidone iodine (se așteaptă 2 minute pentru uscare) sau tinctură de iod (se așteaptă 30 secunde) sau la pacienții alergici la iod cu alcool etilic 70° (imediat după dezinfectare). Se recoltează 10-15 ml de sânge (1 ml de sânge la 5 ml de mediu de cultură), injectarea sângelui în mediul de cultură fiind precedată de dezinfectarea dopului flaconului cu alcool de 70°.

Se recomandă recoltarea a 2 eșantioane de sânge imediat după ascensiunea febrilă, putându-se recurge la altă pereche de probe în decursul primelor 24 de ore, sau în caz de suspiciune ridicată de bacteriemie sau fungemie la alte eșantioane adiționale. Sângele se recoltează din vene periferice separate, sau dacă nu este posibilă identificarea unei vene, se acceptă recoltarea din cea mai recent inserată canulă venoasă.

În următoarele 24 de ore hemoculturile trebuie recoltate în special în virtutea rezultatelor evaluărilor clinice și nu automat odată cu fiecare ascensiune febrilă.

## **CATETERELE INTRAVASCULARE ȘI FEBRA**

Accesul vascular esențial pentru terapia bolnavilor critici, se poate realiza cu ajutorul cateterelor venoase (periferice, centrale, de arteră pulmonară, dializă) și arteriale. La rândul lor cateteretele pot fi inserate direct transcutanat sau tunelizate subcutanat, sau prin încorporarea subcutanată a unei camere-rezervor care comunică printr-un lumen cu vena centrală (cateteretele Hickman sau Port a Cath®).

Factorii de risc pentru transmiterea unei infecții via cateter venos sunt numeroși, depinzând de durata menținerii intravasculare a cateterului, tipul acestuia, tehnica utilizată pentru inserție, caracteristicile pacientului, modul și frecvența manipulării cateterului.<sup>10-12</sup> Sediul infecției transmisă de cateter poate fi locul de inserție al cateterului (evidențiat prin inflamație și secreție purulentă), intravascular (hemoculturi pozitive sau tromboză venoasă) sau proximal de cateter la nivelul porturilor conectoare sau robinetilor. Soluția perfuzată poate fi de asemenea, dar în rare cazuri, o sursă de transmitere a infecției.

Printre circumstanțele clinice care ar trebui să ridice suspiciunea unei infecții de cateter se numără prezența unei bacteriemii sau fungemii la un pacient imunocompetent și cu risc scăzut de sepsis, neidentificarea altor factori de infecție, prezența în sine a unor catetere intravasculare, debutul supraacut a fenomenelor de șoc septic. Probabilitatea clinică a infecției de cateter crește dacă cateterul are o vechime > 7 zile și este apreciabilă dacă durata este

> 21 zile sau dacă cateterul a fost plasat în condiții de sterilitate relativă (în condiții de mare urgență). Dacă fenomenele septice, în special hipotensiunea arterială, se corelează cu tentativele de spălare a cateterului, probabilitatea infecției transmise prin cateter este foarte mare.

Pentru certificarea infecției de cateter se recomandă efectuarea a două hemoculturi una din cateterul central și cealaltă din sânge periferic, precum și din vârful cateterului, din segmente de cateter sau din secrețiile orificiului de inserție. Prezența bacteriemiei concomitente în sângele recoltat din calea centrală și cel periferic cu același agent (de obicei comensal tegumentar), stabilește diagnosticul de infecție de cateter. Dacă bacteriemia nu este prezentă, dar culturile din vârful cateterului sau din fragmente de cateter sunt pozitive, diagnosticul de infecție de cateter este posibil.

La pacienții tratați cu antibiotice hemoculturile pot fi negative, dar însămânțarea vârfului sau ale unor segmente ale cateterului permit efectuarea unor culturi semicantitative sau cantitative și stabilirea diagnosticului de infecție de cateter. Dacă la acești pacienți sindromul clinic de sepsă se ameliorează în decursul primelor 48 de ore de la extragerea cateterului, în absența unei noi antibioterapii, se poate confirma diagnosticul retroactiv de infecție de cateter.<sup>13,14</sup>

Dovada infecției de cateter sau a unor elemente care ridică probabilitatea infecției impune extragerea și înlocuirea cateterelor. Se vor retrage orice catetere care nu mai sunt necesare, iar cateterele periferice se schimbă de rutină la 96 de ore la adult și la terminarea terapiei la copil (exceptând situațiile în care se impune extragerea cateterului). Cateterele inserate în urgență în condiții de sterilitate îndoielnică se vor schimba într-un interval de 48 de ore. Febra, ca manifestare izolată nu constituie o indicație de înlocuire a cateterului, de asemenea bacteriemia a cărei cauză este improbabil a fi cateterul. La schimbarea cateterelor infectate se va schimba și locul de inserție și niciodată nu se va utiliza ghidul metalic pentru a inserția noului cateter.<sup>14</sup>

## **FEBRA ȘI INFECȚIILE TRACTULUI RESPIRATOR**

Pneumonia este cea mai frecventă infecție respiratorie la pacienții din terapie intensivă, fiind relativ ușor diagnosticată pe baza informațiilor oferite de semne, simptome, radiografia toracică și examinarea secrețiilor din căile respiratorii. Unde există probleme diagnostice examinarea computer tomografică sau prin rezonanță magnetică nucleară

stabilește cu mare acuratețe diagnosticul. O problemă aparte o reprezintă însă pneumonia indusă de ventilator care apare cu o incidență de 25% la bolnavii ventilați mecanic și care se grevează de o mortalitate ridicată.<sup>6,15</sup> În pneumonia de ventilator criteriile clinice sunt de obicei insuficiente, fiind necesare tehnici invazive sau mini-invazive pentru recoltarea de spută în scopul identificării germenului patogen. Indiferent că se utilizează bronhoscopia, lavajul bronșic sau periajul urmat de lavaj bronșic, singura măsură care s-a dovedit eficientă în reducerea mortalității este identificarea germenului cauzator și instituirea precoce a antibioterapiei țintite.<sup>16,17</sup> Dacă identificarea germenului întârzie din diferite motive, antibioterapia trebuie să acopere un spectru cât mai larg de germeni Gram negativi și pozitivi.

Recomandările actuale ale grupului de experți în privința febrei de cauză pulmonară este ca fiecare pacient să fie examinat Roentgen, iar radiografia toracică să fie pe cât posibil în poziție erectă, în incidențe posteroanterioară și laterală. Informațiile oferite de tomografie computerizată sunt foarte importante și aceasta trebuie utilizată de câte ori există neclarități diagnostice. Examinările biologice ale secrețiilor din căile respiratorii sunt necesare pentru a preciza natura germenului patogen, iar odată obținute se recomandă a fi trimise la laborator în mai puțin de 2 ore.

Indicația de identificare a germenilor anaerobi, fungilor sau virușilor se face în funcție de particularitățile individuale ale bolnavului și rămâne la latitudinea medicului curant. Recoltarea, examinarea și însămânțarea de lichid pleural se face în cazuri de asemenea selecționate, unde există un index mare de suspiciune al infecției tuberculoase, sau empiem pleural.<sup>4</sup>

## **FEBRA LA PACIENTUL CU DIAREE**

Deși diareea este o manifestare frecventă la bolnavii din terapie intensivă în mare parte provocată de alimentația enterală sau medicamentos, singura cauză de diaree febrilă este cea atribuită infecției cu *Clostridium difficile*. Infecția cu *Clostridium* trebuie suspectată la toți pacienții cu diaree febrilă care au efectuat terapie antibiotică sau chemoterapie în ultimele trei săptămâni. Deși 20% dintre pacienții din secțiile de terapie intensivă se infectează cu *Clostridium*, doar a treia parte dintre aceștia prezintă diaree, restul majorității dezvoltând forme ușoare sau moderate de infecție.

Alături de diareea cu scaune pseudomembranoase, pacienții infectați cu *Clostridium* prezintă dureri abdominale, grețuri, anorexie și distensie

abdominală. Colita pseudomembranoasă ca formă dramatică de manifestare poate evolua spre toxemie sistemică cu necroză fulminantă de colon.

Testele diagnostice ale infecției cu Clostridium care încearcă să depisteze prin cultură prezența în scaun a toxinelor bacteriene A și B au o mare sensibilitate și specificitate, dar sunt foarte scumpe și de durată. Evaluarea imunologică prin reacția ELISA, deși are o sensibilitate ceva mai redusă dar o specificitate foarte ridicată, este rapidă și mult mai economică.

Protocoloalele comisiei de experți în cazul pacienților cu diaree febrilă recomandă recoltarea a 2 eșantioane de scaun pe zi. Dacă analiza primului eșantion confirmă diagnosticul, se începe terapia cu metronidazol. Dacă starea clinică este acceptabilă, și primul eșantion este negativ, se va analiza al doilea eșantion, iar dacă acesta este pozitiv se va începe de asemenea terapia antibiotică. Dacă situația pacientului este critică, se începe terapia cu metronidazol chiar înaintea sosirii rezultatelor eșantioanelor de scaun. În situația unei stări generale alterate și a rezultatelor de laborator negative, se recomandă efectuarea unei sigmoidoscopii flexibile în scopul vizualizării directe a pseudomembranelor. Efectuarea de culturi pentru alți germeni enterici este rar indicată (exceptând pacienții infectați cu HIV sau cei imunosuprimați).<sup>4,18-20</sup>

## **PACIENTUL FEBRIL CU INFECȚII ALE TRACTULUI URINAR**

Infecțiile tractului urinar reprezintă 25-50% din totalul infecțiilor la pacienții din terapie intensivă principalii germeni responsabili fiind cei Gram negativi și fungi. Trebuie făcută o distincție de fond între termenii „bacteriurie” și „infecția de tract urinar”, deși cei doi termeni sunt folosiți de către mulți autori ca fiind sinonim. În primul caz, bacteriuria se definește prin prezența cantitativă a culturii de germeni cu o densitate de  $>10^5$  colonii/ml, iar infecția de tract urinar implică în plus existența unui sindrom de răspuns inflamator din partea gazdei.

Interpretarea rezultatului unei uroculturi este adesea dificilă, în absența piuriei masive sau a concordanței germenilor din hemocultură și urocultură, putându-se cu greu stabili în ce măsură febra de apariție recentă poate fi atribuită infecției urinare.<sup>21,22</sup>

Protocolul conferinței de consens recomandă recoltarea de urină pentru cultură ori de câte ori situația clinică impune acest lucru. Urina care urmează a fi însămânțată, se recoltează după prealabila pensare a cateterului Foley și niciodată din punga colectoare. Dacă însămânțarea nu este posibilă mai devreme de

o oră, se recomandă refrigerarea ei sau adăugarea unui mediu prezervant cu acid boric.<sup>4</sup>

## **FEBRA CAUZATĂ DE SINUZITĂ**

În terapie intensivă sinuza paranasală este o cauză frecvent ignorată de febră la pacienții intubați în special nazal sau purtători de sonde nazo-gastro-intestinale. Obstrucția ostiumului de drenaj al sinusurilor maxilare și împiedicarea clearance-ului secrețiilor sinusale favorizează staza, colonizarea și infecția acestora. Se apreciază că incidența sinuzitei nosocomiale poate crește la 85% după o săptămână de intubație nazotraheală.

Diagnosticul sinuzitei se realizează prin examinare radiologică, computer tomografică și puncție transnazală cu însămânțarea materialului recoltat. Retragerea sondelor sau tuburilor transnazale precum și antibioterapia cu spectru larg este necesară pentru tratamentul sinuzitei nosocomiale.<sup>4,23</sup>

## **FEBRA DE CAUZĂ POSTOPERATORIE**

Apariția febrei în primele 48 de ore postoperator, exceptând situația unui act operator aseptice sau a aspirației pulmonare, are de obicei o cauză neinfecțioasă. Febra apărută în schimb, la peste 96 de ore postoperator este cu foarte mare probabilitate de cauză infecțioasă. Între 48 și 96 de ore apariția febrei poate fi pusă pe seama unor complicații pulmonare precum atelectazia, rezorbției unor hematoame mari, unei infecții urinare, respectiv a infecției plăgii operatorii. Marile urgențe septice abdominale (peritonite), chiar în cele mai bune condiții chirurgicale sau de antibioterapie cu spectru larg, se pot însoți de febră persistentă pe durata următoarelor 72 de ore postoperator. Persistența febrei peste 4 zile la acești pacienți ridică suspiciunea persistenței focarului septic sau apariția unor noi complicații.

Recomandările comisiei de experți indică că toaleta pulmonară agresivă poate reduce semnificativ incidența atelectaziei pulmonare, iar în primele 72 de ore postoperator efectuarea unei radiografii pulmonare nu este obligatorie, dacă numai febra este singura indicație. La fel, febra ca singură manifestare nu impune recoltarea unei uroculturi în primele 72 de ore la pacientul febril cu cateter vezical. Plăgile chirurgicale trebuie examinate zilnic în scopul decelării unei eventuale infecții, iar în absența semnelor și simptomelor sugestive nu necesită efectuarea unor culturi bacteriene. Pe lângă aceasta, prezența febrei trebuie să ridice și suspiciunea unei tromboze venoase profunde sau a unei embolii pulmonare, în special la pacienții cu risc crescut.<sup>4,24,25</sup>

## **FEBRA LA PACIENȚII CU AFECȚIUNI ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)**

Pacienții cu afecțiuni neurologice din terapie intensivă pot dezvolta febră de cauză neinfecțioasă (tumori, accidente vasculare, traumatisme) sau infecțioase (imunitate compromisă), cu alterarea sau păstrarea statusului neurologic. Deși neuroinfecțiile se însoțesc frecvent de modificări focale, absența acestora nu exclude infecția în special la pacienții intubați și ventilați mecanic.

Suspiciunea unei afecțiuni febrile a SNC impune efectuarea puncției lombare și examinarea computer tomografică a creierului. În afecțiunile neurologice situate superior de foramen magna efectuarea puncției lombare este permisă numai după ce examinarea computer tomografică exclude prezența unui sindrom de hipertensiune intracraniană. Puncția lombară și examinarea lichidului cefalorahidian la un pacient cu cateter de ventriculostomie sau șunt ventriculoperitoneal este întotdeauna indicată la un pacient febril. La un asemenea pacient, prezența oricărei tulburări a stării de conștiență sau a semnelor de meningită impune extragerea cateterului și înșământarea acestuia în scopul identificării germeului patogen. În funcție de situația clinică individuală, examinarea lichidului cefalorahidian include celularitate, concentrația de glucoză sau proteine, examenul bacteriologic, antigeni specifici (Criptococcus sau fungi), examen citologic (neoplasme), teste serologice pentru sifilis sau tuberculoză.<sup>26</sup>

### **BIBLIOGRAFIE**

1. Arbo M, Fine M, Hanusa B, et al. Fever of nosocomial origin: Etiology, risk factors, and outcomes. *Am J Med* 1993; 95:505-12
2. Filice G, Wiler M, Hughes R, et al. Nosocomial febrile illnesses in-patients on an internal medicine service. *Arch Intern Med* 1989; 149:319-24.
3. McGowan J, Rose R, Jacobs N, et al. Fever in hospitalized patients. *Am J Med* 1987; 82:580-6.
4. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett J, et al. Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. *Crit Care Med* 1998; 26:392-408.
5. Erickson RS, Kirklin SK. Comparison of ear-based, bladder, oral,

- and axillary methods for core temperature measurement. *Crit Care Med* 1993; 21:1528-34.
6. Marik PE. Fever in the ICU *Chest* 2000; 117:855-69.
7. Schmitz T, Bair N, Falk M, et al. A comparison of five methods of temperature measurement in febrile intensive care patients. *Am J Crit Care* 1995; 4:286-92.
8. Milewski A, Ferguson KL, Terndrup TE. Comparison of pulmonary artery, rectal, and tympanic membrane temperatures in adult intensive care unit patients. *Clin Pediatr* 1991; 30(4 suppl):13-6.
9. Nierman D. Core temperature measurement in the intensive care unit. *Crit Care Medicine* 1991; 19:818-823.
10. Mermel LA, Parenteau S, Tow SM. The risk of midline catheterization in hospitalized patients. A prospective study. *Ann Intern Med* 1995; 123:841-4.
11. Mermel LA, Maki DG. Infectious complications of Swan-Ganz pulmonary artery catheters. Pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1020-36.
12. Mermel LA. Bacteriology, safety and prevention of infection associated with continuous intravenous infusions. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7 Suppl 1:S45-S51.
13. Calandra T, Cohen J, et al. The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2005; 33:1538-48.
14. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51:1-29.
15. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:116-23.
16. Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196-200.
17. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patients outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1998; 113:412-20.
18. Wilcox MH, Smyth ET. Incidence and impact of *Clostridium difficile* infection in the UK, 1993-1996. *J Hosp Infect* 1998; 39:181-7.
19. Brazier JS. The epidemiology and typing of *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl C):47-57.
20. Lai KK, Melvin ZS, Menard MJ, et al. *Clostridium difficile* associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:628-32.
21. Paradisi F, Corti G, Mangani V. Urosepsis in the critical care unit. *Crit Care Clin* 1998; 114:165-80.
22. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:609-619.
23. Holzapfel L, Chastang C, Demingon G, et al. Randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:695-701.
24. Cheadle WG. Current perspectives on antibiotic use in the treatment of surgical infections. *Am J Surg* 1992; 164 (Suppl):44S-47S.
25. File TM, Tan JS. Treatment of skin and soft-tissue infections. *Am J Surg* 1995; 169(Suppl): 27S-35S.
26. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis JC, et al. Neurologic complications of critical medical illness. *Crit Care Med* 1993; 21:98-103.