

Indicaciones de Uso y Modificación de Antibióticos en Paciente Graves

Artículo Original

Alfonso García-Luna¹, Víctor Hugo Nez-Esquivel², René Villaseñor-Díaz³ y Luis Gerardo Domínguez-Carrillo⁴

¹ Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles León. León, Guanajuato. México

² Intensivista adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles León

³ Cardiólogo, adscrito a la Unidad de cuidados Intensivos del Hospital Ángeles León

⁴ Especialista en Medicina de Rehabilitación. Profesor de la Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato. México

Fecha de recepción del manuscrito: 27/Agosto/2022

Fecha de aceptación del manuscrito: 02/Mayo/2021

Fecha de publicación: 11/Mayo/2021

DOI: 10.5281/zenodo.4749349

Resumen—Antecedentes. La Unidad de cuidados intensivos (UCI) es de especial importancia por el tipo de pacientes y los tratamientos, específicamente con el uso de antibióticos. **Objetivo.** cuantificar uso y modificación de antibióticos en UCI. **Pacientes y Métodos.** En estudio observacional, se seleccionaron 32 pacientes con los criterios de inclusión: a) >de 6 días en UCI, b) recibiendo antimicrobiano parenteral, c) probabilidad de muerte >al 40% en APACHE I durante el periodo octubre diciembre del 2019. Cuantificando los antimicrobianos empíricos; cultivos microbiológicos y antibióticos microbiológicos, en ambas etapas. **Resultados.** Se cuantificaron 187 usos de antibióticos; 73 (39%) empíricos con X de 2.5 antibióticos/paciente y duración de 1 a 3 días en 80% de los casos. Al grupo bacteriológico correspondieron 114 (61%) usos de antibióticos; con X de 4 antibióticos/paciente, y duración de 1 a 32 días; los cultivos correspondieron a 20 diferentes bacterias, encontrando en 25% *Pseudomonas aeruginosa*; en 18.75% *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* respectivamente y 15.6% a *Staphylococcus aureus*. Los antibióticos empíricos más utilizados: carbapenémicos, cefalosporinas y quinolonas en 40.6% de c/u respectivamente. De los antibióticos “microbiológicos”, los carbapenémicos en 87.5% de los casos; las quinolonas, betalactámicos y aminoglucósidos en 43.7% c/u respectivamente. Los días de estancia sumaron 732 días, con X de 22 días paciente. **Conclusiones.** los antimicrobianos empíricos se modificaron en 40% de los casos, con X de 2 días de uso; los microbiológicos que se utilizaron con una media de 7 días. Cinco de los seis patógenos resistentes a múltiples antimicrobianos más frecuentes se encontraron en UCI. **Rev Med Clin 2021;5(2):e11052105022**

Palabras clave—antibióticos empíricos, antibióticos microbiológicos.

Abstract—Antibiotics: Indications and Modifications in Seriously ill Patients

Introduction: ICU is especially important for the type of patients and treatments, specifically with the use of antibiotics. **Objective.** To quantify the use and modification of antibiotics in ICU. **Patients and Methods.:** In a prospective observational study, 32 patients were selected with the inclusion criteria: a) >6 days in ICU, b) receiving parenteral antimicrobial, c) probability of death >40% by APACHE IV during october-december of 2019. Quantifying the empirical antimicrobial, microbiological cultures and microbiological antibiotics in both stages. **Results.** 187 uses antibiotics were quantified; 73 (39%) 2.5 X empirical antibiotic / patient and duration of 1 to 3 days in 80% of cases. Bacteriological group accounted for 114 (61%) use of antibiotics; X 4 with antibiotics / patient and duration of 1 and 32 days; crops corresponded to 20 different bacteria, found in 25% *Pseudomonas aeruginosa*; 18.75% *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* respectively, and 15.6% *Staphylococcus aureus*. Empirical antibiotic commonly used: carbapenemes, cephalosporin and quinolones in 40.6% respectively. Of "microbiological." antibiotics, carbapenemes in 87.5% of cases; quinolones, beta-lactams and aminoglycosides in 43.7% respectively. 732 days of stay joined with X of 22 days /patient . **Conclusion.** Empirical antimicrobial modified in 40% of cases, with X 1 to 3 days of use, unlike that used microbiological averaging 7 days. Five of the six pathogens resistant to multiple antimicrobial agents frequently found in ICU. **Rev Med Clin 2021;5(2):e11052105022**

Keywords—empirical antibiotics, microbiological antibiotics.

INTRODUCCIÓN

En nivel hospitalario, resulta de especial importancia la unidad de cuidados intensivos (UCI), por el tipo de pacientes y los tratamientos llevado a cabo en dicha área, específicamente con el uso de antibióticos, ya que un manejo inadecuado, implica el incremento en frecuencia de los microorganismos multirresistentes, con las consecuencias de infecciones nosocomiales y mayor mortalidad y morbilidad; incrementándose de manera importante el gasto farmacéutico y hospitalario.¹ La prescripción temprana de un tratamiento antimicrobiano adecuado, repercute en la sobrevida del paciente con sepsis, al igual que en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica. El inicio de tratamiento antimicrobiano denominado “empírico” constituye una estrategia de eficacia probada en infecciones graves en UCI, la cual debe sustentarse en las características epidemiológicas locales de resistencia bacteriana;² a su vez, los planes de profilaxis antibacteriana, las estrategias de de-escalamiento y rotación de antimicrobianos empíricos y, la duración razonada de los tratamientos, demuestran que se puede reducir el impacto negativo del uso empírico de antimicrobianos de amplio espectro.

PATIENTS AND METHODS

Mediante estudio observacional y prospectivo, se seleccionaron aquellos pacientes independientemente de: edad, género y diagnóstico clínico ingresados en la UCI con tipos de prioridad I, II o III según la Norma Oficial Mexicana (NOM-025-SSA3-20134) durante el periodo octubre-diciembre del 2019, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: a) haber permanecido >de 6 días en UCI, b) que recibieran tratamiento parenteral de antimicrobianos c) con probabilidad de morir >al 40% en escala APACHE IV. De los datos de las fichas clínicas de cada paciente se obtuvo: el o los antibióticos utilizados de manera inicial (denominándose “empíricos”); posteriormente y de acuerdo con los cultivos microbiológicos efectuados, se observaron las modificaciones de los antibióticos utilizados (denominándose “microbiológicos”); se cuantificó el número y tipo de antibióticos en ambas etapas, los días de administración, los microorganismos encontrados en los cultivos efectuados, así como los días de estancia en la UCI.

RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio 32 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión; en total se cuantificaron 187 usos de antibióticos, de los cuales 73 (39%) correspondieron al grupo denominado empírico, con promedio de 2.5 antibióticos/paciente y recorrido de 0 a 9 antibióticos usados inicialmente; el número de días en que se emplearon estos antimicrobianos varió de 1 a 3 días/antibiótico/paciente en 80% de los casos; modificándolos en 13 casos (40%) y permaneciendo en 60% de los pacientes el o los antibióticos utilizados de inicio, por corresponder al o los indicados

de acuerdo a resultados de cultivo, pasando a denominarse microbiológicos. A este último grupo correspondieron 114 (61%) usos de antibióticos; con un promedio de 4 antibióticos/paciente y recorrido de 1 a 10 diferentes fármacos antimicrobianos; el número de días que se emplearon los antibióticos microbiológicos varió de 1 a 32 días con una media de 7 días/antibiótico/paciente; los microorganismos cultivados correspondieron a 20 diferentes agentes etiológicos, de las cuales en 25% de los casos (n=8) se encontró *Pseudomonas aeruginosa*; 18.75% (n=6) correspondieron respectivamente a *Escherichia coli* y 6 con *Klebsiella pneumoniae*; en 15.6% de los casos (n=5) *Staphylococcus aureus*; en 43.75% de los casos (n=14) se presentaron diferentes gérmenes menos frecuentes, correspondiendo 1 solo caso por bacteria cultivada; en 15.6% de los casos (n=5) los cultivos se encontraron sin desarrollo bacteriano, (Tabla 1). En relación a los tres antibióticos utilizados más frecuentemente como “empíricos”, los carbapenémicos, las cefalosporinas y las quinolonas se prescribieron en 40.6% de los casos (n=13) cada uno respectivamente; los antifúngicos usados en etapa inicial se utilizaron en 34.3% de los pacientes (n=11). Con respecto a los antibióticos “microbiológicos”, los carbapenémicos se utilizaron en 87.5% de los casos (n=28); las quinolonas, los betalactámicos y los aminoglucósidos fueron prescritos en 43.7% (n=13) respectivamente, mientras que los antifúngicos en esta etapa, fueron utilizados en el 56.2% de los pacientes (n=18). Los días de estancia en UCI de los 32 pacientes sumaron en total 732 días, con promedio de 22 días paciente y recorrido de 6 a 84 días.

Nº	Agentes Etiológicos	Pacientes	%
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	25
2	<i>Escherichia coli</i>	6	18.7
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	18.7
4	<i>Staphylococcus aureus</i>	5	15.6
5	Sin Desarrollo	5	15.6
6	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8	25
7	<i>Enterococcus faecalis</i>	8	25
8	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	8	25
9	<i>Burkholderia cepacia</i>	8	25
10	<i>Candida albicans</i>	8	25
11	<i>Candida krusei</i>	8	25
12	<i>Citrobacter freundii</i>	8	25
13	<i>Enterobacter aerogenes</i>	8	25

TABLA 1: RESULTADOS DE CULTIVOS POR ORDEN DE FRECUENCIA EN PACIENTES DE UCI.

DISCUSIÓN

Con el fin de optimizar el uso de antibióticos en los pacientes hospitalizados en UCI, se han propuesto diversas estrategias. Como son: a) la desescalada terapéutica, b) el ciclado de antibiótico, c) el tratamiento anticipado y d) utilización de parámetros pK/pD para ajustar la dosificación.³

La desescalada terapéutica propuesta por Kollef⁴ se refiere a la administración inicial de un amplio tratamiento empírico con la intención de cubrir los patógenos más frecuentemente relacionados con la infección por tratar, incluidos los patógenos multirresistentes, seguido de un ajuste rápido del tratamiento antibiótico⁵ una vez conocido el agente etiológico; habitualmente la modificación o ajuste de antimicrobianos se realiza en los tres primeros días de instauración del tratamiento antibiótico inicial.

El ciclado de antibióticos⁶ consiste en la sustitución periódica de una clase de antibiótico por otra clase o, la combinación de antibióticos que presentan un espectro de actividad similar, pero que no comparten el mismo mecanismo de resistencia. Durante cada ciclo se utilizan solamente los antibióticos correspondientes a ese ciclo; con la finalidad de disminuir la aparición de resistencias, preservando su actividad para volver a utilizarlo en un ciclo posterior.

El tratamiento anticipado,⁷ es la administración de antimicrobianos en determinados pacientes antes de que aparezcan los signos clínicos de infección. Su aplicación se basa en la identificación de pacientes con riesgo de infecciones asociadas a alta mortalidad, como son las candidemias.

La utilización de los parámetros pK/pD, consistentes en la determinación de niveles plasmáticos de aquellos antibióticos con margen terapéutico estrecho, estableciendo la relación entre las concentraciones plasmáticas de los antibióticos y la concentración mínima inhibitoria (CMI) de las bacterias.⁸

Siendo la UCI un lugar donde se localizan pacientes con problemas médicos complejos que requieren habitualmente, el uso de antibióticos de amplio espectro; la valoración clínica y el monitoreo continuo, proporcionan datos que auxilian al médico en la toma de decisiones del uso de antibióticos; uno de estos datos es la fiebre,⁹ la cual debe considerarse significativa cuando es >de 38.3°C, recordando que un umbral menor debe ser utilizado en pacientes inmunocomprometidos y ancianos. Por otra parte debe recordarse que la fiebre¹⁰ es un signo de inflamación, no de infección, por lo que deben descartarse causas de fiebre como son: fiebre post-operatoria, ya que entre 15 y 40% de los pacientes pueden presentarla sin que exista infección, al igual que en procedimientos como hemodiálisis, broncoscopia, transfusiones, tirotoxicosis, crisis suprarrenal, infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular, tromboembolismo venoso, también la fiebre puede manifestarse con uso de fármacos como cefalosporinas, penicilinas, anfotericina B y difenilidantoina. Por otra parte la fiebre en UCI es un dato frecuente relacionado con sinusitis, bacteriemia relacionada con catéter, neumonía asociada al ventilador e infección del tracto urinario asociada a sondas, así como infección de heridas quirúrgicas o traumáticas.

En los pacientes críticos, la fuente de infección puede no ser evidente en el momento del ingreso en la UCI, pero ante datos clínicos o sospecha,¹¹ los antibióticos empíricos deben iniciarse por vía intravenosa dentro de la primera hora del reconocimiento de la sepsis grave y del shock séptico, ya que

cada hora de retraso en su aplicación disminuye la supervivencia en 7,6%. Así, al ingreso del paciente a UCI¹² debe valorarse la cobertura empírica para *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, siendo necesario el uso de vancomicina en: a) Pacientes con catéteres vasculares permanentes; b) Paciente que ha recibido profilaxis con quinolona; c) Si la institución cuenta con una alta incidencia de infecciones SARM; y d) Si existe una alta prevalencia de SARM aislados en la comunidad.

Por otra parte la cobertura con fármacos antifúngicos¹³ empíricos están indicadas en: a) Paciente séptico, con neutropenia durante cinco días o más; b) Paciente con catéter venoso central por tiempo prolongado y, c) Si el paciente ha sido hospitalizado en una unidad de cuidados intensivos y ha recibido antibióticos de amplio espectro por período prolongado; siendo la anfotericina B la terapia empírica indicada en: pacientes neutropénicos con fiebre persistente; y el fluconazol en la candidiasis de los pacientes que están hemodinámicamente estables y no inmunocomprometidos; las equinocandinas son de elección para la candidiasis invasiva.

La combinación de antibióticos se elige generalmente para sepsis neutropénica y/o en pacientes con sospecha de infecciones por *Pseudomona*; las combinaciones habituales son ceftazidima o piperacilina tazobactam VS meropenem con un aminoglucósido. La terapia combinada con dos fármacos activos contra *Pseudomonas*¹⁴ está indicada en: a) Fiebre y neutropenia; b) Sepsis grave y shock séptico y, c) Infecciones graves como neumonía, endocarditis y meningitis. En estos casos, todos los pacientes deben recibir la dosis inicial de carga completa de cada antibiótico independientemente de la función renal, posteriormente, las dosis subsiguientes pueden ser modificadas.

En los casos de neumonía asociada a ventilador,¹⁵ se llega al diagnóstico en base a: la radiografía de tórax aunado a fiebre, leucocitosis y secreciones traqueales purulentas, clasificándola como: temprana, si la infección se inició dentro de los cinco días después admisión hospitalaria; tardía, si la infección comenzó >cinco días después del ingreso; siendo la terapia empírica con un solo agente antimicrobiano para los casos tempranos con ceftriaxona, quinolona, ampicilina + sulbactam o ertapenem.

La terapia de combinación se recomienda para los casos tardíos,¹⁶ si se sospecha que es debida a una bacteria multirresistente, siendo los fármacos utilizados: (ceftazidima / cefepima); imipenem/meropenem); (Piperacilina-tazobactam + un aminoglucósido) y (fluoroquinolonas + vancomicina / linezolid), siendo la duración óptima de manejo de 8 días, a esto puede agregarse el uso de antimicrobianos inhalatorios,¹⁷ con lo que se logra disminuir la resistencia bacteriana.

En el caso de infecciones relacionadas con catéteres,¹⁸ el diagnóstico depende de resultados del cultivo de la punta del catéter y del hemocultivo; el catéter debe ser retirado en caso de sepsis, tromboflebitis supurada, en endocarditis e infecciones por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*,

hongos y micobacteria. En las infecciones relacionadas con catéter que continúan a pesar de tratamiento antimicrobiano por 72 horas, debe utilizarse la combinación de cefalosporina de cuarta generación /carbapenem + vancomicina; debiendo añadirse un aminoglucósido si se trata de *Pseudomona*; la duración del tratamiento depende del patógeno, los casos complicados requieren al menos 28 días de tratamiento con antibióticos.

En las infecciones asociadas a sondas urinarias con cultivos con bacteriuria con más de 10^3 unidades formadoras de colonias/ml, asociadas a síntomas infecciosos del tracto urinario, debe recordarse que estas infecciones son frecuentemente poli microbianas por gérmenes resistentes a múltiples fármacos, requiriendo los resultados del urocultivo para normar el tratamiento;¹⁹ debiendo inicialmente: reemplazar la sonda si ésta tiene un máximo de dos semanas y si su uso no puede ser interrumpido; en rápida resolución, la duración del tratamiento es de 7 días y, de 10 a 14 días en aquellos pacientes con respuesta retrasada, independientemente de la permanencia o no de sonda urinaria.

Los patógenos resistentes a múltiples antimicrobianos son una amenaza real y constante en el medio ambiente de las UCI, los seis patógenos más comunes se recuerdan con la mnemotecnica "ESKAPE", correspondiendo a: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Acinetobacter*, *Pseudomona aeruginosa* y las especies de *Enterobacter*.

Actualmente la medición de procalcitonina²⁰ como biomarcador de sepsis es considerado el mejor estudiado para guiar la duración del tratamiento con antibióticos en ambiente hospitalario, pues sus mediciones dentro de las primeras 72 horas de inicio de sepsis está relacionada con la idoneidad de la terapia antibiótica empírica al igual que con la supervivencia del paciente, algunos estudios han demostrado que las mediciones de procalcitonina pueden reducir la duración de antibioticoterapia en 25 a 65% de los pacientes hospitalizados, siendo aún más importante en los pacientes gravemente enfermos con sepsis.

Algunos antibióticos como los lactámicos,²¹ las quinolonas y la vancomicina ejercen su actividad en función de mantenerlos por encima de la concentración mínima inhibitoria, por lo que la estrategia de administrar estos fármacos en infusión de manera continua parece ser más adecuado que administrarlos en bolo, no obstante ser este último punto motivo de discusión; a diferencia de los aminoglucósidos que ejercen su acción dependiendo de sus niveles máximos alcanzados en plasma, por lo que aplicar en bolo toda la dosis diaria es lo correcto.²²

Especialmente en las UCI, existen muchos factores que se ven involucrados en la farmacodinamia y la farmacocinética²³ de los antibióticos utilizados, entre ellos se encuentran: los líquidos utilizados, los cambios en peso corporal, la hipalbuminemia, el edema, los valores de hematocrito, etc., los cuales implican cambios en la vida media del fármaco, en su

volumen de distribución, en su eliminación. Así, la sepsis incrementa la permeabilidad capilar con secuestro de líquidos en el tercer espacio, la disfunción orgánica múltiple origina disminución de la depuración de los antimicrobianos,²⁴ por lo que, teniendo en cuenta todos estos factores, resulta necesario conocer las concentraciones plasmáticas del antibiótico utilizado siempre que sea posible.

CONCLUSIÓN

El uso de antibióticos en pacientes críticos requieren monitoreo constante del paciente para modificar las estrategias de tratamiento y optimizar su efectividad, no obstante que existen una serie de normas en su aplicación, es la valoración clínica de cada paciente la que debe normar la pauta en la aplicación inicial de antimicrobianos, y su desescalada terapéutica es guiada por los resultados de cultivo microbiológico y factores específicos de cada UCI.

REFERENCIAS

- [1] Luyt CH, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Critical Care* 2014, 18:480-492. doi.org/10.1186/s13054-014-0480-6
- [2] Laxminarayan R, Duse A, Watal C, Zaidi AK, et al. Antibiotic resistance - the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013, 13:1057-1098. doi: 10.1016 / S1473-3099 (13) 70318-9.
- [3] Bloos F, Thomas-Ruddel D, Ruddel H, Engel C, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 2014, 18:R42. doi: 10.1186 / cc13755.
- [4] Kollef MH. Providing appropriate antimicrobial therapy in the intensive care unit: surveillance vs de-escalation. *Crit Care Med* 2006;34:903-905. doi: 10.1097 / 01.CCM.0000202128.30405.60.
- [5] Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomao R: De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD007934. doi: 10.1002/14651858.CD007934
- [6] Leuthner KD, Doern GV: Antimicrobial stewardship programs. *J Clin Microbiol* 2013, 51:3916-3920. doi: 10.1128 / JCM.01751-13
- [7] Yahav D, Leibovici L, Goldberg E, Bishara J, Paul M: Time to first antibiotic dose for patients hospitalised with community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2013, 41:410-413. doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.01.008
- [8] Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014, 14:498-509. doi: 10.1016 / S1473-3099 (14) 70036-2.
- [9] Fry DE. Fever in the ICU. *The ICU Book* 2008; 39:716-719.
- [10] Gooch M, Cook PP: Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. *Crit Care Med* 2013, 41:2099-2107. doi: 10.1097 / CCM.0b013e31828e9863.

- [11] Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, Singer BD, et al. Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 184:680-686. doi: 10.1164 / rccm.201101-0037OC.
- [12] Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, Metzger R, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012, 12:774-780. doi: 10.1016 / S1473-3099 (12) 70151-2.
- [13] Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, et al. Esc-mid* guideline for the diagnosis and management of candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012, 18:19-37. doi: 10.1111 / 1469-0691.12039.
- [14] Pena C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: a post hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013, 57:208-216. doi.org/10.1093/cid/cit223
- [15] Luyt CE, Aubry A, Lu Q, Micaelo M, Brechot N, Brossier F, et al. Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014, 58:1372-1380. doi: 10.1128 / AAC.02109-13
- [16] Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013, 144:1759-1767. doi: 10.1378 / cofre.13-0076.
- [17] Palmer LB, Smaldone GC: Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189:1225-1233. doi: 10.1164 / rccm.201312-2161OC.
- [18] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2013, 41:580-637. doi: 10.1097 / CCM.0b013e31827e83af.
- [19] Arnold HM, Hollands JM, Skrupky LP, Smith JR, Juang PH, Hampton NB, et al. Prolonged infusion antibiotics for suspected gram-negative infections in the ICU: a before-after study. *Ann Pharmacother* 2013, 47:170-180. doi: 10.1345 / aph.1R523.
- [20] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013, 13:426-435. doi: 10.1016 / S1473-3099 (12) 70323-7.
- [21] Cotta MO, Roberts JA, Tabah A, Lipman J, et al. Antimicrobial stewardship of beta-lactams in intensive care units. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014, 12:581-595. doi.org/10.1586/14787210.2014.902308
- [22] Teo J, Liew Y, Lee W, Kwa AL: Prolonged infusion versus intermittent boluses of beta-lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014, 43:403-411. doi: 10.1016 / j.ijantimicag.2014.01.027
- [23] Lodise TP, Drusano GL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics: optimal antimicrobial therapy in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2011, 27:1-18. doi: 10.1016 / j.ccc.2010.11.003.
- [24] Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Crit Care Med* 2014, 42:520-527. doi: 10.1097 / CCM.0000000000000029.