

DE-ESCALAR: una estrategia terapéutica en la Unidad de Cuidado Intensivo

Francisco Molina⁽¹⁾; Abraham Alí⁽²⁾; Nelly Beltrán⁽³⁾; Rubén Camargo⁽⁴⁾; Luis Castro⁽⁵⁾; Nelson Fonseca⁽⁶⁾; Bladimir Gil⁽⁷⁾; Ubier Gómez⁽⁸⁾; Mario Mercado⁽⁹⁾; Marco Solarte⁽¹⁰⁾; José Oñate⁽¹¹⁾; Johana Osorio⁽¹²⁾; Oscar Pinillos⁽¹³⁾; Zulma Urbina⁽¹⁴⁾; Sandra Valderrama⁽¹⁵⁾; Ana Villarreal⁽¹⁶⁾

Resumen

La de-escalación es una de las intervenciones enfocadas a la mejor utilización de los antimicrobianos: antimicrobial stewardship. Se refiere al compromiso de suspender el tratamiento antimicrobiano, si no existe una infección o de estrechar el espectro de cobertura antimicrobiana según la respuesta clínica y los resultados de los cultivos. Las tasas de de-escalación son tan bajas hasta de un 10%, por el temor a de-escalar en los pacientes con infecciones severas que presentan mejoría con el tratamiento inicial. La mayoría de los estudios fueron realizados en neumonía asociada al ventilador y en sepsis severa. La terapia de de-escalación no afecta la mortalidad, reduce directamente los costos de la atención en salud y disminuye la recurrencia de las infecciones y la resistencia microbiana. En este consenso, discutimos las diferentes causas por las que en la práctica clínica no se reduce el espectro antibiótico y enfatizamos que la toma de decisión de de-escalar sea analizada diariamente y no sólo en el momento de reporte del cultivo. Se debe establecer una estrategia de de-escalación por intermedio de un protocolo; para su implementación son necesarias tres cosas: la confirmación microbiológica, una terapia antibiótica empírica adecuada basada en la epidemiología local y asegurarse que el paciente se encuentre infectado. Finalmente el grupo de expertos, recomienda un protocolo para la toma de decisión de de-escalar, en el subgrupo de pacientes quienes presentan mejoría.

PALABRAS CLAVE: de-Escalar, antimicrobianos, infecciones, tratamiento

DE-ESCALATION: a therapeutic strategy in the Intensive Care Unit

Abstract

De-escalation is one of the interventions aimed at improving the use of antimicrobials (antimicrobial stewardship). De-escalation implies suspending antimicrobial treatment if there is no infection, or restricting the spectrum of antimicrobial coverage according to clinical response and bacterial cultures. The rates of de-escalation are very low (as low as 10%) due to fear of de-escalating patients with severe infections who improve with initial treatment. Most studies have been carried out in ventilator-associated pneumonia and severe sepsis. De-escalation therapy does not affect mortality, but it does directly reduce healthcare costs, as well as the rates of infection recurrence and bacterial resistance. In this consensus, we discuss the different causes due to which the antimicrobial spectrum is not reduced in clinical practice. We lay emphasis on the fact that the decision to de-escalate has to be

⁽¹⁾ Clínica Universitaria Bolivariana, Clínica SOMA, Hospital Manuel Uribe Ángel, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

⁽²⁾ Fundación Cardioinfantil, Fundación Neumológica, Universidad del Rosario, Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia.

⁽³⁾ Hospital Universidad del Norte, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

⁽⁴⁾ Clínica General del Norte, Universidad San Martín, Barranquilla, Colombia.

⁽⁵⁾ Centro Médico Imbanaco, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

⁽⁶⁾ Clínica Comfenalco, Universidad Pontificia Bolivariana, Universidad CES, Medellín, Colombia.

⁽⁷⁾ Clínica Las Américas, Clínica Medellín, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

⁽⁸⁾ Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁽⁹⁾ Fundación Clínica Abood Shaio, Hospital Santa Clara, Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia.

⁽¹⁰⁾ Hospital Universitario Departamental de Nariño, Universidad San Martín, Universidad de Nariño, Pasto, Colombia.

⁽¹¹⁾ Centro Médico Imbanaco, Universidad del Valle y Universidad Libre, Cali, Colombia.

⁽¹²⁾ Hospital Universitario de Neiva, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia.

⁽¹³⁾ Clínica Universitaria Rafael Uribe Uribe, Clínica Palma Real, Universidad Libre, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia.

⁽¹⁴⁾ Hospital Universitario Erasmo Meoz, Clínica Saludcoop La Salle, Cúcuta, Colombia.

⁽¹⁵⁾ Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

⁽¹⁶⁾ Hospital San Pedro, Pasto, Colombia.

Correspondencia:
francisco.molina@upb.edu.co

Recibido: 23/02/2012.
Aceptado: 01/08/2012.

analyzed on a daily basis, and not only when the results of cultures are available. Any de-escalation strategy has to be established by means of a protocol; three conditions are necessary for its implementation: microbiological confirmation, an adequate empirical antibiotic therapy based on local epidemiology, and certainty that the patient is infected. Finally, the group of experts recommends a protocol for making the decision to de-escalate in the subgroup of patients with clinical improvement.

KEYWORDS: De-escalation therapy, antimicrobials, infections, treatment.

Una revisión sistemática de 24 estudios que analizó las diferentes intervenciones de los programas enfocados a la mejor utilización de los antimicrobianos en la unidad de cuidados intensivos: "antimicrobial stewardship", encontró que estas estrategias, entre ellas la de-escalación, logran disminuir la resistencia a los antibióticos, así como reducir los eventos adversos, los costos de la atención y la utilización de los antimicrobianos sin aumentar la mortalidad (1).

En las guías publicadas en 2007 para el desarrollo de programas institucionales de uso de antimicrobianos IDSA-SHEA, se estableció, con grado de recomendación A, que hacer de-escalación de la terapia antimicrobiana empírica con base en los resultados del cultivo, lleva a una disminución en la exposición de los antimicrobianos, y por lo tanto es una estrategia para lograr la disminución de la resistencia y de los costos (2).

Definición

Luego del inicio de un antibiótico empírico de amplio espectro, la de-escalación comprende cualesquiera de los siguientes tres escenarios: en primer lugar, existe el compromiso de suspender el tratamiento antimicrobiano si no hay una infección; en segundo lugar, limitar o estrechar el espectro de cobertura antimicrobiana según la respuesta clínica, los resultados de los cultivos y la susceptibilidad de los patógenos identificados; y en tercer plano, se acepta pasar de terapia combinada a monoterapia (3).

Hay tres puntos por aclarar:

1. En esta definición no se incluyen los aspectos relacionados con dosis, frecuencia y vía de administración.

2. La elección del tratamiento empírico se basa en la situación clínica del paciente, el foco infeccioso y la epidemiología local.

3. Esta definición aplica a todas las infecciones en el paciente crítico, pese a que la mayor evidencia se presenta en neumonía asociada al ventilador (4) y sepsis grave (5).

¿Qué tanto nos de-escalamos?

Las tasas de de-escalación van desde 10% en los estudios de práctica clínica a aproximadamente 70% en los ensayos específicamente diseñados, lo que sugiere que los conceptos médicos son en realidad una barrera principal (3). Existe la tendencia a continuar, a pesar de tener la oportunidad de de-escalar por antibiograma, el tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro particularmente en los pacientes con infecciones severas que presentan mejoría con el tratamiento inicial y, aún más preocupante, a continuar antibióticos sin encontrar evidencia de infección. En un estudio, Vincent y colaboradores (5), analizaron 216 episodios de sepsis grave durante un año; se realizó de-escalación en 43% de los casos y consideraron que sólo en 5% de éstos el médico no de-escaló teniendo la oportunidad de hacerlo. El estudio con más alta tasa de de-escalación corresponde a un grupo canadiense (6), que realizó un ensayo aleatorio para el análisis de las técnicas diagnósticas de NAV; su tasa de de-escalación fue alta (74%), debido a que 21% de los pacientes participantes no estaban infectados (se suspendieron los antibióticos) y por el conocimiento adecuado de su epidemiología local.

Las tasas más bajas de de-escalación se observan en el estudio de Rello y su equipo (7), de 6%, en 113 pacientes con NAV. Estos autores tuvieron

una tasa de elección inadecuada en el tratamiento antibiótico inicial en 25% de los casos y la tasa baja de de-escalación puede explicarse, al menos en parte, por el uso de monoterapia en 47% de los casos.

Beneficios

A continuación se discute el posible impacto de la terapia de de-escalación en cuanto a reducción de la mortalidad, la resistencia microbiana y los costos.

De-escalamiento y mortalidad

El efecto del de-escalamiento sobre la mortalidad aún es incierto. Es escasa la literatura que reporta mortalidad como desenlace primario. Sin embargo, en un estudio retrospectivo, en pacientes inmunocompetentes con bacteriemia, el grupo de de-escalados tuvo una mortalidad por todas las causas y la relacionada con infección de 1% y 0% respectivamente, en comparación con 5% y 3% en el grupo que no se de-escaló; a pesar de no ser una diferencia estadísticamente significativa, sí hubo una clara tendencia en la disminución de la incidencia del desenlace fatal (8). Datos similares se evidencian en un estudio prospectivo de pacientes con neumonía asociada al ventilador, en donde la tasa de mortalidad fue significativamente inferior, en 22% de los pacientes de-escalados comparados con 43% de los pacientes escalados y 24% de los pacientes a quienes no se les modificó el tratamiento antibiótico (9).

En un estudio observacional descriptivo efectuado por Heenen y colaboradores, se muestra que la mortalidad fue menor en quienes se realizó de-escalación, 16%, en comparación con 26% en el grupo que no hubo cambios, 60% en el grupo que se escaló en el tratamiento y 41% en un grupo mixto. Sin embargo, la terapia inicial fue adecuada en los casos de no de-escalación en 44% vs. 97% en el grupo en que sí la hubo (10)10.

Finalmente, un estudio retrospectivo en una UCI médico quirúrgica, donde se logró de-escalar en 45% de los casos, confirma que a pesar de no arrojar desenlaces robustos, la estrategia de de-

escalar parece ser segura, no hay aumento de la mortalidad y puede incluso reducir infecciones recurrentes (11). Con base en estas evidencias y otras indirectas (12, 13), se puede concluir que la terapia con de-escalación no afecta la mortalidad, y que dicha mortalidad está más relacionada con el tratamiento empírico elegido.

De-escalamiento y costos

Infortunadamente son pocos los estudios relacionados con la costo-efectividad de la estrategia de de-escalamiento. Es probable que la reducción en el uso de antimicrobianos y la consiguiente disminución de los días de estancia, produzcan una reducción directa en los costos de la atención; además, la disminución probable en la aparición de resistencia puede menguar los costos indirectos para todo el sistema de salud. Parece claro que la implementación de un programa de control riguroso en la administración de antibióticos, baja los costos en salud (14).

Un estudio prospectivo (15) sobre el uso de ciclos cortos de antibióticos en pacientes con infiltrados pulmonares según puntajes de riesgo (CPIS), mostró una reducción significativa en los costos de antimicrobianos: 6,484 dólares para el grupo experimental con CPIS < 6 al tercer día, comparado con 16,004 dólares en el grupo de tratamiento estándar ($p=0,003$). Un segundo estudio prospectivo, observacional (16) llevado a cabo en 244 pacientes críticos en UCI españolas, mostró cómo la duración y el costo de la estancia en dicha unidad fue mayor para los pacientes con diagnóstico microbiológico en quienes no se utilizó la estrategia de de-escalación ($p < 0,001$ y $p = 0,001$ respectivamente), con una disminución en el costo por episodio de infección ($p = 0,001$), sin que ocurriera igual con el costo total de hospitalización ($p = 0,35$).

De-escalamiento y resistencia microbiana

La terapia de de-escalación disminuye la recurrencia de las infecciones. Morel y colaboradores (17), en una UCI médico quirúrgica, en 133 infecciones, demostraron que la terapia de de-escalación disminuye la reinfección de 19% a 5% ($p = 0,01$).

De igual forma, en el estudio de Singh (15), la estrategia de de-escalación guiada por CPIS < 6 , redujo las sobreinfecciones de 35% a 15% ($p=0,017$).

La disminución en la duración de la exposición de antibióticos de amplio espectro, es una estrategia que parece llevar a disminuir la resistencia microbiana. Dellit y colegas (18), demostraron que realizar un protocolo de de-escalación, lleva a una reducción en los días de antibióticos por paciente (6,2 días vs. 5,3 5 días, $p=0,020$) y en la duración total del uso de antibióticos de amplio espectro.

La pregunta específica acerca de si el uso inicial de antibióticos de amplio espectro, en asociación con la terapia de de-escalación protege contra el desarrollo de resistencia microbiana, sólo ha sido contemplada en un estudio. Guy y colaboradores (12), demostraron que en 58 pacientes con neumonía nosocomial que recibieron inicialmente carbapenem y luego terapia de de-escalación, no hubo un incremento en la resistencia microbiana ni en la resistencia a los carbapenems en un período relativamente corto de seis meses.

El uso de ertapenem para el manejo de bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE (19), sin actividad frente a bacilos gramnegativos no fermentadores como *Pseudomonas* y *Acinetobacter*, en reemplazo de imipenem, meropenem o doripenem, logra disminuir la presión de selección de resistencia frente a estos organismos.

Goldstein y colaborador (20) describen cómo coincide la introducción de ertapenem en el formulario de la institución, con el aumento de la susceptibilidad de *P. aeruginosa* al imipenem. En un estudio donde la terapia de de-escalación constituyó uno de los componentes del programa de uso prudente de antibióticos, se observó disminución de la resistencia de *P. aeruginosa* a ciertos antimicrobianos, especialmente quinolonas, aunque sin mostrar significancia estadística (21). La aplicación adecuada de la farmacocinética y farmacodinamia, la administración temprana y adecuada de los antibióticos por epidemiología local, por periodos lo más corto posible, junto con una política clara de de-escalación, son estrategias que minimizan la aparición de resistencia.

Causas de no de-escalación

Los siguientes son los motivos para no reducir el espectro antibiótico:

- a. Empezar con un espectro reducido y ampliar el régimen de tratamiento sólo si es necesario. Consideramos que es una política que pone en riesgo la vida del paciente y que aumenta la tasa de falla por inadecuado cubrimiento de los microorganismos.
- b. Falta de toma de cultivos. El grupo de discusión recomienda tomar muestras para los estudios microbiológicos siempre que sea posible. Se adjunta el enlace donde se presentan las recomendaciones para la toma adecuada de cultivos: <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/ToDo%20IIH/Manual%20Toma%20Muestras.pdf>
- c. Resultados negativos de los cultivos. Consideramos que se puede retirar el tratamiento antibiótico si se encuentra una causa no infecciosa que explique la situación clínica, o de-escalar, con base en la epidemiología local, si existe seguridad de la presencia de infección y de su origen infeccioso, y si se observa una buena respuesta clínica y de laboratorio. Schlueter y colaboradores, demostraron que la práctica de de-escalación con cultivos negativos en neumonía asociada al cuidado de la salud, se relacionaba con disminución en la mortalidad, la estancia hospitalaria y los costos (22).
- d. Temor del médico a cambiar la condición clínica favorable. Creemos que la práctica es segura y existe evidencia de que no aumenta la mortalidad.
- e. Imposibilidad de reducir el número de antibióticos; ocurre por ejemplo en bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*.
- f. Imposibilidad de reducir el espectro antibiótico. En ciertos casos puede estar justificado, como en infecciones graves por patógenos multirresistentes como: *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC y *Acinetobacter spp*, entre otros. La de-escalación en neumonía asociada a la ventilación mecánica puede ser tan baja como de 2,7% en la presencia de bacilos gramnegativos

no fermentadores, y 12,5% en el manejo de neumonía de inicio tardío, por la presencia de gérmenes multirresistentes (23).

- g. Colonización por gérmenes multirresistentes. Consideramos que se debe de-escalar con base en los cultivos del foco infeccioso y no por los resultados obtenidos de los sitios de colonización.

Cuándo de-escalar

Clásicamente la decisión se toma en el momento de contar con los resultados de los cultivos y sus respectivos antibiogramas, usualmente a las 48-72 horas. Sin embargo, recomendamos que esta decisión se analice a diario, mientras el paciente esté recibiendo antibióticos de amplio espectro, en caso de que por alguno de los motivos mencionados anteriormente en el momento de llegada de los cultivos, el médico tratante no redujo el espectro antibiótico.

Necesidad de un protocolo

Para establecer una estrategia de de-escalación es necesario un protocolo. A fin de facilitar su implementación se requieren tres elementos. La primera es la confirmación microbiológica, que es un punto fundamental en la decisión de de-escalar, para lo cual se resalta la gran importancia de tomar muestras antes del inicio de cualquier tratamiento con antibióticos (24). En los casos en los que no hay confirmación microbiológica o que las pruebas de susceptibilidad no están disponibles, los médicos somos reacios a de-escalar, como lo demuestran estudios en pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica (23) o sepsis grave (25). Segundo, la de-escalación es más factible y probable si se asocia con una terapia antibiótica empírica adecuada, basada en la epidemiología local; en el estudio de Morel y colaboradores (17), la terapia de de-escalación se asoció con una reducción significativa de infección recurrente (19% vs. 5% $p = 0,01$) y la terapia empírica adecuada con mayor probabilidad de de-escalar (OR 5,25; IC: 95%: 1-27,4). El término "apropiado" se refiere a una administración acorde con la susceptibilidad in vitro; el término "adecuado" alude a la oportunidad en el tiempo

y a que el antibiótico tenga buena penetración al sitio de infección, y el término "óptimo" a que cumpla con las estrategias de dosificación según la farmacocinética y la farmacodinámica (26).

Un tercer aspecto importante en la toma de decisión, es asegurarse de que el paciente esté infectado, de lo contrario se deben suspender los antibióticos. La evaluación clínica diaria de los pacientes, con el acompañamiento en la medición de biomarcadores inflamatorios, tales como proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), y los puntajes clínicos de infección, tales como puntuación de la infección pulmonar (CPIS), entre otros, lleva a la decisión de determinar si un paciente se encuentra o no infectado y si hay respuesta o no al tratamiento. El estudio de Singh y colaboradores (15), demostró que si la sospecha clínica de NAV es baja (como se refleja por un puntaje de CPIS modificado < 6 , es seguro dejar la terapia en el tercer día, a menos que los hallazgos clínicos empeoren, como se refleja en un aumento de la puntuación CPIS > 6 . Pova y colaboradores (27), midieron la PCR diariamente durante el tratamiento de la NAV y observaron que si el valor de la PCR era superior al 60% de su valor inicial en el cuarto día, el pronóstico era pobre, y los pacientes que recibieron terapia apropiada tenían una caída en la PCR, mientras que en los que recibieron tratamiento inapropiado ésta no bajó. Nobre y su equipo (28), evaluaron el impacto de suspender los antibióticos

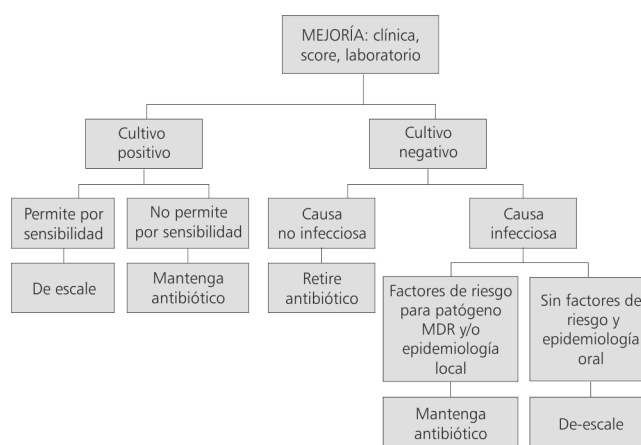


FIGURA 1. Algoritmo para la toma de decisión de de-escalación de la terapia empírica inicial.

con base en un protocolo que incluía la evolución en los días 3 y 5 de la procalcitonina (PCT) en 39 pacientes, comparándolos con 40 pacientes con tratamiento estándar. En ese estudio, hubo de-escalación en 81% de los casos del grupo con PCT. Con la implementación de este protocolo, hubo una disminución de la duración de la terapia antibiótica, como lo demostró posteriormente el estudio PRORATA (29), en donde se trataron 307 pacientes con un protocolo con PCT para una mezcla de infecciones en la UCI, mientras que 314 pacientes se manejaron por datos clínicos. El uso de PCT condujo a una reducción en la duración de la terapia por una media de 2,7 días.

Con base en todas las consideraciones anteriores, los autores del presente documento recomiendan el siguiente protocolo (Figura 1) para la toma de decisión de de-escalar, específicamente en el subgrupo de pacientes que presentan mejoría clínica y de la laboratorio o ambas. Se ha demostrado que proporcionar una ayuda apropiada a los clínicos en la toma de decisiones, particularmente a cargo del especialista en enfermedades infecciosas, tiene un impacto positivo en la medida de de-escalar (30).

Bibliografía

1. Kaki R, Elligsen M, Walke S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1223-1230.
2. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 59-77.
3. Masterton R. Antibiotic de-escalation. *Crit Care Clin* 2011; 27: 149-162.
4. Niederman M, Soulountsi V. De-escalation therapy: is it valuable for the management of ventilator-associated pneumonia? *Clin Chest Med* 2011; 32: 517-534.
5. Heenen S, Jacobs F, Vincent JL. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: Why do we not de-escalate more often? *Crit Care Med* 2012; 40: 1404-1409.
6. Canadian Critical Care Trials Group: A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2619-2630.
7. 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.
8. Shime N, Satake S, Fujita N. De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. *Infection* 2011; 39: 319-325.
9. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 129: 1210-8.
10. Heenen S, Jacobs F, Vincent JL. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not de-escalate more often? *Crit Care Med*. 2012; 40 (5): 1404-9.
11. Morel J, Casoetto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Critical Care* 2010; 14: R225.
12. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005; 128 (4): 2778-87.
13. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Bogue C, Diaz E. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004; 32 (11): 2183-90.
14. Nowak M, Nelson R, Breidenbach J, Thompson P, Carson P. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Health Syst Pharm*. 2012; 69: 1500-1508.
15. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505-11.
16. Álvarez-Lerma F, Álvarez B, Luque P, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Critical Care* 2006; 10: R78.
17. Morel J, Casoetto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, Molliex S. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Critical Care* 2010, 14: R225.
18. Dellit TH, Chan JD, Skerrett SJ, et al. Development of a guideline for the management of VAP based on local microbiological findings and impact of the guideline on antimicrobial use practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (6): 525-33.
19. Collins VL, Marchaim D, Pogue JM, Moshos J, Bheemreddy S, Sunkara B, et al. Efficacy of ertapenem for treatment of bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (4): 2173-7. (Epub 2012 Jan 30).
20. Goldstein EJ, Citron DM, Peraino V, Elgourt T, Meibohm AR, Lu S. Introduction of ertapenem into a hospital formulary: effect on antimicrobial usage and improved in vitro susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2009; 53: 5122-5126.
21. Slain D, Sarwari A, Petros K, McKnight R, Sager R, Mullett C, et al. Impact of a Multimodal Antimicrobial Stewardship Program on *Pseudomonas aeruginosa* Susceptibility and Antimicrobial Use in the Intensive Care Unit Setting. *Crit Care Res Pract*. 2011; 2011: 416-26.

22. Schlueter M, James C, Domínguez A, Tsu L, Seymann G. Practice patterns for antibiotic de-escalation in culture-negative healthcare-associated pneumonia. *Infection* 2010; 38: 357-362.
23. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32: 2183-2190.
24. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
25. De Waele JJ, Ravyts M, Depuydt P, et al. De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit: fiction or reality? *J Crit Care* 2010; 25: 641-646.
26. Ulldemolins M, Nuvials X, Palomar M, Masclans M, Rello J. Appropriateness is critical. *Crit Care Clin* 2011; 27: 35-51.
27. Pova P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur Respir J* 2005; 25: 804-12.
28. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 498-505.
29. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463-74.
30. Lesprit P, Landelle C, Girou E, et al. Reassessment of intravenous antibiotic therapy using a reminder or direct counselling. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 789-95.