

Gerenciamiento de los Antibióticos

Abraham Alí Munive, M.D.

Actualmente los pacientes y la población mundial están sometidas a varias situaciones que hacen necesario tener un óptimo manejo de los antibióticos, entre las que se encuentran el descenso en la producción de moléculas nuevas y el aumento en la resistencia bacteriana. De modo que el utilizar de modo incorrecto los antibióticos que tenemos, nos genera mayor riesgo de fracaso terapéutico y mortalidad en los pacientes infectados.

Al generar un plan de gerenciamiento en el uso de antibióticos (*"antimicrobial stewardship"*) y optimización de los antibióticos, requiere fundamentarse en unos pilares que le den racional a la estrategia. Lo primero es tener un adecuado control de las infecciones, luego disminuir los reservorios de resistencia, mejorar la aproximación diagnóstica a las infecciones, generar estrategias educativas óptimas, buscar redes de comparación entre las instituciones y hacer un uso adecuado de las vacunas y nuevos medicamentos.

Al tratar de evaluar los factores que se perciben en la comunidad médica como los más importantes en la epidemiología hospitalaria se encuentran: La multiresistencia de los gram negativos que actualmente está cobrando vidas al quedarnos sin recursos terapéuticos, el gerenciamiento de los antibióticos, el SAMR, la higiene adecuada de las manos, las infecciones por catéteres intravasculares, infección de sitio quirúrgico y la prevención de infecciones altamente contagiosas. Todos estos factores escogidos como los que mayor preocupación generan, son la base de los puntos a los que debemos orientar las estrategias de control.

Al momento de centrarnos en las metas del gerenciamiento de antibióticos debemos: optimizar los resultados clínicos mientras se reducen las consecuencias del uso indebido de los antibióticos (como son toxicidad, selección de organismos patógenos y aumento de la resistencia) y por otro lado generar un control de las infecciones para limitar la aparición y transmisión de la resistencia (reduciendo los costos de la salud sin impactar de modo adverso la calidad del cuidado).

Llevando a la práctica el control de los antimicrobianos hay dos formas de abordarlo: la auditoria prospectiva con intervención y retroalimentación a los prescriptores y los formularios de restricción que vienen unidos a requerimiento de preautorización para agentes específicos. Al revisar evidencia médica, que soporte estas intervenciones se encuentran estudios de Solomon, Fraser y Camins que muestran buenos resultados sobre costos, pero con poca fuerza sobre mortalidad.

A pesar que las dos estrategias descritas en el párrafo anterior son la base del gerenciamiento de los antibióticos, existen otras que ayudan a lograr el objetivo principal. El seguimiento de las guías de práctica clínica puede mejorar la utilización de los antibióticos; la desescalación de antibióticos de amplio espectro a otro de un espectro ajustado al antibiograma constituye un componente efectivo; la optimización de la dosis de los antibióticos es importante; la educación es esencial pero requiere un seguimiento activo; el cambio de antibiótico intravenoso a oral y los formatos

para la formulación de antimicrobianos pueden ser componentes efectivos; en el caso de la reducción de la terapia de combinación y el la diversificación de antibióticos parecieran lógicos y adecuados pero tienen datos insuficientes a la luz de la evidencia.

Dado que en el campo de la implementación de estrategias de salud nada es fácil, los obstáculos que se presentan para impedir el desarrollo, son la alta rotación que se da en el personal que logra el aprendizaje, consideraciones financieras, la alta prioridad de otras iniciativas clínicas, la oposición de los prescriptores que argumentan pérdida de la independencia y resistencia por parte de los directivos administrativos.

La Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas hizo una evaluación de cumplimiento de sus guías de gerenciamiento de antibióticos, por medio de una encuesta electrónica a 53 centros médicos académicos y se encontró que el 23% de las instituciones no tenían ningún programa en curso; los equipos conformados para ello solo tenían microbiólogos en 39% de los casos y epidemiólogos en 44% de las instituciones. No tenían soporte financiero el 22%; ordenes estandarizadas solo el 37% y el 55% tenía autorización de un infectólogo para la formulación y finalmente tan solo el 15% consideró que cumplía con las guías. Un estudio europeo liderado por Bruce y aplicado a 170 hospitales de 32 países, evaluó la presencia de un formulario escrito, la conformación hospitalaria de un comité de farmacia, una política de antibióticos clara, un comité de infecciones, estrategias de mejoramiento de la prescripción de antibióticos y los resultados tenían una gran variabilidad de un sitio a otro, de acuerdo a la zona de Europa que se evaluara. Los hospitales del norte y oeste de Europa eran los más disciplinados, mostrando a las claras que requieren iniciativas para el gerenciamiento de los antibióticos, que generen armonización de la práctica.

Pilares de la Terapia

La infección requiere un tratamiento apropiado para que se logre el real gerenciamiento de los antibióticos. Se debe comenzar con un tratamiento oportuno, cualquier retraso puede ser letal y hay varios estudios realizados en neumonía nosocomial que demuestran la relación directa entre mortalidad y retraso en el inicio de la antibióticoterapia. El tratamiento debe ser apropiado lo que se logra con el conocimiento de la epidemiología bacteriana local, que a pesar del inicio empírico del tratamiento se aumente la probabilidad de acertar. Se debe administrar a las dosis adecuadas y en intervalos consistentes con el conocimiento de la farmacodinamia y farmacocinética respectiva. El desescalamiento oportuno fundamentado en la práctica clínica y los datos microbiológicos y una suspensión temprana de antibióticos innecesarios.

Resultados de la Inadecuada Terapia

Un factor que puede ayudar a estimular los programas de gerenciamiento de antibióticos, es el costo de la inadecuada terapia empírica relacionado con mortalidad. Kollef en 1999, ha mostrado con creces que el inadecuado tratamiento antibiótico lleva a aumento de la mortalidad como un factor de riesgo independiente. Luego en 2004 Krobot mostró resultados similares a los que asoció la necesidad de terapia antibiótica adicional y reintervenciones quirúrgicas en el sitio de la

infección. La mortalidad hospitalaria puede aumentar en 4 veces, se requieren 5 días adicionales de antibiótico intravenoso, al igual que prolongación de la hospitalización y mayor resistencia antibiótica. La prevención de estudios diagnósticos innecesarios, el uso de antibióticos de amplio espectro y prolongada terapia antimicrobiana proporcionan importantes objetivos a lograr para un programa de optimización en el uso de antibióticos.

Prescripción de Antibióticos

Un factor no resuelto en la literatura es la forma global como se deben usar los antibióticos. Había existido tradicionalmente el concepto de ciclado y se había acogido, refiriéndose a la rotación de los antibióticos. Consiste en retirar antibióticos por un periodo de tiempo y ser introducidos posteriormente, un antibiótico es reemplazado por otro de otra clase, el propósito es limitar la resistencia al ciclar la molécula. Pero la dificultad consiste en que el antibiótico que se usa ejerce un fenómeno de homogeneidad sobre la bacteria lo cual estimula la resistencia, dada la alta tasa de multiplicación de los gérmenes.

Ante ello ha surgido la diversificación, que se fundamenta en la heterogeneidad de la presión de la molécula sobre la bacteria, con el uso simultáneo de diferentes clases de antibióticos en los pacientes de la misma unidad. Los modelos han mostrado que la diversidad antibiótica es una forma potencial de reducir la selección de presión que conduce a la resistencia antibiótica.

No hay muchos estudios que muestren evidencia clínica en este campo, de los pocos son los de Sandiumenge publicados en 2006 y 2011, realizados en pacientes con neumonía nosocomial en la cual la evidencia fue categórica a favor de la diversificación antibiótica, al compararla con el ciclado. En el más reciente se encuentra mejoría en mortalidad, estancia en UCI, días ventilador y pacientes libre de ventilador a los 30 días. En este caso las estrategias orientadas por guías no mostraron beneficio, la priorización y restricción de antibióticos (ciclado) determinó alta homogeneidad lo cual facilitó la colonización de enterobacteriaceas y bacilos gram negativos no fermentadores, hubo epidemia de *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos y se aumentó la producción de beta lactamasas de espectro extendido. Pero son necesarias más investigaciones dado que estos estudios se desarrollaron en un solo centro y con un diseño comparativo antes y después.

Hay otro importante estudio que evaluó este tema, publicado por Takesue en 2006. Analizó la supervisión y monitoreo periódico de los antibióticos (al que llamarán PAMS). Con el uso simultaneo de 4 clases diferentes de antimicrobianos durante periodos de 3 meses. Esperando encontrar mejoría en la susceptibilidad de los antibióticos a los gram negativos y bajar la incidencia postoperatoria de las infecciones atribuidas a los bacilos gram negativos multiresistentes. Fueron incapaces de demostrar los objetivos planteados, pero lograron mejoría en la sensibilidad de cefipime e Imipenem al equilibrar su uso, sin deteriorar la de meropenem. El estudio fue perfeccionado en 2010 (con mayor umbral de la homogeneidad antibiótica) y hubo una importante mejoría en la resistencia de los bacilos gram negativos, en la *P. aeruginosa* y en el SAMR. Lo anterior sugiere que programas estructurados de restricción y priorización de antibióticos puede generar el desarrollo y la diseminación de resistencia.

Terapia de Combinación

Históricamente se ha aceptado la terapia de combinación, argumentando la necesidad de sinergia para lograr la curación, mejoría de resultado en pacientes muy graves, cubrir los espacios de gérmenes no cubiertos en caso de riesgo de gérmenes agresivos y prevenir el desarrollo de resistencia. Pero en algunos subgrupos como choque y neutropenia la terapia de combinación no parece mejorar la supervivencia como se suponía. Cuando se ha evaluado la combinación betalactámico y aminoglicosido se ha encontrado que no genera beneficio en pacientes sépticos, ni en endocarditis, ni evita la resistencia o la superinfección.

Racimos de Atención

Un racimo de atención es un conjunto de estrategias que generan mayor efecto benéfico que cada una de ellas de modo independiente o sumatorio. Existen principios que orientan el uso de antibióticos, si quisiéramos generalizar podríamos decir que la selección de antibióticos deben curar el paciente y simultáneamente reducir el riesgo de efectos adversos de los medicamentos, reducir el riesgo de desarrollar resistencia y reducir el riesgo de tener infección por *C. difficile*.

Cuando se intervienen pacientes quirúrgicos se usan racimos para la profilaxis que deben disminuir la infección del sitio operatorio, reduciendo el riesgo de efectos secundarios del antibiótico y el de resistencia.

El racimo de los antibióticos consiste en: usar el menor número de agentes en la terapia inicial; reevaluar el tratamiento inicial cuando se tenga el cultivo y no más allá del tercer día de tratamiento y usar la dosis óptima por el menor tiempo necesario.

Al hablar de duración apropiada de la terapia es de resaltar que entre más tiempo se use el antibiótico, no necesariamente el resultado es mejor. Una comparación hecha por Chastre en neumonía asociada al ventilador, reveló que usar 8 días versus 15 días el antimicrobiano, no generó mayor mortalidad, ni recurrencia de infecciones que es el principal temor, mas sin embargo logró como es obvio mayor número de días libre de antibiótico.

Falla Antibiótica

Las razones más comunes para la falla antibiótica se fundamentan en el diagnóstico inadecuado (incluyendo causas no infecciosas de fiebre), ante lo cual al no tener el paciente una bacteria como causa del problema no podrá obtenerse cura con el antibiótico. Luego la resistencia de los patógenos con el cubrimiento de un espectro inadecuado. Puede que el antibiótico sea correctamente escogido pero si la dosis es sub-óptima o si se aplican criterios PK/PD inadecuados no habrá respuesta clínica. O podemos estar en presencia de un huésped inmunocomprometido que no logra apoyar la defensa sistémica o la terapia se dio de modo tardío. En el caso que la fuente infecciosa persista, como un absceso no drenado o un cuerpo extraño, como catéteres o prótesis, no se logra el control de la infección. Por otro lado hay problemas administrativos no despreciables que pueden llevar a incumplimiento de la medicación y por tanto a falla terapéutica, otro campo complejo se relaciona con la calidad de la medicación administrada.

Desescalar

Este tema se trata ampliamente en otro capítulo del libro, pero podemos anotar acá que logra reducción global de los costos, beneficia la resistencia antimicrobiana, disminuye los efectos adversos de los medicamentos y no altera el resultado del tratamiento. La principal problemática es lograr desescalar, debido a que siempre encontramos una razón en la práctica clínica para no disminuir el espectro antibiótico del tratamiento.

En el tercer día de manejo debemos tomar una decisión con el antibiótico iniciado. -Lo suspendemos si la presencia de infección no está soportada por un "score" clínico de riesgo, por la evaluación clínica del paciente, por los cultivos microbiológicos o por otros estudios que demuestran otra entidad. - Se desescala el antibiótico en caso que la infección mejore y tengamos demostración por cultivos positivos que existe la oportunidad de bajar el espectro. -Mantenemos el antibiótico si el paciente mejora y la investigación microbiológica es negativa. -Se escala el antibiótico si se demuestra que la infección empeora, los cultivos son positivos y se muestra la oportunidad de escalar o si los cultivos son negativos con el cuadro clínico descrito. -Existe otra opción y es mantener o escalar el antibiótico y repetir la investigación microbiológica, lo cual se da cuando la evaluación clínica del paciente y otros estudios demuestran que el paciente o la infección no mejoran y los cultivos son positivos y parecen estar cubiertos y los cultivos son negativos.

Farmacocinética y Farmacodinamia

Constituye un factor primordial en el éxito terapéutico que se haga un manejo adecuado de la dosis y la forma de administración de los medicamentos. Los betalactámicos operan fundamentados en el tiempo que dura la concentración del medicamento sobre la concentración inhibitoria mínima de la bacteria para ese antibiótico, conocido como tiempo sobre el CIM. Los aminoglicósidos y las fluoroquinolonas funcionan con el logro de un pico (Cmax) de concentración. Por su parte logran éxito terapéutico por área bajo la curva sobre el CIM, los macrólidos, glicopéptidos, gliciliclinas, tetraciclinas, oxazolidonas y pueden funcionar así también los aminoglicósidos y fluoroquinolonas.

Conocer las características del antibiótico en cuanto a ser lipofílicos e hidrofóbicos ayuda a su mejor uso y comprensión. Los antibióticos lipofílicos tienen alto volumen de distribución, aclaramiento predominantemente hepático y buena penetración intracelular. En caso de estados patológicos el volumen de distribución sigue siendo alto y el aclaramiento depende de la función hepática. A este grupo pertenecen las fluoroquinolonas, macrólidos, lincosamidas y las gliciliclinas. El otro grupo con características lipofóbicas como son los betalactámicos, aminoglicósidos, glicopéptidos, linezolid y colistina tienen bajo volumen de distribución, aclaramiento renal predominante y baja penetración intracelular.

Daño Colateral

La utilización de todos los antibióticos trae efectos agregados que debemos conocer para entender el impacto sobre la ecología del ambiente hospitalario. Ejemplos de estas situaciones son las cefalosporinas que estimulan la producción de SAMR, enterococo resistente a vancomicina y gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido. O las fluoquinolonas que principalmente generan SAMR, *Clostridium difficile* y bacilos gram negativos multiresistentes.

Programa de Control de Infecciones

Debe contar con un componente de prevención que requiere un adecuado manejo de catéteres urinarios y vasculares, prevención de infecciones del tracto respiratorio inferior en pacientes intubados o en ventilación no invasiva, diagnóstico preciso de la etiología de la infección y un manejo racional y juicioso en el uso de los antibióticos.

Otras medidas básicas pero que ayudan al logro del objetivo son la pertinente higiene de manos, las precauciones de contacto evitan la transmisión de infecciones y se deben mantener hasta tener cultivos negativos para gérmenes multiresistentes. Hacer cultivos activos de vigilancia, aunque para ello se requiere una estructura de soporte que supera los cultivos usuales de un laboratorio de microbiología. La limpieza del ambiente asistencial y procesos de comunicación adecuados que permitan comentar de modo rápido la presencia de gérmenes multiresistentes son apoyos necesarios que soportan el éxito en los programas de uso adecuado de los antibióticos.

Otras Intervenciones

La formulación de antibióticos por sí mismo no puede asegurar resultados positivos, es necesario alinear la prescripción con el modelo de gerenciamiento, para lo que es ideal tener una perfecta estructura en dispensación de medicamentos, revisión y retroalimentación en formulación y estrategias asistidas por computador. Todo esto busca superar las barreras existentes como es la participación de los médicos, la cooperación de los colegas, la limitación para lograr redes hospitalarias, el énfasis excesivo en el diagnóstico paralelo y poco en la búsqueda del resultado para el paciente.

Las vacunas pueden ayudar a soportar los esfuerzos en uso adecuado de antibióticos y logran reducir la aparición de micro-organismos resistentes. Actualmente se encuentran en desarrollo moléculas que buscan controlar la aparición de infecciones multirresistentes en pacientes en riesgo.

Si deseáramos hacer un resumen del adecuado gerenciamiento de antibióticos, podríamos sintetizarlo en colocar la droga correcta, en el momento correcto, a la dosis correcta y con la duración adecuada en el marco de una estructura de control de infecciones.

LECTURAS RECOMENDADAS

Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control*. 2006; 34: S55-S64; discussion S64-73.

Research Committee of the Society of Healthcare Epidemiology of America, Sinaii N. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Jul;31(7):669-75.

Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. 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 Jan 15;44(2):159-77.

Opal SM, Calandra T. Antibiotic usage and resistance: gaining or losing ground on infections in critically ill patients? *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2367-8.

Solomon DH, Van Houten L, Glynn RJ, Baden L, Curtis K, Schragger H, Avorn J. Academic detailing to improve use of broad-spectrum antibiotics at an academic medical center. *Arch Intern Med*. 2001 Aug 13-27;161(15):1897-902.

Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD Jr, Wennberg DE, Smith RP Jr, Prato BS. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med*. 1997 Aug 11-25;157(15):1689-94.

Camins BC, King MD, Wells JB, Gooze HL, Patel M, Kourbatova EV, Blumberg HM. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Oct;30(10):931-8.

Pope SD, Dellit TH, Owens RC, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Results of survey on implementation of Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Jan;30(1):97-8.

Bruce J, MacKenzie FM, Cookson B, Mollison J, van der Meer JW, Krcmery V, Gould IM; ARPAC Steering Group. Antibiotic stewardship and consumption: findings from a pan-European hospital study. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Oct;64(4):853-60.

Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. *Clin Infect Dis*. 2007 Sep 15;45 Suppl 3:S177-83.

Opal SM, Calandra T. Antibiotic usage and resistance: gaining or losing ground on infections in critically ill patients? *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2367-8.

Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999 Feb;115(2):462-74.

Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, Altendorf-Hofmann A, Scheele J, Sendt W. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Sep;23(9):682-7.

Edelsberg J, Berger A, Weber DJ, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for hospitalized patients with complicated skin and skin-structure infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Feb;29(2):160-9.

Yellin AE, Hassett JM, Fernandez A, Geib J, Adeyi B, Woods GL, Teppler H; 004 Intra-abdominal Infection Study Group. Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Sep;20(3):165-73.

Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, Malafaia O, Fernandez A, Choe KA, Carides A, Satishchandran V, Teppler H; Protocol 017 Study Group. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg*. 2003 Feb;237(2):235-45.

Jenkins TC, Sabel AL, Sarcone EE, Price CS, Mehler PS, Burman WJ. Skin and soft-tissue infections requiring hospitalization at an academic medical center: opportunities for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 15;51(8):895-903.

Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Sep 7;101(36):13285-90.

Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A, Vidaur L, Canadell L, Olona M, Rue M, Rello J. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Jun;57(6):1197-204.

Sandiumenge A, Lisboa T, Gomez F, Hernandez P, Canadell L, Rello J. Effect of antibiotic diversity on ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE Organisms. *Chest*. 2011 Sep;140(3):643-51.

Takesue Y, Ohge H, Sakashita M, Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Sueda T. Effect of antibiotic heterogeneity on the development of infections with antibiotic-resistant gram-negative organisms in a non-intensive care unit surgical ward. *World J Surg*. 2006 Jul;30(7):1269-76.

Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, Almela M, Ortega M, Marco F, Pitart C, Sterzik H, Lopez J, Mensa J. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Sep;54(9):3590-6.

Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 15;42 Suppl 2:S90-5.

Cooke FJ, Holmes AH. The missing care bundle: antibiotic prescribing in hospitals. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Jul;30(1):25-9.

Pulcini C, Defres S, Aggarwal I, Nathwani D, Davey P. Design of a 'day 3 bundle' to improve the reassessment of inpatient empirical antibiotic prescriptions. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Jun;61(6):1384-8.

Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003 Nov 19; 290(19):2588-98.

Masterton RG. Antibiotic de-escalation. *Crit Care Clin*. 2011 Jan;27(1):149-62.

Joung MK, Lee JA, Moon SY, Cheong HS, Joo EJ, Ha YE, Sohn KM, Chung SM, Suh GY, Chung DR, Song JH, Peck KR. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(2):R79.

Crit Care. 2010;14(6):R225. Epub 2010 Dec 17.

Morel J, Casoetto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, Molliex S, Auboyer C. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit.

Nicolau DP. Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. *J Infect Chemother*. 2003 Dec;9(4):292-6.

Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):840-51.

MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Oct;18(4):638-56.

Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, Drusano GL. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 1;44(1):79-86.