



Evaluación terapéutica de infusiones prolongadas de antibióticos β -lactámicos en el tratamiento y manejo del paciente crítico

[Therapeutic evaluation of prolonged infusions of β -lactam antibiotics in the treatment and management of critically ill patients]

Jorge S. Amador^{1,*}, Juan P Carrasco¹, Álvaro A. Morales¹, Claudia P. Cortes²

¹Unidad de Paciente Crítico Adulto. Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile.

²Facultad de Medicina. Universidad de Chile, Santiago, Chile.

*E-mail: jamador@uc.cl

Abstract

Context: Critically ill patients has a large number of pathophysiological changes product of commitment and organ systems. Therefore, knowledge of the pharmacological properties of antimicrobials is essential to choose the best treatment. In order to optimize the response of antibiotic therapy and these drugs, new strategies have been proposed dosage, the most used drug application of the model, called: Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD). In the case of β -lactam antibiotics, the PK/PD model is known as time-dependent on the Minimum Inhibitory Concentration (Time > MIC). For optimal concentrations in β -lactam antibiotics, prolonged or continuous infusions, thus exposing the drug on the pathogen is achieved in a longer optimal concentrations through are used.

Aims: To evaluate the therapeutic response of β -lactam antibiotics in critically ill patients with prolonged infusions by applying the model PK/PD.

Methods: Prospective observational study (concurrent cohort), taking as a control non-concurrent historic cohort, conducted for a period of seven months in the intensive care unit of the Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA), Santiago, Chile.

Results: It was found a significant difference in number of days of hospitalization in ICU for the group bolus *versus* infusion group ($12,5 \pm 5,4$ vs. $18 \pm 9,7$ days, IC: 1,5-9,5; $p = 0,009$).

Conclusions: This study suggests that there would be a therapeutic advantage in the use of prolonged infusion in ICU stay duration.

Keywords: critically ill patients; β -lactam antibiotics; prolonged infusion.

Resumen

Contexto: El paciente crítico presenta un gran número de cambios fisiopatológicos producto del compromiso de sistemas y órganos. Por este motivo, el conocimiento de las propiedades farmacológicas de los antimicrobianos es fundamental para elegir el mejor tratamiento. Con el fin de optimizar la antibiótico-terapia y la respuesta de estos fármacos, se han planteado nuevas estrategias de dosificación, siendo la más utilizada la aplicación del modelo farmacológico, llamado: Farmacocinética/Farmacodinamia (PK/PD). En el caso de los antibióticos β -lactámicos, el modelo PK/PD se conoce como tiempo dependiente sobre la concentración mínima inhibitoria (Tiempo > CIM). Para obtener concentraciones óptimas en los antibióticos β -lactámicos se utilizan las infusiones prolongadas o continuas, de esta manera la exposición del fármaco sobre el patógeno se logra en un mayor tiempo a través de concentraciones óptimas.

Objetivos: Evaluar la respuesta terapéutica de antibióticos β -lactámicos en el paciente crítico, con infusiones prolongadas, mediante la aplicación del modelo PK/PD.

Métodos: Se realizó un estudio observacional prospectivo (cohorte concurrente), por un periodo de siete meses tomando como control una cohorte no concurrente histórica, en la unidad de pacientes críticos del Hospital clínico San Borja Arriarán (HCSBA), Santiago, Chile.

Resultados: Se obtuvo una diferencia significativa en días cama de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos (UCI), a favor del grupo infusión *versus* el grupo bolo ($12,5 \pm 5,4$ vs. $18 \pm 9,7$ días, IC: 1,5-9,5; $p = 0,009$).

Conclusiones: Este estudio sugiere que existe una ventaja terapéutica en lo que respecta a la infusión prolongada, principalmente en días cama UCI.

Palabras Clave: antibióticos β -lactámicos; infusión prolongada; paciente crítico.

ARTICLE INFO

Received | Recibido: September 2, 2016.

Received in revised form | Recibido en forma corregida: October 15, 2016.

Accepted | Aceptado: October 21, 2016.

Available Online | Publicado en Línea: December 8, 2016.

Declaration of interests | Declaración de Intereses: The authors declare no conflict of interest.

Funding | Financiación: The authors confirm that the project has no funding or grants.

Academic Editor | Editor Académico: Gabino Garrido.



INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos son los fármacos más comúnmente prescritos en el manejo de los pacientes en estado crítico, en el caso de sepsis o choque séptico el uso apropiado y temprano de estos medicamentos ha demostrado disminuir la morbilidad (Ibrahim et al., 2000; Vargese et al., 2011).

En el paciente crítico, se han descrito alteraciones en todas las fases de la farmacocinética modificando la respuesta a fármacos (Pea et al., 2005; Smith et al., 2012). Entre estas alteraciones se encuentran la absorción intestinal disminuida debido a alteraciones hemodinámicas producidas por el shock y el uso de drogas vasoactivas; el volumen de distribución aumentado por la compensación de la hipovolemia y fuga de proteínas desde la sangre a tejidos; el metabolismo variado debido a alteraciones en la actividad enzimática, concentración de proteínas séricas y flujo hepático, traduciéndose en un menor aclaramiento de medicamentos que requieran este órgano y; la eliminación variable que ocurre en pacientes con quemaduras extensas y etapa temprana de la sepsis, en los que se genera un aumento del aclaramiento renal con disminución de los niveles séricos de fármacos. Mientras que en trauma, falla multiorgánica, choque cardiogénico o hipovolémico y etapas posteriores de la sepsis, pueden generar fallas o injurias renales que lleva a que el aclaramiento se vea disminuido.

Estas variables farmacocinéticas deben ser consideradas en todo momento e individualizadas para cada paciente, ya que, de lo contrario, se tiende a estandarizar un mismo régimen de dosificación que por lo general es sub-terapéutico, contribuyendo de esta manera a la presión antibiótica y resistencia bacteriana (Roberts et al., 2008; Mounton et al., 2012).

Dentro del marco de la resistencia, la ausencia de nuevos antimicrobianos y las variaciones en la concentración de fármacos en el paciente crítico, surge el modelo FC/FD o Farmacocinética/Farmacodinamia (más conocido por sus siglas en inglés PK/PD) (Park et al., 1998). Dicho modelo separa a los antimicrobianos en tres clases, según las concentraciones libres de antimicrobiano que se deben lograr para obtener una máxima eficacia, según tres índices farmacocinéticos: Concentración Máxima ($C_{m\acute{a}x}$), Área Bajo la Curva (ABC) y Tiempo de ex-

posición del fármaco (T); y uno farmacodinámico: Concentración inhibitoria mínima bacteriana (CIM) (Robert et al., 2006).

En los antibióticos concentración dependiente ($C_{m\acute{a}x}/CIM$) es necesario alcanzar una alta concentración de fármaco en dosis única. En general, los fármacos pertenecientes a este grupo presentan un marcado efecto post-antibiótico que permite ejercer su efecto farmacológico a pesar de que las concentraciones sanguíneas estén bajo la CIM bacteriana. Dentro de esta clase destacan los aminoglucósidos, en los que el uso de dosis única diaria de esta familia, ejemplifica este modelo (Robert et al., 2006).

Los antibióticos área bajo la curva dependiente (ABC/CIM) se comportan tanto como concentración y tiempo dependiente, en los que se necesita un valor específico de ABC, según la sensibilidad bacteriana para lograr el efecto máximo. Los glicopéptidos, como la vancomicina, se encuentran dentro de esta clasificación (Robert et al., 2006).

En los antibióticos tiempo dependiente (Tiempo/CIM) se requiere un tiempo de exposición determinado a través de un régimen de dosificación, para que la concentración del fármaco esté por sobre la concentración inhibitoria mínima bacteriana. El tiempo necesario es característico para cada antimicrobiano. El grupo de los antibióticos β -lactámicos son la familia más representativa de esta clase (Robert et al., 2006).

Dentro de los antibacterianos, los antibióticos β -lactámicos son los más frecuentemente prescritos, teniendo indicación en infecciones de la piel y tejidos blandos, infecciones de las vías respiratorias, endocarditis bacteriana, infecciones del sistema nervioso central, intra-abdominales, del tracto urinario, osteoarticulares, sepsis de origen no definido, neutropenia febril, entre otras (Suarez y Gudiol, 2009).

Según el modelo, para lograr su máximo efecto bactericida, es necesario que la concentración libre de esta familia de antibióticos se mantenga constante por un amplio intervalo de tiempo sobre la CIM. Este objetivo es posible lograrlo con la utilización de infusiones continuas y/o prolongadas (Goue et al., 2009; Vargese et al., 2011; Abdul-Aziz et al., 2012).

A pesar de existir mucha literatura que respalda el uso de infusiones continuas y/o prolongadas, no se encontraron estudios publicados con las mismas

características a nivel local, por lo que nace el interés de conocer la realidad local en un hospital clínico docente asistencial de Chile.

Debido a la limitada data clínica, al amplio uso de los agentes antimicrobianos, su enorme variabilidad en la farmacocinética en el paciente crítico y a la necesidad de usar correctamente los antibióticos, se estableció como pregunta de investigación: Si en pacientes en UCI con indicación de terapia antibiótica con β -lactámicos, la administración por infusión prolongada, en comparación a la administración en bolo, presenta mejor respuesta farmacológica con respecto a mortalidad y días camas de hospitalización (Roberts et al., 2009; Gonzalves-Pereira y Póvoa, 2011; Sinnollareddy et al., 2012).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional prospectivo (cohorte concurrente: que se mencionará como “grupo cohorte”), desde diciembre de 2012 hasta julio de 2013, en la Unidad de Paciente Crítico del HCSBA, Santiago, Chile.

Se recolectaron datos de pacientes con indicación médica de tratamiento antibiótico con fármacos β -lactámicos. Dichos antibióticos fueron infundidos según el protocolo de administración por infusión prolongada, el que indicó la forma en que debía reconstituirse el medicamento a utilizar, la dilución y en cuánto tiempo debían ser administrados. Los antimicrobianos β -lactámicos que fueron infundidos en tres horas fueron cefazolina, ceftazidima, cefepime, imipenem/cilastatina, meropenem y ertapenem, y en cuatro horas para piperacilina/tazobactam.

El grupo cohorte se comparó con controles históricos (cohorte no concurrente: que se mencionará como “grupo control”). Para este último, se recopiló información sobre pacientes previo a la implementación del protocolo de infusión prolongada, entre los años 2010 - 2011, revisando las terapias de enfermería almacenadas en la UCI y/o unidad de archivos del HCSBA.

Para los criterios de inclusión/exclusión de pacientes, utilización y recolección de datos de documentos clínicos, se contó con la aprobación del Comité Ético-Científico del Servicio de Salud Metropolitano Central, bajo Resolución Exenta N° 1303, certificado y aprobado en sesión plenaria. Se man-

tuvo la confidencialidad de la identidad de los pacientes y los datos en todo momento.

En los criterios de inclusión se tuvieron en cuenta los pacientes ingresados por más de 48 h en la UCI, mayores de 16 años con uso e indicación médica de antibióticos β -lactámicos a lo menos por 48 h en la unidad, con microorganismo aislado y sensible al antibiótico prescrito.

Los criterios de exclusión comprendieron a pacientes con insuficiencia renal crónica o aguda en hemodiálisis (aclaramiento de creatinina según Cockcroft Gault < 30 mL/min), pacientes con bacteria aislada resistente al antibiótico utilizado y pacientes que hubieran usado antibióticos en infusión prolongada previo al estudio.

El ajuste de dosificación, según la función renal, fue realizado de acuerdo a las guías estándares de monitorización utilizadas por los tratantes.

Con los datos obtenidos se analizaron las siguientes variables: sexo, edad, diagnóstico de ingreso, APACHE II, días cama UCI, mortalidad general, mortalidad a 30 días, antibióticos utilizados y microorganismos aislados.

Análisis estadístico

Los datos fueron tabulados y analizados mediante el programa SPSS v17.0. Para determinar la distribución de los valores se utilizó la prueba de normalidad (Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk). Dada la distribución de los datos se utilizó un test paramétrico para comparar medias (*t de Student*). Las variables cualitativas se analizaron con el programa *Open-epi* utilizando la prueba de Fisher de 2 colas. Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

Se definió como variable dependiente la mortalidad. Para su análisis se utilizó un modelo de regresión logística para determinar su dependencia con respecto al resto de las variables estudiadas.

Para la muestra de datos, los valores numéricos fueron presentados mostrando primero la cohorte y luego el grupo control.

RESULTADOS

En el periodo de recopilación de datos de la cohorte se realizó el seguimiento a 45 pacientes con

Tabla 1. Características generales de los grupos control y cohorte.

Parámetro	Control	Cohorte	Valor p
Pacientes	30	30	-
Sexo (hombres)	53%	47%	0,8
Edad (mediana)	65 años	47 años	-
APACHE II (mediana)	21	21	-
Motivo de ingreso UCI			
Respiratorio	23,3%	26,7%	>0,99
Sepsis y choque séptico	26,7%	20,0%	0,76
Postoperatorio	16,7%	16,7%	-
Síndrome convulsivo	10,0%	6,7%	>0,99
Infección urinaria	6,7%	10,0%	>0,99
Cardiovascular	0,0%	3,3%	-
Otros	16,7%	16,7%	-

Valor p: 95 % confianza, test exacto de Fisher 2 colas

tratamiento de antibióticos β -lactámicos por infusión prolongada, de los cuales solo 30 cumplieron los criterios de inclusión.

En el grupo control se identificó la presencia de 70 pacientes con terapia de antibióticos β -lactámicos en el periodo de dos años, previamente definidos. Luego de revisar las fichas clínicas médicas y de enfermería se obtuvieron los datos de 30 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

La Tabla 1 muestra las características generales de los pacientes incluidos en el estudio, tales como la distribución por sexo en cada grupo, mediana de edad, clasificación de gravedad APACHE II, días cama de hospitalización en UCI y criterios de ingreso a la unidad.

El ingreso por complicaciones respiratorias incluyó los criterios de necesidad de ventilación mecánica invasiva, neumonía adquirida en la comunidad y asociada a ventilación mecánica.

El ingreso por infecciones urinarias involucró a infecciones complicadas del tracto urinario alto.

Los pacientes post-operados incluyeron complicaciones abdominales, principalmente.

El mayor porcentaje de ingresos en el estudio correspondió a pacientes con sepsis, ingresos de causa respiratoria y post quirúrgicos, siendo mayor a 63,4% de los motivos de ingreso para ambos grupos estudiados.

La mayoría de las infecciones tratadas fueron neumonías (55% vs. 44%, $p=0,44$. Data no mostrada) e infecciones urinarias (24% vs. 25%, $p=0,99$. Data no mostrada). El microorganismo aislado más común fue *Pseudomonas aeruginosa*, el que correspondió al 35% de todas las bacterias encontradas en ambos grupos.

Dentro de los antibióticos, no se observaron diferencias entre los grupos en lo que respecta a terapia empírica, concomitante, ni en los β -lactámicos utilizados. Piperacilina/tazobactam fue el más utilizado (45% vs. 40%, $p=0,88$).

El análisis estadístico de días cama y mortalidades se muestra en la Tabla 2, dividido en la estadística de toda la población estudiada y el subgrupo pareado.

Se observa en la población una diferencia significativa en lo que respecta a los días cama, teniendo un promedio de estadía en UCI de 5,5 días menos en el grupo con infusión prolongada (12,5 vs. 18; IC: 1,5 - 9,5; $p=0,009$). Se observa también una diferencia significativa en el grupo etario, siendo mayor en los pacientes del grupo bolo (48,8 vs 59,7; IC: 1,3 - 20,5; $p = 0,027$).

En relación a la mortalidad en UCI, esta fue mayor en el grupo control (27%) comparada con el 10% del grupo infusión (IC: 0,1-1,3; $p=0,18$). El análisis multivariado arrojó que los factores que influyeron

en la mortalidad fueron el criterio de ingreso, sepsis y choque séptico, el número de bacterias aisladas y la edad.

En el grupo pareado por edad se observó que las edades no difirieron estadísticamente con 54,8 vs. 54,1 (IC: -13,25 - 11,95; $p=0,76$), pero se observó una diferencia estadísticamente significativa en los valo-

res de días cama UCI con 11,9 vs. 18,4 días (IC: 1,1 - 11,9; $p=0,027$).

El costo de hospitalización diario en la UCI del HCSBA (sin considerar insumos, medicamentos y valor hora del personal de salud) fue de, aproximadamente, CLP 300.000. Con la diferencia de 5,5 días cama se generó un ahorro promedio de CLP 1.650.000.

Tabla 2. Datos estadísticos de la muestra estudiada.

Parámetro	Control	Cohorte	IC95%	p	RR	DR	NNT
Días cama UCI	18 ± 9,7	12,5 ± 5,4	1,5 - 9,5	0,009	-	-	-
Edad (años)	59,7 ± 17,7	48,8 ± 19,6	1,3 - 20,5	0,027	-	-	-
Mortalidad en UCI	27 %	10%	0,1 - 1,3	0,18	0,37	0,17	6
Mortalidad a 30 días	14 %	4%	0,03 - 2,7	0,33	0,27	0,09	10
Datos estadísticos de la muestra pareada por edad							
Días cama UCI	18,4 ± 10,3	11,9 ± 6,1	1,1 - 11,9	0,027	-	-	-
Edad (años)	54,1 ± 18,9	54,8 ± 20,6	-13,25 - 1,95	0,76	-	-	-
Mortalidad en UCI	20%	10%	0,1 - 2,4	0,66	0,5	0,1	10
Mortalidad a 30 días	6,3%	0%	-	0,48	-	0,06	16

Los datos son expresados como medias ± desviación estándar. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. RR: riesgo relativo, DR: diferencia de riesgo, NNT: número necesario a tratar. p: calculado por la prueba exacta de Fisher.

DISCUSIÓN

En este estudio se excluyó la ceftriaxona y ampicilina-sulbactam, también de uso común en la unidad. La justificación recae en que la ceftriaxona difiere en sus características farmacocinéticas con los demás miembros de su familia (Perry et al., 2011) y no presenta reportes con respecto a la administración por infusión prolongada, pero sí por infusión continua (Roberts et al., 2007a;b). Por otra parte, la ampicilina-sulbactam es utilizada en la unidad para tratar principalmente infecciones por *Acinetobacter baumannii* multiresistente, donde la sensibilidad está dirigida hacia el inhibidor de betalactamasas y no para el antibiótico (Betrosian et al., 2008), por lo que no existen investigaciones sobre qué forma de administración presenta mayores ventajas para el sulbactam.

Los antibióticos estudiados fueron adquiridos a los mismos proveedores a lo largo del tiempo por lo

que se asume la misma preparación y composición química de los fármacos y excipientes.

Si bien algunos fármacos tienen la estabilidad suficiente para ser administrados por infusión continua, la dificultad de plantear este método en pacientes críticos recae en la necesidad de una vía exclusiva para este propósito. La infusión prolongada evita esta problemática puesto que da tiempo suficiente para que otros medicamentos utilicen la misma vía venosa. Es por ello que se privilegió esta forma de administración en el protocolo de infusión prolongada.

Según los resultados de esta investigación, no existen diferencias estadísticamente significativas en los grupos muestreados según sexo, motivos de ingreso ni utilización de antibióticos. Observándose una ventaja en el uso de las infusiones prolongadas de los antibióticos β -lactámicos, principalmente en días cama de hospitalización en UCI, sin obtener ventajas significativas de mortalidad en la unidad ni en mortalidad a 30 días.

Los días cama promedios en la UCI del hospital por neumonías, sepsis y complicaciones postquirúrgicas, son 21 días. Como estos ingresos representan la mayoría de los pacientes recopilados (63,4%), se evidencia un alto promedio de días cama en los grupos.

Lodise et al. (2007) demostraron una disminución, tanto en días cama como en mortalidad, para la infusión extendida de piperacilina/tazobactam en pacientes con una clasificación de gravedad APACHE II >17, infectados por *Pseudomonas aeruginosa*. Si bien se mantiene en el presente trabajo la disminución en días cama, la mortalidad en UCI no logró ser significativa.

A pesar que la piperacilina/tazobactam fue el antibiótico β -lactámico más utilizado como tratamiento empírico nosocomial, debido a que se encuentra aprobado por el comité de infecciones asociadas a la atención en salud del HCSBA, es importante destacar que también fueron utilizados cefotaxidima, cefepime, imipenem y meropenem en infusiones prolongadas. Existen varios trabajos con cefalosporinas y carbapenémicos, los que han demostrado mejor respuesta terapéutica a través de modelos farmacocinéticos por la administración de infusiones prolongadas y/o continuas, incluso para distintos gérmenes (Lomaestro y Drusano, 2005; Deryke et al., 2007; Sakka et al., 2007; Nicolau, 2008; Hubert et al., 2009; Kiratisin et al., 2013). Sin embargo, ninguno de ellos tuvo un impacto similar, desde el punto de vista de morbi-mortalidad y económico de manera simultánea, como la piperacilina/tazobactam (Lodise et al., 2007).

Dentro de los sesgos de este estudio, la edad fue la variable confundente más importante de acuerdo a los resultados entre ambos grupos, por lo que se tomó una muestra de la población considerando solo 20 pacientes por cada grupo pareándolos por edad. Para ello, se seleccionaron pacientes con similares características o en su defecto los que tuvieran una clasificación de gravedad APACHE II mayor. Debido a esto se pudo disminuir la diferencia etaria a costa de una menor potencia estadística de 39% a 14%. Cabe mencionar que si bien el pareamiento es un método útil para eliminar sesgos en los estudios, la selección de los pacientes genera una idealización lo que se traduce en un grupo menos representativo de la población real.

El período de estacionalidad pudo también afectar los resultados, ya que en la cohorte los pacientes estuvieron en la temporada verano-otoño, mientras que el control fue más representativo por abarcar dos años.

El número necesario de pacientes en un estudio ideal para lograr una potencia estadística de 80% y confirmar los resultados obtenidos es de 92 pacientes por grupo, lo que no es una cifra imposible de lograr en un estudio de seguimiento más prolongado o en su defecto incorporando más centros reclutadores.

Finalmente, es importante señalar que las últimas y más importantes publicaciones lideradas por los principales investigadores a nivel internacional, siguen respaldando el individualizar los tratamientos antibióticos, usar infusiones prolongadas y/o extendidas, así como considerar las variables farmacocinéticas y farmacodinámicas sobre todo en el manejo de los pacientes críticamente enfermos. Estas estrategias respaldan la optimización de la antibiótico-terapia, ayudan a disminuir la resistencia bacteriana por presión antibiótica y contribuiría a prolongar la vida útil de los antimicrobianos, considerando el cada vez más restringido arsenal terapéutico debido a la generación de microorganismos multi-resistentes (Arnold et al., 2013; Bauer et al., 2013; Dulhunty et al., 2013; 2015; Falagas et al., 2013; MacVane et al., 2014; Roberts et al., 2014; Teo et al., 2014; Abdul-Aziz et al., 2016).

CONCLUSIONES

Este estudio piloto sugiere que existiría una ventaja terapéutica en lo que respecta a la infusión prolongada de antibióticos β -lactámicos en pacientes críticos, principalmente en ocupación de días cama. Sin embargo, se hace necesario realizar un estudio prospectivo aleatorizado con un número más amplio de pacientes, idealmente multi-céntrico. De este modo, se podrían confirmar estos resultados con respecto a la optimización de la antibiótico-terapia, relacionado directamente a la morbi-mortalidad en el paciente crítico.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Juan Fulla, Urólogo y Magíster en Biología de la Reproducción, por su colaboración en el análisis de los datos estadísticos.

REFERENCIAS

- Abdul-Aziz MH, Dulhunty JM, Bellomo R, Lipman J, Roberts JA (2012) Continuous beta-lactam infusion in critically ill patients: the clinical evidence. *Ann Intensive Care* 2(1): 37.
- Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, Abd Rahman AN, Jamal JA, Wallis SC, Lipman J, Staatz CE, Roberts JA (2016) Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 42(10): 1535-1545.
- Arnold HM, Hollands JM, Skrupky LP, Smith JR, Juang PH, Hampton NB, McCormick S, Reichley RM, Hoban A, Hoffmann J, Micek ST, Kollef MH (2013) Prolonged infusion antibiotics for suspected gram-negative infections in the ICU: a before-after study. *Ann Pharmacother* 47: 170-180.
- Bauer KA, West JE, O'Brien JM, Goff DA (2013) Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 2907-2912.
- Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE (2008) Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 56(6): 432-436.
- Deryke CA, Kuti JL, Nicolau DP (2007) Re-evaluation of current susceptibility breakpoints for gram-negative rods based on pharmacodynamic assessment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 58: 337-344.
- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Lipman J (2013) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 56: 236-244.
- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Starr T, Paul SK, Lipman J; BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group (2015) A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 192: 1298-1305.
- Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ (2013) Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 56: 272-282.
- Gonzalves-Pereira J, Póvoa P (2011) Antibiotics in critically ill patients: a systemic review of the pharmacokinetics of beta-lactam. *Critical Care* 15: R206.
- Goue DG, Jun L, Fahima N (2009) Antimicrobial breakpoint estimation accounting for variability in pharmacokinetics. *Theor Biol Med Model* 6: 10.
- Hubert D, Le Roux E, Lavrut T, Wallaert B, Scheid P, Manach D, Grenet D, Sermet-Gaudelus I, Ramel S, Cracowski C, Sardet A, Wizla N, Deneuille E, Garraffo R (2009) Continuous versus intermittent infusions of ceftazidime for treating exacerbation of cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 3650-3656.
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH (2000) The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the UCI setting. *Chest* 118 (1): 146-55.
- Kiratisin P, Keelb RA, Nicolau D (2013) Pharmacodynamic profiling of doripenem, imipenem and meropenem against prevalent Gram-negative organisms in the Asia-Pacific region. *Int J Antimicrob Agents* (41): 47- 51.
- Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL (2007) Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: Clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 44(3): 357-63.
- Lomaestro BM, Drusano GL (2005) Pharmacodynamic evaluation of extending the administration time of meropenem using a Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 461-463.
- MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP (2014) Prolonging beta-lactam infusion: a review of the rationale and evidence, and guidance for implementation. *Int J Antimicrob Agents* 43: 105-113.
- Mounton JW, Brown DFJ, Apfalter P, Cantón R, Giske CG, Ivanova M, MacGowan AP, Rodloff A, Soussy CJ, Steinbakk M and Kahlmeter G (2012) The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. *Clin Microbiol Infect* 18: E37-45.
- Nicolau D (2008) Pharmacodynamic optimization of beta-lactams in the patient care setting. *Crit Care* 12(suppl4): S2.
- Park K, Verotta D, Gupta SK, Sheiner LB (1998) Use of pharmacokinetic/pharmacodynamic model to design an optimal dose input profile. *J Pharmacokinetic Biopharm* 26(4): 471-492.
- Pea F, Viale P, Furlanut M (2005) Antimicrobial therapy in critically ill patients: A review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinetic* 44(10): 1009-1034.
- Perry TR, Schentag JJ (2001) Clinical use of ceftriaxone, a pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective on the impact of minimum inhibitory concentration and serum protein binding. *Clin Pharmacokinetic* 40(9): 685-694.
- Roberts JA, Boots R, Rickard CM, Thomas P, Quinn J, Roberts DM, Richards B, Lipman J (2007b) Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomized controlled pilot study. *J Antimicrob Chemother* 59(2): 285-291.
- Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J (2008) Antibiotic resistance — What's dosing got to do with it? *Crit Care Med* 36: 2433-2440.
- Roberts JA, Lipman J (2006) Antibacterial dosing in intensive care, pharmacokinetics, degree of disease and

- pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 45(8): 755-773.
- Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J (2007a) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 30(1): 11-18.
- Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study (2014) DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 58: 1072-1083.
- Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J (2009) A systemic review on clinical benefits of continuous administration of β -lactam antibiotics. *Crit Care Med* 37(6): 2071-2078.
- Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, Kinzig-Schippers M, Pfister W, Drusano G, Sorgel F (2007) Population Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically III patients in a randomized, controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 3304-3310.
- Sinnollareddy MG, Roberts MS, Lipman J, Roberts JA (2012) β -lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: A structured review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 39(6): 489-496.
- Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J (2012) Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest* 141(5): 1327-1336.
- Suárez C, Gudiol F (2009) Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27(2): 116-129.
- Teo J, Liew Y, Lee W, Kwa AL (2014) Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 43: 403.
- Varghese J, Roberts J, Lipman J (2011) Antimicrobial PK and PD issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 27(1): 19-34.

Author contributions:

Contribution	Amador JS	Carrasco JP	Morales AA	Cortes CP
Concepts or Ideas	X		X	X
Design	X			
Definition of intellectual content	X	X	X	
Literature search		X		
Clinical trial	X		X	X
Experimental studies	X	X		X
Data acquisition		X		
Data analysis	X	X		X
Statistical analysis		X		X
Manuscript preparation	X		X	
Manuscript editing	X			X
Manuscript review	X			X

Citation Format: Amador JS, Carrasco JP, Morales AA, Cortes CP (2017) Evaluación terapéutica de infusiones prolongadas de antibióticos β -lactámicos en el tratamiento y manejo del paciente crítico. [Therapeutic evaluation of prolonged infusions of β -lactam antibiotics in the treatment and management of critically ill patients]. *J Pharm Pharmacogn Res* 5(2): 88-95.