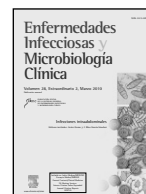




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Duración del tratamiento antibiótico en la infección intraabdominal

Emilio Maseda* y Fernando Gilsanz

Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Infección intraabdominal
Peritonitis secundaria
Duración del tratamiento antibiótico
Procalcitonina

La duración del tratamiento antibiótico en los pacientes que presentan un proceso infeccioso se fundamenta en consideraciones empíricas. La infección intraabdominal no es ajena a este hecho. Por ello, la duración aconsejable del tratamiento antibiótico de la infección intraabdominal es un tema controvertido y no hay consenso a este respecto debido a la ausencia de estudios controlados que aporten suficiente evidencia científica. Una duración excesiva en el tratamiento antibiótico puede condicionar un mayor riesgo en el desarrollo de resistencias bacterianas y un aumento en los costes relacionados con el tratamiento. Estas consideraciones han tenido como consecuencia la exploración de estrategias con "tratamientos cortos" de 3-5 días con resultados alentadores. No obstante, el desarrollo de marcadores biológicos como la procalcitonina abre una puerta al tratamiento individualizado, de tal forma que la duración del tratamiento antibiótico en la infección intraabdominal, así como en otras infecciones, se ajuste a la respuesta individual de cada paciente.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Duration of antibiotic therapy in intraabdominal infections

ABSTRACT

Keywords:

Intraabdominal infection
Secondary peritonitis
Duration of antibiotic treatment
Procalcitonin

The duration of antibiotic treatment in patients with an infectious process is based on empirical considerations and those with intraabdominal infections are no exception. Therefore, the recommended duration of antibiotic therapy in intraabdominal infection is controversial and no consensus has been reached due to the lack of controlled studies that would provide sufficient scientific evidence. Excessive duration of antibiotic therapy can increase the risk of developing bacterial resistance as well as treatment-associated costs. These considerations have led to the exploration of "short-term treatment" strategies, lasting 3-5 days, with encouraging results. However, the development of biomarkers such as procalcitonin opens the door to individualized treatment that might allow the duration of antibiotic treatment in intraabdominal and other infections to be individually tailored to patient response.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La duración del tratamiento antibiótico en los pacientes con un proceso infeccioso séptico se basa en consideraciones empíricas¹. Esto ha llevado a una excesiva utilización de antibióticos, a un aumento en el riesgo de desarrollar resistencias bacterianas² y a un coste excesivo relacionado con el tratamiento³. La duración aconsejable del tratamiento antibiótico en la infección intraabdominal (IIA) es un tema controvertido y no hay consenso a este respecto, debido a la ausencia de estudios controlados que determinen una evidencia

científica suficiente. La controversia se centra en la utilización bien de un "tratamiento corto" de 3-5 días, o bien de un tratamiento de mayor duración, de 7-10 días.

Influencia del tratamiento antibiótico en la aparición de resistencias

La aparición y rápida diseminación de microorganismos multirresistentes (MR) supone un problema creciente en los hospitales, y especialmente en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Dentro de estos microorganismos, tienen un especial interés por sus dificultades en el tratamiento los bacilos gramnegativos (BGN) no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, y en la última década la

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emilio.maseda@gmail.com (E. Maseda).

aparición de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido⁴.

La administración prolongada de antibióticos en los pacientes ingresados en las UCI puede ser un factor de riesgo importante para la colonización e infección por microorganismos MR. Esta relación se ha puesto de manifiesto en numerosos trabajos, tanto en el ámbito hospitalario como en el extrahospitalario⁵⁻⁷. Neuhauser et al⁸ demostraron que el aumento en la utilización de fluoroquinolonas en Estados Unidos durante la década de los noventa del siglo pasado se relacionó de forma significativa con un aumento en la frecuencia de *P. aeruginosa* ($r = 0,96$; $p < 0,001$) y BGN ($r = 0,89$; $p = 0,007$) resistentes a ciprofloxacino entre los aislados de las UCI. Asimismo, se ha demostrado una clara correlación entre el consumo previo de carbapenems y la aparición de *P. aeruginosa* resistente a imipenem⁹ y, de hecho, la utilización previa de carbapenems es el factor de riesgo más importante (*odds ratio* = 6,5; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,33-18,16; $p < 0,001$) de aparición de *E. coli* resistente a éstos, entre los pacientes hospitalizados¹⁰. Por lo tanto, dentro de las directrices encaminadas a mejorar la utilización de antibióticos parece razonable no sólo intentar disminuir la cantidad de antibióticos administrados a los pacientes, sino también disminuir la duración del tratamiento antibiótico. De hecho, éste puede ser el único camino para poder frenar la aparición y posterior diseminación de microorganismos MR.

Hasta hace poco, la mayoría de expertos recomendaba que el tratamiento de las infecciones nosocomiales debería durar 14 días o más en la mayoría de los casos. Sin embargo, esta recomendación es, en gran medida, empírica puesto que se carecen de estudios prospectivos controlados. Recientemente, varios estudios han evaluado la utilización de tratamientos antibióticos de corta duración en diferentes procesos infecciosos. En pacientes con neumonía relacionada con la ventilación mecánica (N-VM) y que recibieron tratamiento antibiótico apropiado durante una media de 13 días (7-14 días), se observó una mejoría significativa de todos los parámetros clínicos durante los 6 primeros días de tratamiento antibiótico. A pesar del tratamiento antibiótico adecuado, persistieron en los aspirados endotraqueales las enterobacterias, *S. aureus*, y *P. aeruginosa*. En la segunda semana de tratamiento antibiótico se produjo una nueva colonización del árbol traqueobronquial por *P. aeruginosa* y enterobacterias. A pesar del tratamiento antibiótico, 6 pacientes desarrollaron un nuevo episodio de N-VM, y 4 de ellos fueron por *P. aeruginosa*¹¹. Estos hallazgos reflejan el hecho de que prolongar la duración del tratamiento antibiótico en los pacientes con N-VM favorece la aparición de microorganismos MR en la vía aérea, sin obtener ningún beneficio aparente en el curso clínico de la enfermedad.

La duración óptima del tratamiento antibiótico en los pacientes con N-VM ha sido estudiada en un trabajo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, realizado en 51 UCI en Francia¹². Los pacientes incluidos presentaban N-VM documentada por cultivos cuantitativos de muestras obtenidas mediante técnicas broncoscópicas y en los que el tratamiento antibiótico se había iniciado en las primeras 24 h tras la obtención de la muestra. De los 401 pacientes aleatorizados en el estudio, 197 continuaron el tratamiento antibiótico durante 8 días y 204 lo hicieron durante 15 días. No hubo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad a los 28 días entre ambos grupos de pacientes (el 17,2 frente al 18,8%, respectivamente), ni tampoco en cuanto a la recurrencia de infecciones (el 26 frente al 28,9%, respectivamente). Sin embargo, sí hubo diferencias significativas, como cabría esperar, en el número de días sin antibióticos (8,7 frente a 13,1 días, respectivamente; $p < 0,001$). Además, los pacientes en los que se mantuvo el tratamiento antibiótico durante 15 días y que desarrollaron nuevas infecciones pulmonares, éstas fueron producidas con más frecuencia por microorganismos MR (el 42,1 frente al 62,3%, respectivamente; $p = 0,038$), lo que supone, en definitiva, el precio que hay que pagar por mantener un tratamiento antibiótico más prolongado.

La duración del tratamiento antibiótico puede ser disminuida significativamente tras la instauración de protocolos o guías clínicas. En el estudio realizado por Ibrahim et al¹³ se evaluaron de forma prospectiva 102 pacientes con N-VM, 50 antes y 52 después de la aplicación de las pautas de una guía clínica. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la gravedad de los pacientes. Tras la instauración de la guía clínica, los pacientes tuvieron, de forma significativa, más posibilidades de recibir un tratamiento antibiótico empírico apropiado (el 94,2 frente al 48%; $p < 0,001$), y además éste fue administrado durante un menor tiempo (8,6 frente a 14,8 días; $p < 0,001$). Asimismo, hay que destacar que hubo menos recurrencias de N-VM tras la aplicación de las recomendaciones de la guía clínica (el 7,7% después de la instauración de la guía frente al 24% antes de la guía; $p = 0,03$).

No obstante, algunas clases de pacientes pueden precisar una duración del tratamiento antibiótico > 8 días, como son los pacientes inmunodeprimidos, los que han recibido un tratamiento antibiótico empírico inapropiado, aquellos con infecciones producidas por microorganismos difíciles de tratar y pacientes con una elevada probabilidad de tener una recaída. En el estudio de Chastre et al¹², el 32,9% de los pacientes en el grupo tratado con antibióticos durante 8 días y el 30,9% de los tratados durante 15 días tuvieron una N-VM producida por BGN no fermentadores, principalmente *P. aeruginosa*. No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos que presentaban BGN no fermentadores en cuanto a la mortalidad a los 28 días: el 23,4% en el grupo de los 8 días y el 30,2% en el grupo de los 15 días (-6,8%; IC del 90%, -17,5-4,1). Tampoco hubo diferencias en cuanto a la respuesta clínica; sin embargo, la tasa de recurrencia en la infección pulmonar fue mayor en el grupo tratado durante 8 días que en el grupo tratado 15 días: el 40,6 frente al 25,4%, respectivamente (15,2%; IC del 90%, 3,9-26,6; $p = 0,09$). A tenor de estos resultados obtenidos en pacientes con N-VM, es posible extrapolar que en las infecciones producidas por microorganismos difíciles de tratar, como los BGN no fermentadores, puede ser necesario prolongar la duración del tratamiento antibiótico.

Estudios realizados en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad moderada-grave¹⁴ también han demostrado la eficacia de tratamientos antibióticos de corta duración. Así, 750 mg de levofloxacino al día durante 5 días fue al menos tan eficaz como 500 mg de levofloxacino al día durante 10 días.

Hay experiencia en otro tipo de procesos infecciosos, como piodonefritis y meningitis, en los que se han comparado tratamientos de corta y larga duración^{15,16}. No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la eficacia y seguridad en la utilización de tratamientos antibióticos de corta duración.

La duración óptima del tratamiento antibiótico en la IIA sigue siendo motivo de controversia, en parte por la falta de ensayos clínicos que hayan estudiado este aspecto de la infección. Un estudio controlado realizado en peritonitis bacteriana espontánea¹⁷ comparó 2 grupos de pacientes tratados con antibióticos durante 5 y 10 días, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las tasas de erradicación bacteriológica, recidivas y mortalidad. Puesto que el control y limpieza del foco infeccioso produce una disminución de la carga bacteriana, es de suponer que tratamientos antibióticos de corta duración deberían ser eficaces y seguros. Hay pruebas de que, en el paciente con una respuesta inmune apropiada y después de un control del foco adecuado, el inóculo residual puede responder a un tratamiento antibiótico más breve. De hecho, la prolongación del tratamiento antibiótico quizás sólo trate la inflamación más que la infección, además de favorecer la selección de microorganismos MR. Además, es probable que en el paciente que no responde, la prolongación del tratamiento antibiótico no evite el fracaso terapéutico.

En la IIA secundaria se han utilizado básicamente 2 tipos de parámetros como guía para limitar la duración del tratamiento antibiótico. El primero de ellos se basa en los hallazgos intraoperatorios du-

rante la intervención inicial. En el estudio de Schein et al¹⁸, los pacientes con IIA localizada recibieron tratamiento antibiótico sólo durante 2 días, mientras que aquellos con peritonitis más extensa recibieron hasta 5 días de tratamiento. No se encontró un aumento en la tasa de fracasos en relación con datos históricos, y en los 28 pacientes que siguieron esta pauta sólo se observó la presencia de un absceso subhepático y 3 infecciones de herida quirúrgica. Establecer un tratamiento antibiótico de duración fija podría tener sentido en tanto que se pudiera demostrar que el fracaso terapéutico es inevitable a pesar de la prolongación del tratamiento más allá de los 5 días. Así, estudios aleatorizados en pacientes con IIA de gravedad moderada, en los que se ha comparado la eficacia del tratamiento durante 3 días frente a 5 o más días, no han demostrado diferencias en la tasa de curación clínica¹⁹. El segundo parámetro utiliza la evolución clínica como guía de la duración del tratamiento antibiótico. La normalización del recuento leucocitario, la apirexia y la recuperación del funcionalismo intestinal, han sido los parámetros empleados clásicamente para decidir la finalización del tratamiento antibiótico en la IIA. Este hecho se basa en el hallazgo de diversos estudios observacionales que encuentran un bajo riesgo de fracaso terapéutico en pacientes que estaban afebriles y con recuento leucocitario normal en el momento de la retirada de los antibióticos^{20,21}. Además, se ha demostrado que la retirada de los antibióticos en cuanto desaparecían los signos de infección era tan eficaz como la terapia antibiótica de duración predeterminada y se asocia a un menor uso total de antibióticos²². Cuando el tratamiento antibiótico es guiado por indicadores clínicos y de laboratorio, la duración media del tratamiento antibiótico es de 5 días en pacientes con peritonitis extensa^{23,24}. Sin embargo, la cultura del tratamiento corto no se ha consolidado y la mayoría de los cirujanos consideran que 7 días es la duración mínima de tratamiento que deben recibir los pacientes con IIA²³.

Diferentes sociedades científicas han elaborado recientemente guías clínicas y recomendaciones acerca del diagnóstico y tratamiento de la infección IIA complicada^{25,26}, aconsejando tratamientos antibióticos de corta duración (tabla 1). Así, en la IIA de gravedad leve-moderada, en el paciente inmunocompetente y con un control de foco adecuado, el tratamiento antibiótico de 3 días de duración podría ser suficiente; en los pacientes con infecciones graves, el tratamiento antibiótico podría ser retirado al quinto día en el paciente estable, con la función intestinal recuperada y con un descenso en la respuesta inflamatoria. Los tratamientos prolongados podrían estar justificados en pacientes con amplias infecciones necrosantes del retroperitoneo, en los que el foco primario no se puede controlar de forma adecuada, en pacientes con peritonitis terciaria que han presentado repetidos intentos terapéuticos, o en pacientes con BGN no fermentadores. En cualquier caso, esta recomendación cae dentro del empirismo sin un adecuado soporte científico que la apoye.

Tabla 1

Recomendaciones sobre la duración del tratamiento antibiótico en la infección intra-abdominal

Duración tratamiento antibiótico	Indicación
24 h	- Lesión intestinal por traumatismo penetrante de < 12 h de evolución - Perforación gastroduodenal o de yeyuno proximal, en ausencia de tratamiento antiácido o quimioterapia de menos de 24 h de evolución - Apendicitis o colecistitis sin evidencia de gangrena, perforación o absceso con intervención precoz y efectiva
3 días	Infección leve-moderada, sin factores de riesgo de mala evolución y control de foco adecuado
5 días	Infección grave en el paciente sin shock séptico, control de foco adecuado, recuperación del funcionalismo intestinal

Adaptada de Guirao et al²⁷.

Marcadores biológicos como guía del tratamiento antibiótico

Una estrategia alternativa sería identificar marcadores biológicos de fácil utilización, que junto a los indicadores microbiológicos y clínicos habituales nos sirvieran como guía en la duración del tratamiento antibiótico. La ventaja potencial de esta estrategia sería una duración individualizada del tratamiento antimicrobiano en función de la respuesta del paciente.

La procalcitonina (PCT), uno de los precursores de la calcitonina, es un marcador biológico de utilidad para el diagnóstico de sepsis bacteriana^{27,28}. Diferentes estudios aleatorizados y controlados han evaluado la utilización de la PCT como indicador de la respuesta al tratamiento antibiótico, consiguiendo disminuir con su utilización la duración del tratamiento antibiótico en diferentes procesos infecciosos (tabla 2). Un estudio realizado en pacientes con sepsis grave o shock séptico ingresados en una UCI demostró que en los pacientes cuyo tratamiento antibiótico fue suspendido en función de un protocolo ajustado a los valores de PCT, hubo una reducción significativa en el tiempo de administración del tratamiento antibiótico y en la exposición total a éstos, sin encontrar diferencias en la tasa de curación clínica²⁹. Otro estudio realizado en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior³⁰ demostró que la utilización media de antibióticos fue inferior en los pacientes en los que se valoró la PCT frente al grupo control (5,7 frente a 8,7 días; IC del 95%, -40,3 a -28,7%). Además, los efectos secundarios relacionados con la utilización de antibióticos fueron menos frecuentes en el grupo de la PCT (el 19,8 frente al 28,1%; IC del 95%, -12,7 a -3,7%). También se ha valorado la utilidad de la PCT en pacientes con N-VM³¹. La determi-

Tabla 2

Estudios que han utilizado procalcitonina (PCT) como guía de la duración del tratamiento antibiótico

Autor	Tipo de infección	Pacientes		Efecto sobre la exposición antibiótica de la estrategia PCT frente a control	Mortalidad	
		PCT	Control		PCT	Control
Nobre et al ²⁹ (2008)	Sepsis grave o shock séptico	31	37	17,4 ± 7,6 frente a 13,6 ± 7,6 ^a	16,1%	16,2%
Schuetz et al ³⁰ (2009)	ITRI	671	688	5,7 frente a 8,75 ^b	5,1%	4,8%
Stolz et al ³¹ (2009)	N-VM	51	50	10 frente a 15 ^c	20%	28% ^d
Hochreiter et al ³³ (2009)	Infección con SRIS-UCI quirúrgica	57	53	5,9 ± 1,1 frente a 7,9 ± 0,5 ^e	26,3%	26,4%
Bouadma et al ³⁴ (2010)	Infección UCI médica	311	319	14,3 ± 9,1 frente a 11,6 ± 8,2 ^f	21,2%	20,4%

ITRI: infección del tracto respiratorio inferior; N-VM: neumonía relacionada con la ventilación mecánica; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; UCI: unidad de cuidados intensivos

^aMedia de días sin antibióticos; p = 0,04.

^bMedia de días de tratamiento antibiótico; cambio relativo en media de días -34,8% (-40,3 a -28,7).

^cMedia de días de tratamiento antibiótico; p = 0,038.

^dp = 0,32.

^eMedia de días de tratamiento antibiótico; p = 0,038.

^fDías sin antibióticos; p < 0,0001.

nación de PCT proporcionó un mayor número de días sin antibióticos valorado a los 28 días del comienzo de la N-VM (13 frente a 9,5 días), y por tanto una disminución en la duración del tratamiento antibiótico de un 27% en el grupo de la PCT ($p = 0,038$).

La PCT podría ser de utilidad para determinar la duración del tratamiento antibiótico en los pacientes quirúrgicos. En contraste con otros marcadores de inflamación, como las citocinas y reactantes de fase aguda, los valores de PCT aumentan mínimamente por el propio trauma quirúrgico³², lo cual tendría gran importancia en los pacientes con IIA. En 2 estudios controlados se incluyeron pacientes con IIA^{33,34}. En el estudio realizado por Hochreiter et al³³, de los 110 pacientes incluidos, 59 presentaban peritonitis (29 en el grupo de la PCT frente a 30 en el grupo control); los resultados están en la línea de los comentados previamente, observando una disminución en la duración del tratamiento antibiótico en los pacientes que siguieron una estrategia guiada con la PCT ($5,9 \pm 1,1$ frente a $7,9 \pm 0,5$ días; $p < 0,001$). Bouadma et al³⁴ realizaron un estudio con 621 pacientes graves ingresados en UCI; 14 pacientes en el grupo de la PCT y 20 pacientes en el grupo control presentaban IIA. Si bien los pacientes en los que se utilizó la PCT como guía para determinar la duración del tratamiento antibiótico tuvieron significativamente menos días de tratamiento que los pacientes del grupo control ($6,1 \pm 6$ frente a $9,9 \pm 7,1$; $p < 0,0001$), en el subgrupo con IIA esta diferencia no alcanzó significación estadística, posiblemente debido al hecho de que el número de pacientes incluidos era pequeño ($8,1 \pm 7,7$ frente a $10,8 \pm 6,7$ días; $p = 0,29$).

La duración óptima en el tratamiento antibiótico de la IIA, al igual que en otras infecciones, debería pasar por el desarrollo de una estrategia individualizada, aplicando protocolos prácticos de interrupción del tratamiento antibiótico que atiendan a parámetros clínicos y de laboratorio, o bien utilizando marcadores biológicos como la PCT, que no se vean afectados por el proceso inflamatorio quirúrgico y que posean suficiente sensibilidad y especificidad para ser utilizados como guía de la carga bacteriana y, por lo tanto, de la duración del tratamiento antibiótico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum Consensus Conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005;33:1538-48.
- Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2007;369:482-90.
- Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, Smith RL, Chong TW, McElearney ST, et al. Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med*. 2007;35:89-95.
- Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother*. 2009;64 Suppl 1:29-36.
- Van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. European Antimicrobial Resistance Surveillance System Group; European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1722-30.
- Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, et al; ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care*. 2007;16:440-5.
- Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H; European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) Project Group. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:159-67.
- Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA*. 2003;289:885-8.
- Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2920-5.
- Jeon MH, Choi SH, Kwak YG, Chung JW, Lee SO, Jeong JY, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62:402-6.
- Dennessen PJ, Van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1371-5.
- Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290:2588-98.
- Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2001;29:1109-15.
- Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2003;37:752-60.
- Kyriakidou KG, Rafailidis P, Matthaiou DK, Athanasiou S, Falagas ME. Short- versus long-course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adolescents and adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2008;30:1859-68.
- Karageorgopoulos DE, Valkimadi PE, Kapaskelis A, Rafailidis PI, Falagas ME. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Arch Dis Child*. 2009;94:607-14.
- Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriadias EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology*. 1991;100:1737-42.
- Schein M, Assalia A, Bachus H. Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery: a prospective study. *Br J Surg*. 1994;81:989-91.
- Basoli A, Chirletti P, Cirino E, D'Ovidio NG, Doglietto GB, Giglio D, et al. A prospective, double-blind, multicenter, randomized trial comparing ertapenem 3 vs. ≥ 5 days in community-acquired intraabdominal infection. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:592-600.
- Lennard ES, Minshew BH, Dellinger EP, Wertz M. Leukocytosis at termination of antibiotic therapy: its importance for intra-abdominal sepsis. *Arch Surg*. 1980;115:918-21.
- Lennard ES, Dellinger EP, Wertz MJ, Minshew BH. Implications of leukocytosis and fever at conclusion of antibiotic therapy for intra-abdominal sepsis. *Ann Surg*. 1982;195:19-24.
- Taylor E, Dev V, Shah D, Festekjian J, Gaw F. Complicated appendicitis: is there a minimum intravenous antibiotic requirement? A prospective randomized trial. *Am Surg*. 2000;66:887-90.
- Alcocer F, López E, Calva JJ, Herrera MF. Antibiotic therapy in secondary peritonitis: towards a definition of its optimal duration. *Rev Invest Clin*. 2001;53:121-5.
- Maseda E, Lillo M, Fernández L, Villagrán MJ, Gómez-Rice A, Ramasco F. Septic shock due to community-acquired complicated intra-abdominal infection treated with ertapenem: outcome in 25 cases. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2008;55:227-31.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:133-64.
- Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Álvarez-Lerma F, et al. Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection. *Rev Esp Quimioter*. 2009;22:151-72.
- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006;34:1996-2003.
- Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*. 2008;36:941-52.
- Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:498-505.
- Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:1059-66.
- Stolz D, Smyrniotou N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J*. 2009;34:1364-75.
- Rau B, Kruger CM, Schilling MK. Procalcitonin: improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis. *Langenbecks Arch Surg*. 2004;389:134-44.
- Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, Von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care*. 2009;13:R83.
- Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Álvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRO-RATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:433-524.