



Revista *de la* Facultad *de* Medicina

Publicación anticipada

Este artículo fue aprobado para publicación en el v69n3 de la Revista de la Facultad de Medicina teniendo en cuenta los conceptos de los pares evaluadores y los cambios realizados por los autores según estos conceptos. Por lo tanto, se publica la versión preliminar del artículo para su consulta y citación provisional, pero debe aclararse que esta puede diferir del documento final, ya que no ha completado las etapas finales del proceso editorial (corrección de estilo, traducción y diagramación) y solo los títulos, datos de autores, palabras clave y resúmenes corresponden a la versión final del artículo.

Esta versión puede consultarse, descargarse y citarse según se indique a continuación, pero debe recordarse que el documento final (PDF, HTML y XML) puede ser diferente.

Cómo citar:

Cortes-JA, Leal AL, Muñetón-López G, Bravo-Ojeda JS, Nocua-Báez LC, Avila V, et al.. [Guía de práctica clínica para la tamización de pacientes con riesgo de colonización por Enterobacteriales productores de carbapenemasas y el manejo de infecciones causadas por estas bacterias]. Rev. Fac. Med. 2021;69(3):e90140(In Press). English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v69n3.90140>.

Article in press

This article was accepted for publication in V69N3 of Revista de la Facultad de Medicina (Journal of the Faculty of Medicine), considering the concepts of the peer reviewers and the changes made by the authors based on said concepts. Therefore, the preliminary version of this article is published for consultation and provisional citation purposes. However, it should be noted that this version may differ from the final document since it has not completed the final stages of the editorial process (proof-editing, translation, and layout). Only the titles, authorship, keywords and abstracts will remain unchanged in the final version of the article.

This version can be consulted, downloaded, and cited as indicated below, but please bear in mind that the final document (PDF, HTML, and XML) may differ.

How to cite:

Cortes-JA, Leal AL, Muñetón-López G, Bravo-Ojeda JS, Nocua-Báez LC, Avila V, et al.. [Guía de práctica clínica para la tamización de pacientes con riesgo de colonización por Enterobacteriales productores de carbapenemasas y el manejo de infecciones causadas por estas bacterias]. Rev. Fac. Med. 2021;69(3):e90140(In Press). English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v69n3.90140>.

Tipo de artículo: Investigación original

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v69n3.90140>.

Guía de práctica clínica para la tamización de pacientes con riesgo de colonización por Enterobacteriales productores de carbapenemasas y el manejo de infecciones causadas por estas bacterias

Clinical Practice Guideline for screening of patients with risk of colonization by Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and managing infections caused by these bacteria

Título corto: GPC para tamización de pacientes con EP

Recibido: 28/08/2020 Aceptado: 17/02/2021

Jorge Alberto Cortés^{1,2}, Aura Lucía Leal^{2,3}, Gerardo Muñetón-López¹, Juan Sebastián Bravo-Ojeda¹, Laura Cristina Nocua-Báez¹, Vaneza Avila⁴, Edwin Silva⁵, Carlos Arturo Alvarez-Moreno¹, Pilar Espitia⁶, Sandra Milena Gualtero⁴, Sandra Liliana Valderrama⁴, Fredy Orlando Guevara⁷, Germán Esparza⁸, Carlos Humberto Saavedra¹, Jorge Augusto Díaz⁹, Martha Carolina Valderrama Rios^{1,2}

1. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
2. Comité de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
3. Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

4. Unidad de Infectología, Hospital Universitario San Ignacio y Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
5. Servicio de Infectología, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia,
6. División de Salud Pública, Secretaría Distrital de Salud
7. Departamento de Enfermedades Infecciosas, Clínica Reina Sofía, Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia.
8. Programa de aseguramiento de la calidad en el laboratorio PROASECAL SAS, Bogotá Colombia.
9. Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Nombre	ORCID	CvLAC
Jorge Alberto Cortés	https://orcid.org/0000-0002-0882-9652	https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000529818
Edwin Silva Monsalve	https://orcid.org/0000-0001-8117-0957	https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000476242
Carlos Arturo Alvarez Moreno	https://orcid.org/0000-0001-5419-4494	http://scienti.colciencias.gov.co:8081/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000090379
Jorge Augusto Díaz Rojas	https://orcid.org/0000-0003-0875-4846	https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000641782
Gerardo Muñetón López	https://orcid.org/0000-0002-9049-4678	https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001452626
Sandra Gualtero	https://orcid.org/0000-0003-3348-2387	https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000327751

Aura Lucía Leal	https://orcid.org/0000-0003-3063-3821	http://scienti.colciencias.gov.co:8081/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000302392
Vaneza Avila	orcid.org/0000-0002-0050-6883	https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001599448
Freddy Orlando Guevara Pulido	https://orcid.org/0000-0002-6256-4130	https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001603735
Sandra Valderrama	https://orcid.org/0000-0003-1833-1599	https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001130234
Laura Cristina Nócuca Báez	https://orcid.org/0000-0003-2869-2339	https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001838009
Juan Sebastián Bravo	No disponible	https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001599096
Pilar Espitia cc52314478	https://orcid.org/0000-0002-6287-7006	
Germán Esparza	https://orcid.org/0000-0002-8395-6803	https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001344197
Carlos Humberto Saavedra Trujillo	https://orcid.org/0000-0003-0068-6631	https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000170240
Martha Carolina Valderrama	https://orcid.org/0000-0003-4971-9692	https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000037599

Autor de correspondencia: Jorge Alberto Cortés

Dirección: Cra 30 no. 45-03, Edificio Facultad de Medicina, Oficina 510, Departamento de Medicina Interna, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: jacortesl@unal.edu.co

Número de palabras: 9744

Numero de figuras: 1

Número de tablas: 8

Resumen

Las infecciones por Enterobacteriales productores de carbapenemasas (EPC) han aumentado en los últimos años. Colombia se ha convertido en un país endémico para este grupo de microorganismos y las infecciones que causan tienen un impacto importante en términos de morbilidad y mortalidad. La identificación temprana de los portadores de EPC que ingresan como pacientes a las instituciones de salud es necesaria para implementar medidas de aislamiento y control de infecciones adecuadas que limiten la diseminación de este tipo de microorganismos en los hospitales. Además, el tratamiento de estas infecciones es difícil debido a las limitadas alternativas terapéuticas disponibles y la escasez de estudios que demuestren su efectividad en este escenario.

Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo es desarrollar una guía de práctica clínica (GPC) para la tamización de pacientes con riesgo de colonización por EPC y para el manejo de pacientes con infecciones, ya sea sospechadas o confirmadas, causadas por este tipo de bacterias, mediante un proceso de adaptación de GPC basado en la metodología ADAPTE. Con este propósito en mente, se hacen recomendaciones informadas en evidencia para realizar la tamización y oportuna identificación de portadores de EPC admitidos en instituciones hospitalarias, así como para el adecuado manejo farmacológico de las infecciones por EPC en este escenario.

Palabras clave: Guías de práctica clínica como asunto; Enterobacterales; Enterobacteriaceae; KPC-2 beta-lactamasa, *Klebsiella pneumoniae*; KPC-3 beta-lactamasa, *Klebsiella pneumoniae*; Polimixina; Colombia (DeCs).

Cortes-JA, Leal AL, Muñetón-López G, Bravo-Ojeda JS, Nocua-Báez LC, Avila V, et al.. [Guía de práctica clínica para la tamización de pacientes con riesgo de colonización por Enterobacterales productores de carbapenemasas y el manejo de infecciones causadas por estas bacterias]. Rev. Fac. Med. 2021;69(3):e90140. English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v69n3.90140>.

Abstract

Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) infections have increased in recent years. Colombia has become an endemic country for this group of microorganisms and the infections they cause have a serious impact in terms of morbidity and mortality. The early identification of CPE carriers who are admitted to health care institutions as patients is necessary to implement adequate isolation and infection control measures that limit the spread of this type of microorganisms in the hospital setting. Furthermore, treating these infections is a challenging task due to the limited therapeutic alternatives available and the fact that there are only quite a few studies proving their effectiveness in this setting.

Taking this into account, the objective of this work is to develop a clinical practice guideline (CPG) for the screening of patients at risk of CPE colonization and for the management of inpatients with suspected or confirmed infections caused by this type of enterobacteriaceae by means of a CPGs adaptation process based on the ADAPTE methodology.

With this purpose in mind, evidence-informed recommendations for the screening and timely identification of CPE carriers admitted to hospitals are made, as well as for the adequate pharmacological management of CPE infections in this setting.

Keywords: Clinical Guidelines as Topic; Enterobacterales; Enterobacteriaceae; Enterobacteriaceae Infections; Beta-Lactamase; KPC-2 Beta-lactamase, Klebsiella Pneumoniae; KPC-3 Beta-lactamase, Klebsiella Pneumoniae; Polymyxins; Avibactam;; Colombia (MeSH).

Cortes JA, Leal AL, Muñetón-López G, Bravo-Ojeda JS, Nocua-Báez LC, Avila V, et al. Clinical Practice Guideline for screening of patients with risk of colonization by Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and managing infections caused by these bacteria]. Rev. Fac. Med. 2021;69(3):e90140. English. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v69n3.90140>.

Introducción

Entre los problemas de salud pública que se han incrementado a nivel mundial se encuentra la resistencia bacteriana, siendo la responsable de la muerte de aproximadamente 25000 personas al año por infecciones relacionadas con resistencia a los antimicrobianos, según el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (1). Los carbapenémicos son los antibióticos con el espectro más amplio, tienen alta efectividad y un alto perfil de seguridad en comparación a otras alternativas terapéuticas contra microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos, siendo considerados un recurso fundamental para infecciones por microorganismos resistentes y con mejor perfil de seguridad que las demás alternativas terapéuticas, por

lo cual el surgimiento y propagación de la resistencia a los carbapenémicos es una importante amenaza en salud pública (2).

Algunos microorganismos son intrínsecamente resistentes a los carbapenémicos como *Stenotrophomonas maltophilia* que produce una Metalobetalactamasa (MBL) cromosomal conocida como L-1, pero la mayoría de bacterias desarrollan resistencia adquirida a los carbapenémicos (3). En la década de los 90, se encontraron MBL cromosómicas en algunos aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos y, posteriormente fue reportado en especies de *Acinetobacter*, pero recientemente éste material genético migró a los Enterobacterales (4). Las bacterias Gram negativas han desarrollado múltiples mecanismos de resistencia, algunas especies impiden que los carbapenémicos alcancen las proteínas de unión a penicilina disminuyendo la permeabilidad en la membrana celular; otro mecanismo es la expulsión activa de carbapenémicos con bombas de eflujo (5). La producción de betalactamasas corresponde a la forma de resistencia más importante clínica y epidemiológicamente; las carbapenemasas más reconocidas por su capacidad hidrolítica y poder de diseminación internacional a través de clones de alto riesgo son la carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* (KPC), la metalo-- β -lactamasa de Verona mediada por integrones (VIM), la metalo-- β -lactamasa de Nueva Dehli (NDM), la imipenemasa (IMP) y la carbapenemasa similar a oxacilinasas-48 (OXA-48). En América Latina las primeras que se documentaron fueron las KPC y, el primer país en documentarlas fue Colombia, en un aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* (6, 7)

Entre el orden de los Enterobacterales, la familia de las Enterobacteriaceae

aporta el mayor número de especies que pueden ser resistentes a los carbapenémicos debido a diversos mecanismos, causando infecciones graves como bacteriemia, neumonía e infección urinaria e intraabdominal complicada (8). La forma de resistencia más frecuentemente identificada es la generación de enzimas capaces de hidrolizar los betalactámicos incluyendoloscarbapenémicos, denominadasEnterobacteralesproductores de carbapenemasas (EPC)(9). En 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió un listado de microorganismos multirresistentes a los antibióticos prioritarios, en el que se observan 12 familias de patógenos para guiar y promover la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. En este grupo, as EPC son considerados prioridad crítica (10). Las infecciones por EPC pueden generar aumentos en complicaciones y en mortalidad, ésta última se ha estimado alrededor del 40%(11). Se ha documentado un riesgo significativamente mayor de mortalidad general en una revisión sistemática de la literatura (OR: 3.39; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2.35–4.89), en comparación a las infecciones producidas por microorganismos sensibles a carbapenémicos (12), datos que se han reproducido en nuestro medio(13, 14).

Los costos en salud de las infecciones causadas por EPC son más altos que los ocasionados por otras infecciones, como la influenza, afecciones crónicas tales como el asma, la patología hipertensiva o la diabetes; incluso se ha documentado que los costos se incrementan proporcionalmente con la incidencia de infección, aumentando 2.0, 3.4 y 5.1 veces para las tasas de incidencia de 6, 10 y 15 por cada 100 000 personas (15). En Colombia, en dónde las bacterias productoras de KPC son endémicas, también se ha descrito un costo incrementado en atención en salud en pacientes con infecciones por CRE. En el caso de infección urinaria, el costo incrementado

es de USD\$ 633 más, comparado con individuos cuyas infecciones son producidas por microorganismos sensibles a los betalactámicos (16) .

En esta guía se realizan recomendaciones basadas en evidencia científica y adaptadas al escenario colombiano, en un esfuerzo conjunto del Hospital Universitario Nacional de Colombia, la Universidad Nacional de Colombia, la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, la Pontificia Universidad Javeriana, la Asociación Colombiana de Infectología, y varias instituciones de Bogotá. La guía hace estas recomendaciones para ser implementadas en instituciones colombianas por parte de los grupos de control de infección (Comités de infecciones, Comités de Prevención de Infecciones, Comités de Infecciones asociadas a la atención en salud, o el que desarrolle sus funciones), así como por médicos generales, o especialistas que tengan que ver con el manejo clínico de estos pacientes, que incluyen internistas, especialistas en cuidado crítico e infectólogos, entre otros; sus recomendaciones pueden ser seguidas por los participantes en dichos comités de control de infecciones que incluyen enfermeras, químicos farmacéuticos, profesionales en microbiología (bacteriología, microbiología), así como el personal administrativo que da soporte a las funciones de estos comités.

Objetivos de la guía

El objetivo es el de generar una guía de manejo para la tamización de pacientes con riesgo de colonización por EPC, así como el tratamiento de pacientes con sospecha o documentación de infecciones por este tipo de microorganismos, a través de la adaptación de guías de práctica, utilizando la metodología ADAPTE(17). Se busca generar recomendaciones por parte del grupo de expertos en el área con diversas formaciones

(infectología clínica, control de infecciones, microbiología clínica, salud pública, farmacología y epidemiología), utilizando métodos participativos que se enfocan en procesos de búsqueda e identificación sistemáticas de la literatura científica y valoración en el contexto epidemiológico y del funcionamiento del sistema de salud colombiano.

Dichas recomendaciones deben colaborar con la toma de decisiones institucional de estrategias de tamización de pacientes (con sospecha o riesgo de infección) y de aquellos que requieran tratamiento antibiótico teniendo en cuenta el escenario clínico y los factores que incrementan la resistencia, que contribuyan a limitar o mitigar la diseminación de EPC y favorezcan los desenlaces clínicos de los pacientes.

Aspectos abordados por la guía

Los temas incluidos en la guía contienen la tamización de pacientes con riesgo de colonización por EPC, así como el manejo farmacológico de los individuos con sospecha o confirmación de infección por estos microorganismos.

Pacientes objetivo

Los pacientes a los cuales esta guía apunta son adultos (mayores de 18 años), atendidos o internados en instituciones de salud con riesgo de colonización por EPC y aquellos que tengan sospecha clínica o confirmación de infección por EPC.

Usuarios

Estas recomendaciones están encaminadas a dirigir al equipo de la salud que realiza actividades de control de infecciones, así como aquel que realiza

la atención clínica de pacientes adultos con sospecha de colonización por EPC, o sospecha o confirmación de infección por dichas Enterobacteriales en pacientes adultos. Este grupo incluye todos los grupos médicos, incluyendo aquellos en atención general, aquellos con especialización en urgencias, medicina interna, cuidado intensivo, infectología, control o prevención de infecciones, profesionales que trabajen en áreas de laboratorio clínico (bacteriología o microbiología) y enfermería; también van dirigidas a los que participen en la toma de decisiones en salud tanto colectivas como individuales, en escenarios clínicos, administrativos o financieros, en hospitales y aseguradores.

Metodología

En este proceso se utilizaron los métodos propuestos por la colaboración ADAPTE(17), una aproximación sistemática para lograr adaptación o modificación recomendaciones establecidas en un escenario de una cultura y organización definidas, con el fin de ser usado en entornos distintos, siendo así una opción racional a la generación de nuevas guías.

El objetivo de la adaptación es tomar ventaja de las guías de práctica clínica que ya existen, y así tener un proceso más eficiente de desarrollo e implementación de guías que tengan un alto nivel de calidad, asegurando recomendaciones que tengan en cuenta elementos de salud específicos e importantes en el contexto en el que se utilizan, y que estén ajustadas a los requerimientos, requerimientos, condiciones legales o normativas, prioridades y disponibilidad política y presupuestal específicas de nuestras instituciones.

Las recomendaciones resumidas en el este documento se contruyeron utilizando los siguientes pasos:

Paso 1. Se definieron los temas específicos a incluir en el documento de consenso y se plantearon preguntas puntuales a resolver de acuerdo con la necesidad que se encuentra en el escenario clínico diario sobre la adecuada identificación y tratamiento de EPC. Los temas y preguntas incluidas se seleccionaron de acuerdo con la experiencia del grupo desarrollador.

El Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) consistió en un infectólogo (JAC), una microbióloga con formación en control de infecciones (ALL), tres especialistas en medicina interna (GAM, JSB, LCNB). Se cuenta con experiencia en el desarrollo de guías de práctica clínica (JAC). En este fpasso se establecieron los términos globales de referencia, factibilidad de la adaptación en relación con la disponibilidad de información, metodología a usar, necesidades identificadas y recursos, y planeación del proceso.

Paso 2. Se formuló cada pregunta en formato PICO y se planeó la realización de búsquedas sistemáticas de la literatura en múltiples bases de datos (PubMed, Embase y sitios de guías de práctica clínica como SIGN, guideline central, etc.) para dar respuesta a cada pregunta. Se definieron criterios de inclusión y exclusión de los documentos a seleccionar (ver el proceso en el anexo 1). El GDG fue responsable de las búsquedas iniciales y el proceso de selección.

Paso 3. Una vez realizada la búsqueda sistemática de la literatura, se continuó con la selección de los documentos, y posteriormente con su evaluación y calificación usando herramientas diseñadas para documentos que guías de práctica clínica. Se evaluó la calidad metodológica de

los documentos identificados por medio del instrumento AGREE II (Evaluación e investigación de guías, por sus siglas en inglés) (18). Este documento evalúa varios aspectos relacionados con la metodología, la calidad, claridad y relación con los patrocinadores, con la que se realizó el documento, así como su validez, teniendo en cuenta que se espera una estrecha correlación la evidencia recolectada y sobre la que se sustentan las recomendaciones. Se tuvo en cuenta el tiempo de publicación de las guías, y los periodos en los que se realizó la identificación de la literatura científica para tener la evidencia más reciente. Se evaluó el contenido, identificando si las recomendaciones estaban debidamente sustentadas en evidencia y si existía coherencia con los respectivos niveles calificados. Se evaluó la coherencia mirando como se buscaron y seleccionaron los artículos que sustentan las recomendaciones, si existe una correlación entre dicha literatura y como fue resumida e interpretada, y entre la forma en que se interpretó y se formularon las recomendaciones. Por último, se revisó si las recomendaciones eran aceptables y válidas, dado nuestro trasfondo cultural, como funciona nuestro sistema de salud y la disponibilidad presupuestal.

Paso 4. Se evaluaron las guías identificadas por los miembros del GDG, se obtuvieron matrices de recomendaciones y se definió su potencial para ser aplicabilidas. Se seleccionaron para este proceso: "Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities" (19), "Screening for carriage of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in settings of high endemicity: a position paper from an Italian working group on CRE infections" (20), "Israeli National Policy for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Screening, Carrier Isolation

and Discontinuation of Isolation" (21), y "French recommendations for the prevention of 'emerging extensively drug-resistant bacteria' (eXDR) cross-transmission" (22).

Con base en lo encontrado en los documentos y en las evaluaciones de guías y revisiones sistemáticas, se realizó un proceso participativo de expertos en el que se construyeron las recomendaciones teniendo en cuenta la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)(23); se evaluó la concordancia entre las recomendaciones y los artículos sobre los que se establecían las mismas. Este sistema cuenta con diversos elementos de juicio para definir la fortaleza y sentido en las que se realizan las recomendaciones: a) la priorización del problema; b) el beneficio de los resultados deseables; c) el efecto de eventos adversos o indeseables; d) la certeza de la evidencia de dichos efectos; e) certeza o variabilidad en torno al valor y preferencia de cada uno de los desenlaces; f) el equilibrio entre las ganancias y los riesgos e inconvenientes; g) el uso de recursos y costos; h) la certeza de los requerimientos económicos; i) la costo-efectividad de las recomendaciones y j) la equidad de dichas recomendaciones. De acuerdo con el nivel de evidencia se estableció una categoría para las recomendaciones, la cual señala el nivel de confiabilidad otorgado al estimado del efecto (benéfico o adverso) de la intervención, de forma que las recomendaciones están a favor o en contra de su realización, así como el nivel de certeza que disponemos para definir si los efectos favorables de la misma son superiores a los efectos adversos (Anexo 1). Se realizó una tabla de evidencia a partir de cada una de las guías utilizadas.

Se realizó una declaración de intereses por parte de todos los participantes que incluyó diversos áreas que podían tener relación o no con los aspectos definidos en el documento. Dicha declaración se realizó antes de empezar las actividades de desarrollo del documento y previo a la reunión de consenso.

Preguntas escogidas

1. ¿A qué pacientes se les debe realizar tamización de colonización por EPC?
2. ¿Cuál es la tecnología recomendada para realizar la tamización de colonización por EPC en pacientes hospitalizados?
3. ¿Cada cuánto se debe realizar la tamización en los pacientes seleccionados para la búsqueda de Enterobacterales productoras de carbapenemasas?
4. ¿Qué antimicrobianos usar y cuál es la mejor estrategia para el tratamiento de infecciones causadas por EPC?

Se contó con participantes de diversas áreas que pudieran guiar las recomendaciones y evaluar potenciales barreras organizacionales o de aplicación de la guía. Esperamos realizar una actualización de las recomendaciones en un período de 3 años.

Recomendaciones y revisión de la evidencia

Pregunta No. 1

¿A qué pacientes se les debe realizar tamización para colonización por Enterobacterales productores de carbapenemasas?

Recomendaciones:

1. Se recomienda realizar vigilancia activa para colonización por Enterobacteriales productores de carbapenemasas.

Recomendación fuerte a favor, baja calidad de la evidencia.

2. Se recomienda realizar cribado de colonización asintomática guiada por la epidemiología local y la valoración del riesgo.

Recomendación fuerte a favor, baja calidad de la evidencia.

3. Las poblaciones a considerar de riesgo para la tamización incluyen pacientes con colonización previa por EPC, pacientes que hayan estado en contacto con otros pacientes colonizados o infectados, pacientes con historia de estancia en un hospital mayor a 24 horas en los últimos 6 meses, pacientes que asisten a diálisis, unidades de quimioterapia, unidades de cuidado crónico, unidades de oncología, unidades de trasplante, unidades de hemato-oncología, unidades de cuidado intensivo, reingreso a unidad de cuidado intensivo, pacientes previamente tratados con carbapenémicos y pacientes trasladados de cualquier institución.

Recomendación fuerte a favor, baja calidad de la evidencia.

Racionalidad de la recomendación

- a) Debido a la importancia clínica (morbilidad y mortalidad) de las infecciones por EPC, se considera realizar vigilancia activa de manera continua

- b) La mayoría de los estudios realizados evaluando la utilidad del cribado para colonización por EPC lograron demostrar disminución de las infecciones por estos microorganismos al realizar tamización en grupos de riesgo mediante cultivos semanales asociados a otras intervenciones como medidas de aislamiento de contacto, educación al personal asistencial, mejora de adherencia a la higiene de manos y optimización de formulación de antimicrobianos.
- c) El grupo de consenso considero en su totalidad que esta recomendación es fuerte a favor de la intervención a pesar de contar con evidencia de baja calidad, al tener en cuenta que la resistencia de las Enterobacterales a carbapenémicos en nuestro país es un problema de salud pública con altas tasas de resistencia sostenidas en el tiempo y circulación endémica de KPC.
- d) Los factores de riesgo para colonización por EPC incluyen la colonización previa por este microorganismo, la estancia prolongada en los hospitales, especialmente en las unidades mencionadas como cuidado crítico, diálisis, trasplante, hospitalización prolongada y uso previo de carbapenémicos.
- e) La identificación temprana de los pacientes colonizados permite el aislamiento oportuno de los pacientes y debe recordarse que estos pacientes no ameritan tratamiento.

Evidencia

En Colombia, la prevalencia de resistencia a carbapenémicos en aislamientos clínicos se presenta con variabilidad considerable de acuerdo con el tipo de microorganismo, la población estudiada y el área geográfica,

reportándose resultados tan bajos como 1% de resistencia a meropenem en *Escherichia coli* o resultados tan altos como 23% en *K. pneumoniae* o 60% en *Providencia rettgeri*. Entre los Enterobacterales resistentes a este grupo, datos recopilados desde 2012 en el Instituto Nacional de Salud, se informa que 89% de los aislamientos tienen resistencia mediada por la producción de carbapenemasas, con un 11% explicado por otros mecanismos entre los que se encuentra hiperproducción de AmpC y mutaciones de las porinas (24-26). De las carbapenemasas identificadas, se ha demostrado que existe una alta circulación betalactamasas de serina y metalobetalactamasas con un 65% de KPC y 22% de NDM. Aunque los datos son presentados de manera general, esta información y, especialmente la epidemiología local, es de vital importancia para las instituciones debido a que evidencian que la mayoría de las Enterobacterales resistentes a carbapenémicos circulantes en nuestro país tienen producción de carbapenemasas Clase A y B por lo cual los esfuerzos del programa de control de infecciones deben enfocarse en detectar estos mecanismos que además de ser los más comunes, son los que tienen mayor implicación en la salud pública y en la diseminación de resistencia intrahospitalaria (27-29). Por supuesto, la información local es determinante para definir la aplicabilidad de las recomendaciones aquí definidas, así como las mejores estrategias para identificación y tratamiento.

Los estudios realizados hasta el momento que justifican la recomendación del consenso y apoyan la vigilancia activa en pacientes asintomáticos, han evaluado el impacto de la tamización junto con otras estrategias aplicadas simultáneamente, lo que resalta la importancia de no realizar el cribado como única medida y hacerlo siempre de la mano con un programa de intervenciones que puedan disminuir la transmisión de la resistencia

identificada mediante la tamización. Las intervenciones estudiadas son múltiples con diferentes combinaciones. Por ejemplo, en un estudio realizado en un hospital de 1450 camas en Italia, se evaluó el impacto de una intervención multidisciplinaria para disminuir la incidencia de EPC con una estrategia que incluyó cribado mediante hisopado rectal a pacientes asintomáticos, combinada con cohortización de los pacientes con EPC, educación intensificada a personal asistencial sobre higiene de manos, limpieza de habitaciones e intensificación de las actividades programa de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) dirigido a controlar la formulación de carbapenémicos. El cribado específicamente se realizó a pacientes con estancias en unidades de cuidado intensivo, trasplante y hematológicas, con toma de muestra una vez por semana y a pacientes asintomáticos en otras unidades que tuvieron contacto cercano con pacientes con aislamientos clínicos o por tamización con EPC. Posterior al periodo de intervención de 30 meses, se logró evidenciar disminución en la tasa de infecciones del torrente sanguíneo por EPC y de colonización por EPC, lo que consolida el beneficio amplio y claro de la intervención multidisciplinaria con base en tamización asintomática (30). Otro estudio realizado en Chicago en instituciones de cuidado post hospitalario encontró como la implementación de cultivos de cribado en pacientes asintomáticos, asociado a aislamiento de contacto o cohortización y educación con énfasis en adherencia a higiene de manos, disminuyó la incidencia de todos los desenlaces clínicos evaluados, entre ellos colonización por EPC, infecciones por KPC y bacteriemia por todas las causas (31). Adicionalmente, un estudio realizado en el norte de Italia evaluó el impacto de cribado en el momento en que pacientes asintomáticos con factores de riesgo para EPC ingresaban. Allí se les realizó hisopado

rectal a todos los pacientes que presentaron contacto cercano con un paciente colonizado o infectado por EPC, pacientes transferidos desde otros hospitales, o desde países endémicos para EPC o pacientes que ingresaron a unidades cuidados intensivos, trasplante o hematológicos en hospitales con endemicidad conocida para EPC. Se realizó una intervención con aislamiento de contacto mediante habitaciones unipersonales o cohortización, en conjunto con vigilancia activa con cultivos de hisopados rectales, y se realizó asignación exclusiva de personal de salud, en los casos donde era posible, para cuidado de los pacientes con EPC. Posterior al periodo de intervención se logró una disminución en la tasa de incidencia de infecciones por EPC que pasó de 32 casos por 100.000 días paciente a 15 casos por 100.000 días paciente (32). Un estudio más grande, en Israel, en un hospital de 535 camas con servicio de cirugía de tórax, se evaluó la implementación de una estrategia multidisciplinaria durante 3 años que incluyó vigilancia activa en pacientes con alto riesgo para colonización por EPC, asociado con guías para aislamiento, cohortización y educación. La vigilancia activa se realizó mediante cultivos de hisopados rectales tomados una única vez a pacientes asintomáticos en contacto con individuos con infección o colonización por EPC, a pacientes con ingreso a unidad de cuidado intensivo (UCI), o a pacientes transferidos de otro hospital o de unidades de cuidado crónico. Posterior a la intervención, se identificó una disminución de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, y se disminuyó la infección cruzada por este microorganismo de 6% a 2% (33). En conclusión, los estudios mencionados anteriormente que reúnen el grueso de los resultados encontrados en los trabajos alrededor del mundo, reflejan un constante beneficio de la realización de vigilancia activa mediante hisopado rectal, siempre y cuando sea implementada en

conjunto con medidas de aislamiento de contacto y con un tercer o cuarto factor que puede incluir educación a personal asistencial, optimización de la higiene de manos o disminución en la formulación de carbapenémicos mediante los PROA. Los grupos de riesgo seleccionados para la vigilancia activa difieren un poco entre los trabajos, pero esta variabilidad es explicada debido a que las poblaciones estudiadas se obtuvieron de regiones endémicas y no endémicas para EPC, brindando heterogeneidad en los protocolos. A pesar de estas diferencias, lo que es importante para resaltar del cribado en estos trabajos, es que ningún estudio realizó tamización sistemática en todos los pacientes que ingresaron a las instituciones y que la totalidad de hospitales realizaron alguna selección de la población para la vigilancia activa, lo cual recomendamos debe ser definido en Colombia, por cada institución de salud de acuerdo con su epidemiología local y usando como guía los grupos propuestos de pacientes. Entre los factores de riesgo de colonización se incluyen la colonización previa, la estancia hospitalaria prolongada, el uso de dispositivos o ventilación mecánica, y en instituciones de cuidado de largo plazo, el uso de dispositivos y antibióticos, especialmente los carbapenémicos y las quinolonas(34-38).

Pregunta No. 2

¿Cuál es la tecnología recomendada para realizar la tamización de colonización por Enterobacteriales productores de carbapenemasas en pacientes hospitalizados?

Recomendación:

4. Se sugiere que cada institución, de acuerdo con su prevalencia de EPC y a la disponibilidad de recursos defina la tecnología a usar de acuerdo

el algoritmo (figura 1 y tabla 1) propuestos a continuación.

Recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia

Puntos de buena práctica clínica

- Si la institución tiene prevalencia de EPC menor a 15% se sugiere realizar medición de ésta cada 2 meses.
- En caso de identificar prevalencias mayores o iguales a 15% se recomienda no realizar nefelometría láser como prueba de tamización o, si la tamización inicial fue negativa, repetir la prueba con nefelometría con una nueva muestra de hisopado rectal. Lo anterior dada una menor sensibilidad y un menor valor predictivo negativo, que es insuficiente para descartar EPC en escenarios de altas prevalencias.
- En caso de presentar prevalencia de EPC mayores o iguales al 15%, se recomienda no realizar confirmación mediante la prueba CarbaNP o repetir la prueba confirmatoria con otro método dado que su valor predictivo negativo es insuficiente para establecer con certeza que no hay un EPC.
- La prueba de tamización realizada en agar MacConkey con sensidisco de meropenem, o suplementado con meropenem, podría usarse en escenarios de baja o alta prevalencia si previamente el laboratorio clínico realiza pruebas de estandarización y validación que permitan mejorar confiabilidad de resultados. Esta prueba puede representar una opción en instituciones con recursos limitados en las cuales la compra de agares cromogénicos o equipos de nefelometría láser se vea limitada.

Racionalidad de la recomendación

- a) Se puede realizar tamización para colonización por EPC en muestras obtenidas mediante hisopado rectal.
- b) Los sitios alternativos como toma de hisopados nasales, hisopados faríngeos, aspirados bronquiales y urocultivos en pacientes usuarios de sonda vesical, se deben considerar si existe sospecha directa de infección o colonización en estas localizaciones anatómicas.
- c) Existen diferentes tecnologías disponibles para este propósito; sin embargo, no se dispone de evidencia que demuestre superioridad de alguna prueba en disminución de infecciones intrahospitalarias o transmisión de EPC.
- d) Se recomienda utilizar pruebas microbiológicas para tamización de EPC con posterior uso de pruebas confirmatorias de producción de carbapenemasas, o en su defecto, pruebas que permitan realizar tamización de EPC directamente desde el hisopado rectal sin requerimiento de aislamiento microbiológico inicial (pruebas moleculares).
- e) Dado que no existe evidencia que permita clasificar una prueba como superior, cada institución debe definir de acuerdo con su prevalencia de EPC y disponibilidad de recursos la tecnología a usar. A continuación, se propone un algoritmo a seguir, y se resumen los datos relevantes respecto a rendimiento diagnóstico que permitan tomar las decisiones en una institución. Ver tabla 2(39-47) y figura 1.

- f) El algoritmo sirve para establecer la tecnología a utilizar en una institución, que puede escoger entre el uso de una prueba de tamización, seguido de una prueba de confirmación vs. PCR. Debido a la alta sensibilidad y especificidad de la PCR, no se requieren pruebas adicionales si se escoge esta alternativa.
- g) La selección de la prueba (o conjunto de pruebas) que se utilicen de acuerdo con la disponibilidad de recursos y costos, debe ir acompañada de un protocolo de aislamiento hospitalario para el manejo tanto del paciente sospechoso como del paciente en quien se confirma la colonización o infección por EPC.

Figura 1. Algoritmo para la realización de pruebas para tamización y confirmación de EPC.

Tabla 1: Rendimiento diagnóstico de las pruebas disponibles en nuestro medio para la detección de EPC

	Método de CDC* (39)	ID-Agar MacConkey (40, 41)	THM** (42)	CarbaNP*** (42, 43)	mCIM+ (42)	MALDI-TOF++ (42, 44)	CMSC+++ (42, 45)	ChromID CARBA (46, 47)	Nefelometría HB&L Carbapenemase Kit® (47)
Sensibilidad (%)	82,7	89,5	92% (IC 95%: 87% -95%)	97% (IC 95%: 94% -98%)	99% (IC 95%: 99% -100%)	99% (IC 95%: 99% -100%)	92.5 (87.1-97.3)	100	85
Especificidad (%)	82,7	89,9	93% (IC 95%: 86% -97%)	100% (IC 95%: 99% -100%)	99% (IC 95%: 96% -100%)	99% (IC 95%: 96% -100%)	35.5 (21.6-51.9)	90	100
OR de diagnóstico			98.156 (IC 95%: 48.175-199.995)	1277.710 (IC 95%: 751.391-2172.692)	3597.352 (IC 95%: 1287.575-10000)	1781.360 (IC 95%: 651.827-4868.228)			
ABC			0,97	1	1	1			

*CDC: Por sus siglas en inglés: Center for disease control and prevention

**THM: Test de Hodge modification.

***CarbaNP: Por sus siglas en inglés: "carbapenemase Nordmann-Poirel test"

+mCIM: Por sus siglas en inglés: "modified carbapenem inactivation method"

++MALDI-TOF: Por sus siglas en inglés: matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry

+++CMSC: CHROMagar™ mSuperCARBA™

IC: Intervalo de confianza

ABC: Área bajo la curva

Fuente: Elaboración propia a partir de la información de las referencias (39-47)

Evidencia

En Colombia, son limitadas las pruebas diagnósticas para la tamización de bacterias productoras de carbapenemasas. Las alternativas de tecnología para realizar la tamización incluyen pruebas microbiológicas de cultivo, la nefelometría láser y pruebas basadas en métodos moleculares, que deben realizarse según la disponibilidad de la institución. Para una discusión más amplia de la tecnología se recomienda consultar revisiones del tema, como la de Villegas et al. (48). Las pruebas se pueden clasificar de varias formas. Dependiendo del tipo de técnica pueden dividirse en pruebas fenotípicas o moleculares. Las primeras identifican la resistencia (o la sugieren), mientras que las segundas identifican los genes relacionados con dicha resistencia. Las pruebas moleculares tienen la ventaja de detectar y diferenciar las enzimas de forma directa, facilitando el proceso. Por otro lado, las pruebas fenotípicas se pueden clasificar dependiendo de su posibilidad de capturar o cribar la posible resistencia, con tiempos de resultados relativamente cortos, y en pruebas de diferenciación y clasificación que pueden identificar el tipo de enzima producida.

Pruebas moleculares: Dentro de las pruebas moleculares está la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que es posible realizar desde colonias en agar o directamente sobre muestras de hisopado rectal o materia fecal. Esta prueba tiene una mayor sensibilidad y especificidad y se considera confirmatoria. La detección directa en hisopados rectales ahorran tiempo permitiendo definir rápidamente la necesidad de continuar un aislamiento y permite la identificación correcta de los mecanismos de resistencia (49). En Colombia existen diferentes métodos comerciales que permite la utilización de esta técnica y la limitación más importante está relacionada

con el costo. Desafortunadamente, carecemos de estudios de costo-efectividad que permitan protocolizar el correcto uso de la prueba.

Pruebas fenotípicas: En Atlanta, los Centros de Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés)(39), desarrollaron una prueba de cribado la cual en la cual la muestra de hisopado rectal es emulsionada en 5mL de caldo tripticasa de soya al que se adiciona 1 sensidisco de 10µg de carbapenémico (ertapenem o meropenem) . Esta mezcla es incubada toda la noche y posteriormente subcultivada en agar MacConkey para incubarse durante una noche adicional. Si no se observa crecimiento, se informa como negativa en 48h, pero si existe crecimiento debe procederse a identificación de especie y aplicación de pruebas confirmatorias para carbapenemasas, requiriendo hasta 4 días para un resultado final. La sensibilidad y especificidad de este método es del 82,7% (39).

La inoculación directa en una placa de agar MacConkey que contengan un sensidisco de carbapenémico, tiene menos costo, y en muestras de buena calidad permite detectar colonias sospechosas de EPC(40, 41). Se ha planteado además la utilización de un sensidisco de meropenem con ácido borónico, lo que permite aislar los microorganismos productores de KPC, sin embargo estos sensidiscos no permiten la diferenciación de enzimas como OXA-48 y metalocarbapenemasas (VIM, NDM); el resultado de la inoculación directa se obtiene en 16 a 24 horas (40). Con el fin de encontrar EPC tipo KPC y OXA-48, la prueba de Hodge modificado tiene una alta sensibilidad, aunque baja para detectar MBLs. Además, frecuentemente pueden presentarse falsos positivos con cefalosporinasas como BLEE y AmpC en donde además se presentan mutaciones en las porinas. Esta prueba ofrece resultados en 18 a 24 horas (49). La inoculación directa

de hisopados rectales en agares cromogénicos selectivos específicos que incluyen carbapenémicos, son en general más costosos, pero permiten el estudio directo para determinadas carbapenemasas, su rendimiento diagnóstico es variable encontrándose sensibilidad entre 80-90% y especificidad desde 60% hasta 90%, dentro de éstas pruebas están: El mSuperCARBA™ (CHROMagar™, Paris, Francia), que ofrece resultados en 24h e incluye la detección de OXA-48like, KPC, NDM, VIM e IMI(45). Una de sus ventajas es que las muestras pueden ser de hisopado rectal, perineal, materia fecal e incluso orina. ChromID® CARBA SMART (BioMérieux, Francia), un agar que también permite la detección directa de OXA-48, KPC y NDM-1, y en él se pueden inocular muestras de hisopado rectal y materia fecal, el tiempo estimado para obtener un resultado es 18 a 24 horas y tiene un buen rendimiento(46). El método de inactivación de carbapenémico (mCIM), se basa en la hidrólisis de un sensidisco de 10 µg de Meropenem que se incuba con una suspensión bacteriana en caldo tripticasa de soja. El tiempo al resultado es 18-24h y la adición de EDTA facilita la diferenciación de metalocarbapenemasas pero no detecta co-producciones de enzimas(40, 46). La nefelometría láser es una metodología en la que se mide la intensidad de la radiación dispersa al atravesar una suspensión de partículas. Los viales que contienen una suspensión de carbapenémicos son inoculados con la muestra de hisopado rectal y la detección de EPC tiene una duración aproximada de 6 horas. En Colombia, se encontró un rendimiento de esta metodología para EPC con una sensibilidad de 85% y especificidad de 100%(47).

El Carba NP es una prueba confirmatoria acidimétrica, que detecta bacterias productoras de enzimas KPC, NDM-1, VIM, IMP, OXA-48, a partir del cambio de pH generado por la hidrólisis de Imipenem en contacto

con un lisado bacteriano(42). El tiempo al resultado es de 30 minutos a 2 horas, pero se debe sumar al tiempo total , la duración del cultivo inicial que suele ser 24 horas (43). Otra técnica para el diagnóstico de EPC es MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization, Time of Flight), que se basa en la separación de partículas de acuerdo con su masa y específicamente para la detección de carbapenemasas se requiere incubación del microorganismo con carbapenémico y la identificación de los picos de proteínas obtenidos como resultado de la hidrólisis. El tiempo al resultado es variable (4-6h) y su rendimiento dependerá de la expresión y el tipo de enzima. (44).

Finalmente, los sistemas semiautomatizados de microbiología entre los cuales se encuentran algunas casas comerciales disponibles en Colombia como Phoenix™ (Becton Dickinson, EEUU), MicroScan™ (Becman Coulter, Siemens, EEUU) y Vitek-2™ (bioMérieux, Francia) permiten además de la identificación de especie, la identificación de microorganismos resistentes a carbapenémicos e infieren la presencia de EPC a través de software expertos. Sin embargo, requieren pruebas confirmatorias adicionales debido a su limitada sensibilidad a la fecha(50).

Los algoritmos para la tamización recomendados por la guía ofrecen varias alternativas con rendimientos específicos, que globalmente permiten una certeza superior al 90% de la presencia de una carbapenemasa. Como se anota, en ausencia de una mayor certeza del rendimiento diagnóstico de diversas pruebas, y también de una evaluación de costo-efectividad en nuestro medio, cada institución tiene diferentes opciones para establecer una ruta diagnóstica que permita identificar los pacientes sospechosos y confirmar la presencia de un mecanismo de resistencia. Debido a los costos

y diversas negociaciones que pueden tener las diferentes instituciones, el uso de algunas tecnologías puede conllevar a mayor inequidad de forma regional, es decir, hospitales con menor capacidad económica estarían en desventaja frente a la posibilidad de obtener la tecnología y tener un mejor control de la diseminación de estos microorganismos multirresistentes.

Pregunta No. 3

¿Cada cuánto se debe realizar la tamización en los pacientes seleccionados para búsqueda de colonización por Enterobacteriales productores de carbapenemasas?

Recomendación

5. En pacientes que se encuentren en servicios de alto riesgo para colonización por EPC se sugiere la realización de cribado mediante hisopado rectal una vez por semana hasta el egreso hospitalario o hasta demostrarse la colonización por EPC.

Recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia

6. En pacientes con criterios para cribado al ingreso a la institución, pero sin estancia en servicios de alto riesgo, el cribado mediante una sola muestra de hisopado rectal es suficiente.

Recomendación condicional, muy baja calidad de la evidencia

Racionalidad de las recomendaciones

a) Evidencia sobre la periodicidad de las pruebas para el cribado es escasa, de muy baja calidad y heterogénea; sin embargo, los estudios suelen elaborar un cronograma con cribados semanales o cada dos semanas.

Evidencia

La guía de la OMS sugiere una periodicidad del cribado para EPC, cada una a dos semanas (51), mientras que las recomendaciones en Francia, Italia e Israel indican la realización de una prueba de cribado cada semana (20-22). No existen estudios primarios al respecto. La propuesta realizada busca que los pacientes con mayor riesgo de colonización durante la estancia hospitalaria puedan ser identificados oportunamente.

Pregunta no. 4

¿Qué antimicrobianos y cuál es la mejor estrategia para el tratamiento de infecciones causadas por Enterobacteriales productores de carbapenemasas?

Recomendación

7. En pacientes con bacteriemia por EPC realizar el cálculo del INCREMENT-CPE, para puntaje de mortalidad. Se recomienda manejo con terapia combinada en aquellos pacientes con valores iguales o superiores a 8 (ver tabla 2).

Recomendación fuerte a favor, evidencia baja.

8. En infecciones por EPC de clase A (KPC) se sugiere el uso de terapia combinada basadas en ceftazidima/avibactam como primera línea con las siguientes combinaciones: carbapenémico, polimixinas, tigeciclina, aminoglucósido, fosfomicina sódica o fluoroquinolonas.

Recomendación condicional a favor, evidencia baja.

9. En infecciones por EPC, se sugiere como alternativa (cuando no hay disponibilidad o resistencia a ceftazidima/avibactam) manejo con polimixina B o colistina con las siguientes combinaciones: carbapenémico, tigeciclina, aminoglucósido, fosfomicina sódica o fluoroquinolonas.

Recomendación condicional a favor, evidencia baja

Puntos de buena práctica

- La terapia antibiótica se puede iniciar según el sitio anatómico de la infección, puntaje de riesgo de mortalidad, epidemiología local y disponibilidad de antibiótico. El manejo antibiótico se puede ajustar según el diagnóstico clínico, aislamiento, perfil de susceptibilidad, concentración inhibitoria mínima (CIM), eventos adversos, y contraindicaciones e individualizar la elección de monoterapia vs terapia combinada.
- Se recomienda utilizar terapia combinada en infecciones por EPC, excepto en bacteriemia secundaria a infección de vías urinarias en ausencia de metalobetalactamasas, y considerar el uso de monoterapia en paciente bajo riesgo.
- Si en el esquema de terapia combinada hay sensibilidad intermedia al segundo antibiótico de la combinación o no hay disponible un segundo medicamento con susceptibilidad in vitro, se adicionará un tercer antibiótico.
- El uso de meropenem se debe considerar en terapia combinada cuando la CIM del aislamiento frente a este antibiótico sea $\leq 8 \mu\text{g/mL}$.

- De ser posible, se sugiere confirmación de mecanismo de resistencia a carbapenémicos, incluida la presencia de metalobetalactamasas, enzimas OXA-48 o coproducciones de enzimas.
- En caso de confirmación de presencia de metalobetalactamasas (NDM, VIM, etc.) o coproducción de enzimas (p. ej.: KPC + VIM), considerar la adición de aztreonam.
- Propender por el oportuno control de foco infeccioso si existe éste es susceptible de drenaje o hay la posibilidad de retiro de un dispositivo medico.

Racionalidad de las recomendaciones

- a) No existen estudios clínicos aleatorizados en el manejo de pacientes con infecciones por ERC.
- b) Los estudios disponibles sugieren un beneficio del uso de terapia combinada, especialmente en los pacientes más graves. Sin embargo, los medicamentos disponibles para el tratamiento de estas infecciones pueden tener una baja efectividad al ser utilizados en monoterapia, lo cual es especialmente cierto para las polimixinas, en donde la aplicación e interpretación de pruebas de susceptibilidad es controvertida y en donde los sistemas automatizados pueden tener una baja sensibilidad (menor a 70%).
- c) La combinación de ceftazidima/avibactam ha demostrado tener una adecuada susceptibilidad in vitro de una buena proporción de los aislamientos de EPC. Sin embargo, su beneficio clínico tiene información limitada, con series de casos y algunas cohortes, en las

que no parece haber diferencia entre su uso como monoterapia o en combinación.

- d) El perfil de seguridad de los betalactámicos, en general, y de la combinación ceftazidima/avibactam, es superior al de las polimixinas, por lo que se prefiere su utilización como base de los esquemas de terapia combinada.
- e) Los estudios de cohorte han mostrado que las infecciones urinarias y las infecciones de vías biliares tienen una menor mortalidad que las infecciones localizadas en otros órganos y su tratamiento se podría hacer con un solo medicamento.

Tabla 2: Puntuación del riesgo INCREMENT-CPE.

Variable	Puntaje
Sepsis severa o choque séptico.	5
Puntaje de Pitt mayor o igual a 6.	4
Índice de Charlson mayor a 2.	3
Origen de bacteriemia diferente a tracto urinario o biliar	3
Terapia antibiótica temprana inapropiada.	2

El punto de corte para definir alto riesgo de mortalidad y necesidad de terapia combinada se hace con un puntaje mayor o igual a 8.

Fuente: Elaboración propia a partir de información de Gutiérrez-Gutiérrez et al(52).

Evidencia:

La eficacia en monoterapia de los medicamentos activos in vitro contra EPC es dudosa y se considera que puede haber efectos sinérgicos o aditivos de ciertas combinaciones con antimicrobianos. Los estudios in vitro e in

vivo han evaluado los efectos de utilizar terapias dobles y triples con medicamentos que tienen diferentes mecanismos de acción (53). No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparen terapia combinada con monoterapia en este escenario específico; la realización de dichos estudios es compleja porque las poblaciones tratadas son heterogéneas, así como los medicamentos y dosis utilizadas son diversas, y la forma de realizar e interpretar las pruebas de susceptibilidad, lo que dificulta considerablemente realizar una síntesis de la evidencia. Solo hay estudios observacionales, que comparan los resultados para los pacientes tratados con monoterapia o combinada. Sin embargo, debe recordarse la importancia de aproximarse al paciente no solo con el manejo farmacológico sino teniendo en cuenta el foco de la infección ya que el control del mismo puede ser fundamental para disminuir el riesgo de mortalidad(13).

Una revisión sistemática realizada por Falagas et al, de 20 estudios que incluyeron 692 pacientes con manejo definitivo comparó la mortalidad del tratamiento combinado vs monoterapia, identificando una mortalidad del 60 y otra del 80%, respectivamente (54).

Zusman et al realizaron una revisión sistemática y metanálisis de manejo de polimixina en monoterapia y terapia combinada, en la que se incluyeron 22 estudios donde se concluyó que se presentaba menor mortalidad en terapia combinada en comparación a la monoterapia (55). Esta revisión sistemática evidencia los sesgos identificados en los estudios con la terapia combinada, donde se evalúa principalmente como terapia dirigida, presenta sesgo de supervivencia y confusión por indicación (es más probable que los pacientes más graves tengan una terapia combinada), la definición de exposición a diferentes tratamientos es heterogénea y

diversos criterios para el número de días de tratamiento, adicional a lo anterior hay estudios realizados en poblaciones que no son significativas, y en las que el control de factores de confusión no fue suficiente(56).

La cohorte retrospectiva INCREMENT fue un estudio multicéntrico de 26 hospitales de 10 países con 480 individuos con bacteriemia ocasionada por EPC. Implementaron un puntaje de predicción de la mortalidad evaluando este desenlace entre pacientes que recibieron monoterapia y terapia combinada, apropiada e inapropiada; la terapia apropiada se asoció a menor mortalidad que la terapia inapropiada (38.5% vs 60.6%), con una diferencia absoluta de 22.1% (razón de peligros de 0.45, $p < 0.0001$). En esta misma cohorte, se desarrolló un puntaje que permitió establecer la mortalidad, mediante un modelo de regresión logística jerárquica. El desenlace más importante fue la mortalidad por todas las causas medida 14 días después de la identificación de la bacteriemia. La capacidad predictiva del modelo y los puntajes se midieron calculando el área bajo la curva de la característica operativa del receptor. Dicho modelo incluyó las siguientes variables: sepsis grave o choque en la presentación (5 puntos); puntaje de Pitt de 6 o más (4 puntos); índice de comorbilidad de Charlson de 2 o más (3 puntos); fuente de bacteriemia que no sea el tracto urinario o biliar (3 puntos); terapia empírica inapropiada y terapia dirigida temprana inapropiada (2 puntos) (tablas 2 y 3)(57). El puntaje exhibió un área bajo la curva característica operativa del receptor de 0.80 (IC del 95%, 0.74-0.85) en la cohorte de derivación y 0,80 (IC del 95%, 0.73-0.88) en la cohorte de validación. Allí se encontró que el tratamiento combinado se asoció con una mortalidad más baja comparada con monoterapia en los pacientes con alta puntuación de mortalidad (48% vs 62%; razón de peligros ajustada 0.56 [IC 95%: 0.34 -0.91]), no documentada en

pacientes con baja puntuación de mortalidad (52). Una validación posterior mostró un rendimiento similar de la escala (58). A continuación, se discute la evidencia disponible para las alternativas terapéuticas utilizadas en el tratamiento de estas infecciones (tablas 4 y 5).

Tabla 3. Puntaje de Pitt

Criterio	Puntaje
Temperatura	
<35°C o >40°C	2
35.1-36°C o 39 – 39.9°C	1
36.1 – 38.9°C	0
Hipotensión	2
Episodio agudo con descenso TAS >30mmHg y TAD >20mmHg o Requerimiento de vasopresor o TAS <90mmHg	
Ventilación mecánica	2
Paro cardíaco	4
Estado neurológico	
Alerta	0
Desorientación	1
Estupor	2
Coma	4

Fuente: Elaboración propia a partir de Hilf et al y Gutiérrez-Gutiérrez et al (52, 57).

Tabla 4. Antibióticos utilizados en el tratamiento de las infecciones por EPC

Antibiótico	Dosis en pacientes con función renal normal	Escenario de uso	Efectos adversos más frecuentes
Aztreonam	2 g cada 8 horas	IVU complicada, infección intraabdominal complicada, infección de tejido blando por metalo-betalactamasas	

Ceftazidima / avibactam	2,5 g cada 8 horas	IVU complicada, pielonefritis, infección intraabdominal complicada, Neumonía nosocomial, infección de tejido blando.	Reacciones de hipersensibilidad, infección pos Clostridiodes difficile, nefrotoxicidad
Tigeciclina	100-200mg carga, 50-100mg cada 12 horas (No requiere ajuste a función renal)	Infección intraabdominal, neumonía nosocomial (Dosis), infección de tejido blando.	Reacciones de hipersensibilidad, nefrotoxicidad, insuficiencia hepática.
Aminoglucósidos	Gentamicina: 5-15mg/kg/día Amikacina: 15-30mg/kg/día	Infección de vías urinarias, neumonía nosocomial, - infección del torrente sanguíneo (Monitorización), infección de tejido blando.	Nefrotoxicidad, ototoxicidad, reacciones de hipersensibilidad.
Fosfomicina	2gr cada 6 horas, 8gr cada 8 horas	Infección de tracto urinario - 3 ATB (otras fuentes)	Hiponatremia, vómito, diarrea, reacciones de hipersensibilidad, insuficiencia hepática.
Carbapenémicos	Meropenem: 2gr cada 8 horas en infusión de 3 horas. Ertapenem: 1-2gr cada día	Uso de Meropenem con CIM $\leq 8 \mu\text{g/mL}$	Reacciones de hipersensibilidad, convulsiones.
Polimixinas	Polimixina B 2,5mg/kg dosis de carga en infusión de 2 horas, 12 horas después 100mg en infusión de 1 hora cada 12 horas (No requiere ajuste a función renal) Colistina: 2.5 - 5mg/kg/día (Requiere ajuste a función renal)	Neumonía asociada al ventilador, neumonía nosocomial.	Nefrotoxicidad, neuropatía, fotosensibilidad.

Fuente: Elaboración propia a partir de Cunha CB, et al(59).

Tabla 5. Ajuste renal de medicamentos utilizados en el tratamiento de EPC.

Función renal (mL/min)	Ceftazidima/avibactam (g/horas)	Amikacina (mg/K/horas)	Meropenem (g/horas)	Ertapenem (g/horas)
>80	2/0.5 c/8	15 c/24	2 c/8	1 c/24
50 - 80		7.5 c/24		
30 - 50	1/0.25 c/8	7.5 c/48	2 c/12	0.5 c/24
15 - 30	0.75/0.1875 c/12		1 c/12	
6 - 15	0.75/0.1875 c/24	3.75 c/48	0.5 c/24	
< 5 o TRR	0.75/0.1875 c/48	7.5 c/48	0.5 c/24	

TRR: Terapia de reemplazo renal.

Fuente: Elaboración propia a partir de Cunha CB, et al(59).

Ceftazidima/avibactam

Ceftazidima/avibactam es una combinación aprobada por la Agencia estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) y su contraparte europea (EMA por sus siglas en inglés). Contiene una cefalosporina de tercera generación combinada con un producto no betalactámico que inhibe las betalactamasas diazobicyclooctano, y se encuentra aprobado para el manejo de infección urinaria complicada incluyendo pielonefritis, infecciones intraabdominales complicadas (en dicho escenario se adiciona metronidazol), neumonía hospitalaria y asociada al ventilador. En Europa tiene una cuarta indicación para infecciones por Gram negativos en las que no existen otras alternativas terapéuticas. El avibactam tiene actividad in vitro, e inhibe las enzimas de clase A incluyendo beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas tipo KPC, enzimas clase C (AmpC cromosómica y plasmídica), y enzimas de clase D (OXA-48). No tiene actividad sobre

metallocarbapenemasas (VIM, NDM, IMP) ni frente a *Acinetobacter baumannii* complex (60).

Un metanálisis comparó la eficacia de ceftazidima / avibactam como monoterapia o terapia combinada en infecciones por EPC y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos. Se incluyeron once estudios en el metanálisis de 396 pacientes, de los cuales 202 recibieron terapia combinada. La tasa de mortalidad fue del 38.1% para la terapia combinada y del 30.9% para la monoterapia (RR = 1.18; IC 95%: 0.88 a 1.58). No se identificaron diferencias en los dos grupos, y los porcentajes de curación microbiológica fueron similares (64.9% para terapia combinada vs. 63.4% para monoterapia; RR = 1.04, IC 95% 0.85–1.28). Este metanálisis sugiere que el uso de ceftazidima/avibactam en monoterapia o terapia combinada para infecciones causadas por EPC podría mostrar un efecto similar sobre la mortalidad y las tasas de curación microbiológica, aunque es claro que aún se requieren mas estudios (61).

Un estudio observacional de 37 pacientes tratados con ceftazidima/avibactam para el manejo de EPC con 100% de susceptibilidad, encontró que la sobrevida a los 30 días fue del 76% y la falla microbiológica del 27% en pacientes manejados con este antibiótico. Un estudio con 109 individuos con infección del torrente sanguíneo por *K. pneumoniae* productora de KPC comparó el manejo de ceftazidima/avibactam en monoterapia vs terapia combinada con carbapenémico más colistina o aminoglucósido, evaluando como desenlace clínico la sobrevida con un 85% para el grupo tratado con ceftazidima/avibactam vs 40% para terapia combinada con carbapenémico (62).

En 2018, Van-Duin et al publicaron un estudio de 137 pacientes con

manejo con ceftazidima/avibactam (n= 38) comparado con colistina (n= 99). Se evaluó la mortalidad a 30 días, siendo 8% para el grupo tratado con Ceftazidima/Avibactam vs. 33% para el grupo tratado con colistina, mejorando el pronóstico en un 64% para el grupo de ceftazidima/avibactam (63).

El estudio de Tumbarello et al en 2019, que incluyó 208 individuos con bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, en el que 104 fueron manejados con ceftazidima/avibactam en monoterapia vs terapia combinada y 104 con otras terapias, con una duración de la terapia de 14 días, se encontró una mortalidad a 30 días de 36.5% para el grupo de ceftazidima/avibactam vs 55.7% para otras terapia combinadas (64).

Un estudio publicado en 2019 , de cohorte retrospectiva multicéntrico (6 centros de EEUU) realizado entre 2015 a 2019 por Jorgensen et al , incluyó pacientes, y se evaluaron características clínicas, microbiológicas y resultados de pacientes tratados con ceftazidima/avibactam en infecciones por gérmenes multidrogoresistentes (MDR) incluyendo EPC y *P. aeruginosa*, se tuvo como desenlace primario la mortalidad a 30 días por cualquier causa, la falla microbiológica a los 30 días y la desaparición de signos o síntomas relacionados. Cerca al 57% de los pacientes tuvieron un aislamiento, la mayoría del tracto respiratorio, y los hemocultivos fueron positivos en el 10.7% de los casos. La mortalidad y recurrencia a los 30 días ocurrieron en el 29.1% de las infecciones de tracto respiratorio y en 5.9% de las bacteriemias. Los predictores de malos desenlaces fueron la bacteriemia primaria OR: 2.27 (IC 1.15-4.62) e infección de tracto respiratorio OR: 1.24 (IC 1.18 -1.36). El inicio de ceftazidima/avibactam en las primeras 48 horas se asoció con mejores desenlaces (OR 0.4,

IC 95%: 0.18-0.93). Experimentaron efectos adversos 17 pacientes: 10 pacientes con lesión renal aguda, 3 con infección secundaria por *Clostridioides difficile*, 2 erupciones cutáneas y un caso con intolerancia gastrointestinal (65).

King et al, realizaron una cohorte retrospectiva, multicéntrico, de pacientes que fueron tratados con ceftazidima/avibactam para una infección EPC de cualquier sitio, entre marzo de 2015 y abril de 2016 en 9 sistemas de salud en los EE. UU., identificaron 60 pacientes, de los cuales el 59% paciente se encontraba en unidad de cuidado intensivo (UCI), 38% en ventilación mecánica, un 21% tenían requerimiento de soporte vasopresor y el 17% con bacteriemia. El resultado primario fue la mortalidad hospitalaria, que se encontró en 32%, principalmente para neumonía, y con mayor frecuencia entre los que requerían UCI (46%). Las tasas de mortalidad hospitalaria no fueron diferentes de forma significativa para pacientes con terapia combinada versus aquellos con monoterapia con ceftazidima/avibactam, o para pacientes con bacteriemia versus pacientes sin bacteriemia (66).

Los datos sobre la efectividad de ceftazidima/avibactam en pacientes críticamente enfermos y con ventilación mecánica son limitados. Un estudio de cohorte observacional retrospectivo, en 2 UCI de Grecia de pacientes con gérmenes resistentes a carbapenémicos, 41 pacientes que recibieron ceftazidima/avibactam se compararon con 36 pacientes que recibieron antibióticos distintos de ceftazidima/avibactam. La erradicación microbiológica se logró en 94.3% de aquellos con ceftazidima/avibactam y 67.7% en los del grupo control ($p = 0.021$), y se encontró curación clínica en 80.5% vs 52.8% de los pacientes ($p = 0.01$), respectivamente. Los resultados fueron similares en los subgrupos de bacteriemia. La

supervivencia a 28 días fue del 85,4% en los tratados con ceftazidima/avibactam y del 61,1% en los otros ($p= 0.035$), mientras que hubo 2 vs 12 recaídas en los grupos ceftazidima/avibactam y control, respectivamente ($p=0.042$). Un régimen que contenía ceftazidima/avibactam fue un predictor independiente de supervivencia y curación clínica (OR 5.6, $p=0.01$ y OR 5.1 y $p=0.004$, respectivamente), al igual que la gravedad de la enfermedad. No se registraron efectos secundarios significativos (67).

En 2019 un estudio de cohorte retrospectiva de un año de seguimiento, que incluyó 28 pacientes, comparó el manejo de infecciones por EPC tipo OXA-48 entre ceftazidima/avibactam vs otras terapias. Encontró 50% de mortalidad a 30 días por todas las causas para ceftazidima/avibactam vs 57% de otras terapias y la remisión clínica fue de 80% vs 53%, respectivamente, con resultados sin diferencias significativas (68).

Estudios observacionales que han comparado el desenlace mortalidad de ceftazidima/avibactam con otras terapias en pacientes con infección de vías urinarias, neumonía nosocomial, infecciones intraabdominales y del torrente sanguíneo evidencian una menor mortalidad en comparación con la terapia combinada con otros medicamentos. Como se anotó, a la fecha no existen ensayos clínicos que comparen ceftazidima/avibactam vs otras terapias en EPC (69, 70).

También existen estudios de farmacocinética y farmacodinamia, así como información de este orden proveniente del ensayo clínico REPROVE en fase III, el cual comparó manejo de ceftazidima/avibactam contra meropenem en pacientes con neumonía adquirida en el hospital y asociada al ventilador, y se observó que ceftazidima/avibactam no fue inferior al comparador y que sus concentraciones a nivel pulmonar son adecuadas (71).

La vida media de ceftazidima es de 1.7 a 2 horas con un porcentaje de unión a proteínas del 17%; su efecto farmacodinámico es independiente de la concentración, se administra como infusión intermitente, no se metaboliza y entre los efectos colaterales mas frecuentemente identificados se encuentran dolor abdominal, vómito y diarrea, cefalea y reacciones en el sitio de infusión (71, 72). Su eliminación es exclusivamente renal y se necesita un ajuste de la dosificación manteniendo la proporción 4:1 (73-81) (Ver tablas 4 y 5).

Una guía reciente desarrollada por infectólogos norteamericanos, sin incluir especialistas de otras áreas(82), ni una metodología clara, ha propuesto la utilización de monoterapia en pacientes con infecciones diferentes al tracto urinario producidas por EPC, junto con otras opciones no disponibles a la fecha en nuestro país (meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam). Estas recomendaciones no tienen una evidencia científica que las soporte apropiadamente y pueden no tener aplicación en Colombia, escenario en el que la resistencia a los carbapenémicos entre diferentes enterobacterias se asocia con una susceptibilidad al ceftazidime/avibactam de 68.6 a 81%, únicamente(83).

Tigeciclina

Es un derivado de las tetraciclinas, con resistencia intrínseca en *Proteus* spp., *Providencia* spp. y *Morganella* spp. Ni et al. realizaron un metanálisis de 21 estudios donde se compararon los resultados asociados con tigeciclina versus otros agentes antimicrobianos. No se pudo establecer una diferencia significativa en la mortalidad en aquellos pacientes tratados con tigeciclina vs. aquellos tratados con otros antibióticos. En la evaluación de subgrupos, tigeciclina en combinación se asoció con una

menor mortalidad. Este análisis estuvo limitado por la heterogeneidad de los estudios, tipos de infección y los comparadores (84, 85). En Colombia, la ACIN ha planteado su utilización en las indicaciones tradicionales aprobadas por FDA, es decir, en la infección intraabdominal y aquellas que se relacionan con la piel y los tejidos blandos(86). Adicionalmente, se ha considerado el uso de dosis más elevadas para mejorar la relación farmacocinética/farmacodinámicas del medicamento, con estudios de modelos farmacológicos (87), como de experiencias clínicas(88).

Se conocen sus limitaciones en la realización de pruebas de sensibilidad. La toxicidad está determinada principalmente por efectos menores como náuseas, aunque puede evidenciarse pancreatitis aguda (15%), toxidermia (10%), pseudotumor cerebral,, prolongación de los tiempos de coagulación y un estado catabólico alto (89); existe un incremento de efectos adversos relacionados con dosis mayores a las usuales.

Aminoglucósidos

Estos medicamentos han sido utilizados en monoterapia o en combinación. Tienen tasas más altas de eliminación de *K. pneumoniae* en orina comparados con tigeciclina y polimixina B. van Duin et al estudiaron una cohorte de 157 pacientes con infección de vías urinarias por *K. pneumoniae* productos de KPC, con sensibilidad cercana al 85%, encontrando menor probabilidad de fracaso al ser comparado con colistina, TMP/SMX o fosfomicina (90).

La nefrotoxicidad ha sido reportada en el manejo por aminoglucosidos, y se encuentra entre el 15 y el 50%, y la ototoxicidad alrededor del 10%. La resistencia es mediada por enzimas modificadoras de aminoglucósidos

y por protección ribosomal como las metil-transferasas del ARNr (ArmA, RmtA, etc.), encontradas en microorganismos productores de NDM, principalmente (91).

Fosfomicina sódica

No identificamos estudios con una muestra suficiente de individuos para comparar los desenlaces de los pacientes tratados con y sin fosfomicina. No es la primera opción contra infecciones graves por EPC si hay otros medicamentos activos disponibles. La resistencia ha sido descrita durante el tratamiento en 5% de los aislamientos, incluso para su uso en combinación para infecciones causadas por Enterobacterales productores de KPC. La toxicidad es derivada principalmente de una alta carga de sodio (14 mEq/gr, correspondiente a 350 mEq/día con dosis de 24 grs), reportada entre 15 a 30% de los pacientes(92). Su ajuste en relación a la función renal se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Ajuste de fosfomicina y colistina a función renal.

Función renal (mL/min)	Fosfomicina	Colistina*	
		mg al día (base de colistimetato)	Millones de UI al día
>90	Sin modificar cada 8 horas	360	10.9
80 - 90		340	10.3
70- 80		300	9
60 - 70		275	8.35
50 - 60		245	7.4
40-50		220	6.65
30-40	70% dosis normal cada 8 o 12 horas	195	5.9
20-30	60% dosis normal cada 8 o 12 horas	175	5.3
10-20	40% dosis normal cada 8 o 12 horas	160	4.4
<10	20% dosis normal	130-145	3.95 - 4.4
HD	2 gr (al final de sesión) cada 48 horas	48 horas	

*Dosis de base

Fuente: Elaboración propia a partir de Cunha CB, et al(59).

Polimixinas

Las polimixinas son antibióticos catiónicos activos contra EPC y en por mucho tiempo han sido los últimos recursos contra estas bacterias. Especies de *Proteus*, *Serratia*, *Hafnia*, *Morganella* y *Providencia* se consideran intrínsecamente resistentes a Polimixinas (53).

Zusman et al, en una revisión sistemática, publicada en 2017, incluyeron 22 estudios de 537 pacientes; el primer desenlace fue mortalidad a 30 días. Ésta se asoció en el grupo de monoterapia con polimixina con un OR de 1.58 (IC 95%: 1.03-2.42) al ser comparada con la terapia combinada de polimixina en combinación con carbapenémico (93). Los estudios en pacientes con bacteriemia por *Pseudomonas* y Enterobacterales resistentes a carbapenémicos incluyen el estudio realizado por Zarkotou et al, que evaluó los predictores de mortalidad en infecciones de torrente sanguíneo por *K. pneumoniae* productora de KPC: la proporción total de fallecimientos fue del 52.8% y, por infección, del 34%. Este estudio mostró que el uso de medicamentos con efecto in vitro (terapia apropiada) se asoció con una menor mortalidad (92, 94), permitiendo concluir que es importante incluir en los esquemas terapéuticos antibióticos activos contra los microorganismos identificados in vitro.

Un estudio de cohorte retrospectiva con un total de 41 pacientes con *K. pneumoniae* productor de KPC, con una tasa de mortalidad global del 39%, permitió identificar que la terapia adecuada y aquella combinada se relacionaba con una mayor supervivencia (OR: 0.07 IC: 0.009 a 0.71 p=

0.02). La mortalidad con colistina y polimixina en terapia combinada fue del 33% vs monoterapia del 36.7% (92).

La recomendación del uso de polimixinas en casos en los que se identifican infecciones invasivas por EPC, se basa en los resultados de algunos estudios analíticos (cohortes, casos y controles) y algunos observacionales (series de casos) en los que hay importante riesgo de sesgos, ya que no hay ensayos clínicos que evidencien cual uso de polimixina, en monoterapia vs combinada, sería mejor para el manejo de EPC (95). Adicional a lo anterior, es importante anotar que existe también una importante controversia en el uso adecuado de las polimixinas (colistina o polimixina B) en términos de la identificación de su susceptibilidad *in vitro* (96), su farmacocinética, especialmente en individuos agudamente enfermos (97), que sugieren que a las concentraciones alcanzadas en una importante proporción de pacientes, el medicamento no permite actividad bactericida importante para muchos aislamientos, y que se asocian con nefrotoxicidad (98). Estos datos de los estudios clínicos, aquellos de susceptibilidad *in vitro*, aquellos de farmacocinética y farmacodinamia, tomados en conjunto, sugieren que estos antibióticos no deben ser usados como monoterapia en este escenario y únicamente se consideran como alternativas a los esquemas disponibles. Una guía más extensa sobre el uso de las polimixinas realizadas por varias sociedades se encuentra disponible en la literatura (95).

La dosificación de las polimixinas depende del producto a utilizar. Un estudio de farmacocinética poblacional sugiere que la dosis recomendada para lograr el parámetro farmacodinámico ideal (área bajo la curva con relación a la CIM mayor a 50) se logra con una carga de 2.5mg/Kg por dos dosis, seguidas de una dosis de 100 mg cada 12 horas (equivalente

25.000 UI/Kg en la dosis de carga y a 1'000.000 UI cada 12 horas en adelante). La polimixina no requiere ajuste en falla renal(97). Por otro lado, la forma comercial de colistina para administración parenteral es la prodroga metilsulfonato de colistimetato. Un millón de UI de colistimetato son equivalentes a 33mg de base de colistina. Se acostumbra usar una carga de 300mg base (equivalente a 9 millones de UI) y continuar con la dosificación cada 12 horas. En la tabla 6 se muestran las dosis ajustadas a la función renal de la colistina(95).

Carbapenémicos

Es conocida la actividad diferencial de las diferentes carbapenemasas según tipo de enzima y de los niveles de expresión de genes de las carbapenemasas

Los datos de modelos por simulación de Montecarlo sugieren que la probabilidad de alcanzar el parámetro farmacodinámico objetivo es de alrededor del 80% para los aislamientos con una CIM de 8 µg/mL, si se administra meropenem a una dosis de 2 g cada 8 h por infusión prolongada (3 horas) (99). Sin embargo, la información es limitada para recomendar uso de carbapenémicos como monoterapia; cerca de 20 artículos que analizan la eficacia de imipenem o meropenem muestran que hay tasas de curación clínica cercana al 70% con una CIM igual o inferior a 4 µg/mL, vs. una respuesta de 29%, cuando la CIM es igual o superior a 8 µg/mL (100).

El uso de carbapenémicos en combinación se fundamenta en estudios de observacionales de infecciones por EPC – KPC e infección de torrente sanguíneo(101). Meropenem en dosis altas y en combinación se asoció

con una menor mortalidad diferencial cuando se comparó una CIM menor o igual a 8 µg/mL vs. una CIM igual o superior a 16 µg/mL. Con la información disponible, se puede considerar adicionar este medicamento si el aislamiento tiene una CIM ≤ 8 µg/mL, siempre que otros medicamentos in vitro activos no sean apropiados para el origen específico de la infección, especialmente si las otras combinaciones conllevan un alto riesgo de toxicidad. No existe evidencia en EPC mediados por producción de MBL, OXA-48 u otro mecanismo de resistencia. El uso de estas moléculas puede facilitar la aparición de niveles más altos de resistencia a carbapenémicos o mantener la endemidad en regiones como la nuestra.

Doble carbapenémico

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la enzima KPC presenta mayor afinidad por ertapenem comparado con otros carbapenémicos. La hipótesis que soporta esta combinación radica en la posibilidad de que ertapenem se comporte como "suicida" permitiendo una mayor actividad de meropenem o doripenem. Su uso se ha evaluado en diferentes Enterobacteriales descritas en series de casos no comparativas y en casos y controles que utilizan una combinación con ertapenem con meropenem o doripenem y un número limitado de estudios de cohorte(101), sugiriendo que son sinérgicos in vivo contra otras EPC y que su uso podría relacionarse con una menor mortalidad. Su uso debe considerarse únicamente cuando no existan otras opciones razonables.

Implementación, aplicabilidad, indicadores de gestión y actualización de la guía

Un elemento importante para la implementación de la guía es la generación

de indicadores que permitan seguir su utilización y desempeño. Se proponen indicadores que podrían permitir hacer la evaluación de la guía y generar planes de mejoría institucional.

Una de las barreras de acceso e implementación de la presente guía tiene que ver con la inequidad del sistema de salud colombiano. Las diferencias entre los valores comerciales de las distintas opciones para diagnóstico y tratamiento pueden imponer limitaciones importantes a la hora de adquirir, acceder o utilizar la tecnología disponible en nuestro medio o la utilización de los medicamentos. Como se mencionó no existen en el país estudios grandes de costo efectividad del diagnóstico y tratamiento de infecciones por EPC, su diagnóstico y su tratamiento. Se requieren evaluaciones de costo efectividad locales que permitan establecer las mejores estrategias para nuestro sistema de salud.

Se espera realizar una actualización de la presente guía en los siguientes 5 años o antes si nueva evidencia se considera relevante o si nuevos antimicrobianos con actividad frente a EPC se encuentran disponibles en el país.

En la tabla 7 se presentan indicadores de gestión propuestos para la implementación y seguimiento de la presente guía.

Tabla 7. Indicadores de gestión de la aplicación de la guía

Indicador	Numerador	Denominador	Interpretación
Incidencia de infecciones por EPC x 10.000 días de estancia	Número de infecciones mensuales por EPC	Días de estancia hospitalaria	Número de casos nuevos de infecciones por EPC. Permite comparaciones en la institución y entre instituciones

Incidencia de infecciones por EPC x 10.000 días de estancia entre los que tienen tamización negativa o no la tienen	Número de infecciones por EPC, entre grupo con tamización negativa o no tamizados	Días de estancia hospitalaria entre los que tienen tamización negativa o no la tienen	Se espera que sea cercana a 0. Es un indicador de las medidas de control de infección generales. Su incremento puede sugerir que se requiere hacer tamización entre algunos grupos no definidos previamente para la institución
Porcentaje de población especial tamizada	Número de individuos tamizados de las poblaciones seleccionadas por la institución	Número total de individuos de las poblaciones seleccionadas por la institución para tamización	Indica el cumplimiento de la tamización en los grupos seleccionados
Prevalencia bimensual de EPC entre pacientes cribados	Número de individuos con resultados positivo para las pruebas de tamización y confirmación	Número total de paciente tamizados	Es opcional. Permite evaluar la prevalencia de EPC en la población que es remitida o que se considera en riesgo
Porcentaje de pacientes con infecciones graves por EPC con terapia combinada	Número de pacientes con infecciones graves por EPC con terapia combinada de las opciones recomendadas	Número total de paciente con infecciones graves por EPC	Opcional. Permite identificar si los grupos siguen las recomendaciones de la guía y brindan las mejores alternativas a la fecha.
Porcentaje de mortalidad en pacientes con infecciones graves por EPC	Número de pacientes que fallecen con infecciones graves por EPC	Número total de pacientes identificados con infecciones graves por EPC	Evalúa la efectividad de las guías. Un alto porcentaje puede llevar a considerar el uso de estrategias de identificación de pacientes más temprano y ahorro en el uso de carbapenémicos

Fuente: Elaboración propia.

Financiación y conflicto de intereses

Este documento no tuvo financiación directa y se hizo con apoyo del Hospital Universitario Nacional de Colombia y la Universidad Nacional de Colombia, así como la Asociación Colombiana de Infectología. Los siguientes autores declararon no tener conflicto de intereses: JAC, LCNB, VA, SMG, PE, ES, JAD, CHS. Declararon conflicto de intereses: ALL (Becton Dickinson, Merck Sharp and Dohme, Pfizer), JSB(Pfizer), CAAM (Pfizer), GM (Pfizer), SLV (Merck Sharp and Dohme), FOG (bioMerieux, Pfizer, RP Pharma), CV (Pfizer), GE (bioMerieux, Becman Coulter, Becton Dickinson, Pfizer, Merck Sharp & Dohme, Zambon). Las instituciones que apoyaron no tuvieron ninguna injerencia sobre el contenido y las recomendaciones realizadas en este documento.

Referencias

1. Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, Voss A, Goossens H, Pittet D, et al. Ready for a world without antibiotics? The Pensieres Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; 1: 11. <https://doi.org/10.1186/2047-2994-1-11>
2. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis* 2016; 3: 15-21. <https://doi.org/10.1177/2049936115621709>
3. Sanchez MB. Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Microbiol* 2015; 6: 658. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00658>
4. Patel G, Bonomo RA. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases. *Front Microbiol* 2013; 4: 48. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00048>

5. Meletis G, Exindari M, Vavatsi N, Sofianou D, Diza E. Mechanisms responsible for the emergence of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Hippokratia* 2012; 16: 303-7.
6. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol* 2007; 2: 501-12. <https://doi.org/10.2217/17460913.2.5.501>
7. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2880-2. <https://doi.org/10.1128/AAC.00186-06>
8. Suay-Garcia B, Perez-Gracia MT. Present and Future of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections. *Antibiotics (Basel)* 2019; 8. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030122>
9. Livermore DM, Nicolau DP, Hopkins KL, Meunier D. 'CRE, CRO, CPE and CPO': terminology past its 'sell-by-date' in an era of new antibiotics and regional carbapenemase epidemiology. *Clin Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa122>
10. World Health Organization. WHO Priority Pathogens List for R&D of New Antibiotics. 2017.
11. Ramos-Castaneda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, Paillier-Gonzalez JE, Saldana-Campos JC, Salinas DF, et al. Mortality due to KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Systematic review and meta-analysis: Mortality due to KPC *Klebsiella pneumoniae* infections. *J Infect* 2018; 76: 438-48. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.02.007>
12. Martin A, Fahrbach K, Zhao Q, Lodise T. Association Between

Carbapenem Resistance and Mortality Among Adult, Hospitalized Patients With Serious Infections Due to Enterobacteriaceae: Results of a Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy150. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy150>

13. Gualtero S, Valderrama S, Valencia M, Rueda D, Munoz-Velandia O, Ariza B, et al. Factors associated with mortality in Infections caused by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Infect Dev Ctries* 2020; 14: 654-9. <https://doi.org/10.3855/jidc.12267>

14. Cienfuegos-Gallet AV, Ocampo de Los Rios AM, Sierra Viana P, Ramirez Brinez F, Restrepo Castro C, Roncancio Villamil G, et al. Risk factors and survival of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a KPC endemic setting: a case-control and cohort study. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 830. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4461-x>

15. Bartsch SM MJ, Mueller LE, Miller LG, Gohil SK, Huang SS. Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(1):48 e9- e16.

16. Vargas-Alzate CA H-GL, Jiménez-Quiceno JN. Costos médicos directos de las infecciones del tracto urinario por bacilos Gram negativos resistentes a betalactámicos en un hospital de alta complejidad de Medellín, Colombia. *Biomédica*. 2019;39:35-49.

17. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care* 2006; 18: 167-76. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzi108>

18. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the

AGREE project. . Qual Saf Health Care 2003;12(1):18-23.

19. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities. . Geneva: World Health Organization; 2017 Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

20. Ambretti S, Bassetti M, Clerici P, Petrosillo N, Tumietto F, Viale P, et al. Screening for carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in settings of high endemicity: a position paper from an Italian working group on CRE infections. Antimicrob Resist Infect Control 2019; 8: 136.

<https://doi.org/10.1186/s13756-019-0591-6>

21. Solter E, Adler A, Rubinovitch B, Temkin E, Schwartz D, Ben-David D, et al. Israeli National Policy for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Screening, Carrier Isolation and Discontinuation of Isolation. Infect Control Hosp Epidemiol 2018; 39: 85-9. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.211>

22. Lepelletier D, Berthelot P, Lucet JC, Fournier S, Jarlier V, Grandbastien B, et al. French recommendations for the prevention of 'emerging extensively drug-resistant bacteria' (eXDR) cross-transmission. J Hosp Infect 2015; 90: 186-95. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.04.002>

23. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011; 64: 383-94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>

24. Castro ALL. Boletín informativo Numero 1-10. Grupo para el control de la Resistencia bacteriana de Bogotá. [Internet] 2017

[Consultado:12 Noviembre 2019]. <https://doi.org/https://www.grupogrebo.org/#Boletines>

25. Ovalle M V SSY, González M N , Hidalgo A M , Duarte C, Beltrán M. Resultados de la vigilancia nacional de la resistencia antimicrobiana de enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores en infecciones asociadas a la atención de salud, Colombia, 2012-2014. *Biomédica* 2017;37:473-85.
26. (INS). INdS. Resultados del Programa de Informe de Resultados de la Vigilancia por Laboratorio de Resistencia antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) 2018. . Consultado Online marzo 17 2020 2018.
27. Control. CfD. Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). . CRE 2015.
28. Friedman ND, Carmeli Y, Walton AL, Schwaber MJ. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Strategic Roadmap for Infection Control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38: 580-94. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.42>
29. Richter SS MD. Screening for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Who, When, and How?. *Virulence* 2017;8(4):417-426.
30. Viale P, Tumietto F, Giannella M, Bartoletti M, Tedeschi S, Ambretti S, et al. Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in a large teaching hospital in northern Italy. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 242-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.10.020>
31. Hayden MK, Lin MY, Lolans K, Weiner S, Blom D, Moore NM, et al. Prevention of colonization and infection by *Klebsiella pneumoniae*

carbapenemase-producing enterobacteriaceae in long-term acute-care hospitals. Clin Infect Dis 2015; 60: 1153-61. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu1173>

32. Gagliotti C CV, Carretto E, et al. . Control of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: a region-wide intervention. Euro Surveill 2014;19(43):20943.

33. Ciobotaro P OM, Nadir E, Bardenstein R, Zimhony O. An effective intervention to limit the spread of an epidemic carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae strain in an acute care setting: from theory to practice. Am J Infect Control 2011;39(8):671-677.

34. Cronin KM, Poy Lorenzo YS, Olenski ME, Bloch AE, Visvanathan K, Waters MJ, et al. Risk factors for KPC-producing Enterobacteriaceae acquisition and infection in a healthcare setting with possible local transmission: a case-control study. J Hosp Infect 2017; 96: 111-5. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.010>

35. Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, Hines DW, Spear JB, Petrak R, et al. The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis 2013; 57: 1246-52. <https://doi.org/10.1093/cid/cit500>

36. Mathers AJ, Vegesana K, German-Mesner I, Ainsworth J, Pannone A, Crook DW, et al. Risk factors for Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) gene acquisition and clinical outcomes across multiple bacterial species. J Hosp Infect 2020; 104: 456-68. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.005>

37. Song JY, Jeong IS. Validation of a carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization risk prediction model: A retrospective

- cohort study in Korean intensive care units. *Am J Infect Control* 2019; 47: 1436-42. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.07.001>
38. Velez JD, Orrego M, Montes S, Tafur E, Parra Lara LG, Castro A, et al. Factors Associated with the Persistence of Colonization by Multidrug-Resistant Organisms in Cali, Colombia. IDWeek 2019; Washington: Open Forum in Infectious Diseases; 2019.
39. Centers for Disease Control. Laboratory Protocol for Detection of Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing, *Klebsiella* spp. and *E. coli* from Rectal Swabs. 2020 [Acceso: 30 mayo de 2020 2020].
40. Giani T, Tascini C, Arena F, Ciullo I, Conte V, Leonildi A, et al. Rapid detection of intestinal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC carbapenemase during an outbreak. *J Hosp Infect* 2012; 81: 119-22. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2012.04.004>
41. Blackburn J, Tsimiklis C, Lavergne V, Pilotte J, Grenier S, Gilbert A, et al. Carbapenem disks on MacConkey agar in screening methods for detection of carbapenem-resistant Gram-negative rods in stools. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 331-3. <https://doi.org/10.1128/JCM.02878-12>
42. Zhong H, Wu ML, Feng WJ, Huang SF, Yang P. Accuracy and applicability of different phenotypic methods for carbapenemase detection in Enterobacteriaceae: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist* 2020; 21: 138-47. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.10.010>
43. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1503-7. <https://doi.org/10.3201/eid1809.120355>
44. Dortet L, Tande D, de Briel D, Bernabeu S, Lasserre C, Gregorowicz G, et al. MALDI-TOF for the rapid detection of

- carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: comparison of the commercialized MBT STAR(R)-Carba IVD Kit with two in-house MALDI-TOF techniques and the RAPIDEC(R) CARBA NP. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 2352-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dky209>
45. Amladi A, Sudarsanam T, Kandasamy S, Kekre N, Veeraraghavan B, Sahni R. Evaluation of CHROMagarTMmSuperCARBATM as a Phenotypic Test for Detection of Carbapenemase Producing Organisms. *J Clin Diagn Res* 2019; 13(9): DC11-DC15.
46. Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Christofidou M, Bereksi N, Hey J, Zambardi G, et al. Performance of chromID(R) CARBA medium for carbapenemases-producing Enterobacteriaceae detection during rectal screening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 35-40. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1925-6>
47. Josa D, Bustos G, Torres I, Esparza G. Evaluación de tres métodos de tamizaje para detección de Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas en hisopados rectales. *Rev Chilena Infectol* 2018;35(3):253-261.
48. Villegas M, Jiménez A, Esparza G, Appel T. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: A diagnostic, epidemiological and therapeutic challenge. *infectio* 2019; 23: 388-98.
49. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates. *J Clin Microbiol* 2018; 56. <https://doi.org/10.1128/JCM.01140-18>
50. He Q, Chen W, Huang L, Lin Q, Zhang J, Liu R, et al. Performance evaluation of three automated identification systems in detecting carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15: 40. <https://doi.org/10.1186/s12941-016-0154-0>

51. Organization GWH. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Licence: CC BY-NC-SA 30 IGO 2017.
52. Gutiérrez-Gutiérrez B SE, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(7):726–34.
53. Rodríguez-Bano J, Gutierrez-Gutierrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31. <https://doi.org/10.1128/CMR.00079-17>
54. Falagas ME LP, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli S. Antibiotic Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae : Systematic Evaluation of the Available Evidence. 2014; 58(2):654–63.
55. Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg L, Stergiopoulou T, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 5104-11. <https://doi.org/10.1128/AAC.01230-13>
56. D. VD. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: What we know and what we need to know. *Virulence* [Internet] 2017;8(4):379–82.
57. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87: 540-6. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(89\)80611-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(89)80611-4)

58. Machuca I, Gutierrez-Gutierrez B, Rivera-Espinar F, Cano A, Gracia-Ahufinger I, Guzman-Puche J, et al. External validation of the INCREMENT-CPE mortality score in a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia cohort: the prognostic significance of colistin resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 54: 442-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.07.017>
59. Cunha CB, Cunha BA. *Antibiotic Essentials*. 16th ed. New Dehli: Jaypee Brothers Medical Publishing; 2019.
60. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs* 2018; 78: 675-92. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0902-x>
61. Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, Coppola N. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 54: 735-40. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.08.025>
62. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1615-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw636>
63. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 163-71. <https://doi.org/10.1093/cid/cix783>
64. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C, et al. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage

- Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2019; 68: 355-64. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy492>
65. Jorgensen SCJ, Trinh TD, Zasowski EJ, Lagnf AM, Bhatia S, Melvin SM, et al. Real-World Experience With Ceftazidime-Avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6: ofz522. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz522>
66. King M, Heil E, Kuriakose S, Bias T, Huang V, El-Beyrouty C, et al. Multicenter Study of Outcomes with Ceftazidime-Avibactam in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61. <https://doi.org/10.1128/AAC.00449-17>
67. Tsolaki V, Mantzaris K, Mpakalis A, Malli E, Tsimpoukas F, Tsirogianni A, et al. Ceftazidime-Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64. <https://doi.org/10.1128/AAC.02320-19>
68. Alraddadi BM, Saeedi M, Qutub M, Alshukairi A, Hassanien A, Wali G. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 772. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4409-1>
69. Bowers DR, Huang V. Emerging Issues and Treatment Strategies in Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE). *Curr Infect Dis Rep* 2016; 18: 48. <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0548-3>
70. Falcone M, Viale P, Tiseo G, Pai M. Pharmacokinetic drug evaluation of avibactam + ceftazidime for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14: 331-40. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1434142>

71. Buckman SA, Krekel T, Muller AE, Mazuski JE. Ceftazidime-avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 2341-9. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1249847>
72. Tuon FF, Rocha JL, Formigoni-Pinto MR. Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime-avibactam: a systematic review. *Infection* 2018; 46: 165-81. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1096-y>
73. Sy SKB, Zhuang L, Sy S, Derendorf H. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ceftazidime-Avibactam Combination: A Model-Informed Strategy for its Clinical Development. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58: 545-64. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0705-y>
74. Alidjanov JF, Fritzenwanker M, Hoffman I, Wagenlehner FM. Ceftazidime-avibactam: novel antimicrobial combination for the treatment of complicated urinary tract infections. *Future Microbiol* 2017; 12: 655-70. <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0213>
75. van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation beta-Lactam/beta-Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 234-41. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw243>
76. Wenzler E, Bunnell KL, Bleasdale SC, Benken S, Danziger LH, Rodvold KA. Pharmacokinetics and Dialytic Clearance of Ceftazidime-Avibactam in a Critically Ill Patient on Continuous Venovenous Hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61. <https://doi.org/10.1128/AAC.00464-17>
77. Jaruratanasirikul S, Thengyai S, Wongpoowarak W, Wattanavijitkul T, Tangkitwanitjaroen K, Sukarnjanaset W, et al. Population pharmacokinetics and Monte Carlo dosing simulations of meropenem

during the early phase of severe sepsis and septic shock in critically ill patients in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 2995-3001. <https://doi.org/10.1128/AAC.04166-14>

78. Gilbert DN. Meta-analyses are no longer required for determining the efficacy of single daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 816-9. <https://doi.org/10.1093/clinids/24.5.816>

79. Dorn C, Petroff D, Neumann N, Kratzer A, El-Najjar N, Dietrich A, et al. Plasma and tissue pharmacokinetics of fosfomicin in morbidly obese and non-obese surgical patients: a controlled clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 2335-40. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz203>

80. Kaye KS, Rice LB, Dane AL, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, et al. Fosfomicin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 2045-56. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz181>

81. Cunha BA. *Antibiotic Essentials*. 14 ed. London: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd.; 2015.

82. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. 2020 [Acceso: Oct 6 2020].

83. Appel TM, Mojica MF, De La Cadena E, Pallares CJ, Radice MA, Castaneda-Mendez P, et al. In Vitro Susceptibility to Ceftazidime/Avibactam and Comparators in Clinical Isolates of Enterobacterales from Five Latin American Countries. *Antibiotics (Basel)* 2020; 9. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020062>

84. Ni W, Han Y, Liu J, Wei C, Zhao J, Cui J, et al. Tigecycline

Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3126. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003126>

85. Rodríguez JY VS, Osorio J, Cataño JC, Cortés JA, Arévalo-Mora L, et al. Tigeciclina en infecciones de piel y tejidos blandos complicadas. *Infectio* 2017; 21(4):223-33.

86. Osorio J CJ, Jiménez MF, Cortés JA, Martínez-Buitrago E, Arévalo-Mora L. Tigeciclina en infecciones intraabdominales complicadas. *Infectio* 2017; 21(4):234-42.

87. Pea F, Della Siega P, Cojutti P, Sartor A, Crapis M, Scarparo C, et al. Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*? *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49: 255-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.10.018>

88. Xia G, Jiang R. Clinical study on the safety and efficacy of high-dose tigecycline in the elderly patients with multidrug-resistant bacterial infections: A retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e19466. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019466>

89. Hung WY, Kogelman L, Volpe G, Iafrati M, Davidson L. Tigecycline-induced acute pancreatitis: case report and literature review. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 486-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.05.004>

90. Satlin MJ, Kubin CJ, Blumenthal JS, Cohen AB, Furuya EY, Wilson SJ, et al. Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from urine. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5893-

9. <https://doi.org/10.1128/AAC.00387-11>

91. Gonzalez-Padilla M T-CJ, Rivera-Espinar F, Pontes-Moreno A, López-Cerero L, Pascual L, et.al. . Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(3):905-13.

92. Karageorgopoulos DE MV, Tzouveleki LS, Spyridopoulou K, Daikos GL. Emergence of resistance to fosfomicin used as adjunct therapy in KPC *klebsiella pneumoniae* bacteraemia: Report of three cases. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(11):2777-9.

93. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 29-39. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw377>

94. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1798-803. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03514.x>

95. Tsuji BT PJ, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). . *Pharmacotherapy* 2019; 39(1):10-39.

96. Satlin MJ, Lewis JS, Weinstein MP, Patel J, Humphries RM,

- Kahlmeter G, et al. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) position statements on polymyxin B and colistin clinical breakpoints. *Clin Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa121>
97. Miglis C, Rhodes NJ, Avedissian SN, Kubin CJ, Yin MT, Nelson BC, et al. Population Pharmacokinetics of Polymyxin B in Acutely Ill Adult Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62. <https://doi.org/10.1128/AAC.01475-17>
98. Osorio J BJ, Samboni CF, Cándelo LA, Álvarez LC, Benavidez S, et al. . Factores asociados a nefrotoxicidad por polimixina B en un hospital universitario de Neiva, Colombia. 2011-2015. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34(1):7-13.
99. Kuti JL DP, Nightingale CH, Nicolau DP, et.al. Use of Monte Carlo Simulation to Design an Optimized Pharmacodynamic Dosing Strategy for Meropenem. *J Clin Pharmacol*; 2003;43:1116-1123.
100. Daikos GL MA. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1135–1141.
101. Li YY, Wang J, Wang R, Cai Y. Double-carbapenem therapy in the treatment of multidrug resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 408. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05133-0>