

Pautas de diagnóstico y tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos extremadamente resistentes productores de carbapenemasas

SUPLEMENTO

Rev Méd Urug 2024; 40(s1): 1-29

Equipo coordinador, supervisor y redactor de las pautas de diagnóstico y tratamiento de infecciones por bacilos gram negativos extremadamente resistentes productores de carbapenemasas.

Introducción.

Algoritmo de sospecha e identificación de carbapenemasas en el laboratorio de microbiología.

Consideraciones farmacológicas de los antibióticos disponibles en nuestro país.

Pautas de tratamiento antimicrobiano según sitio de infección y tipo de carbapenemasa.

Escenarios en los que está indicado el tratamiento antimicrobiano empírico para cubrir carbapenemasas.

Referencias bibliográficas.

Equipo coordinador, supervisor y redactor de las pautas de diagnóstico y tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos extremadamente resistentes productores de carbapenemasas

Coordinación General

Prof. Julio Medina
Enfermedades Infecciosas

Supervisores

Prof. Adj. Henry Albornoz
Enfermedades Infecciosas

Prof. Adj. Victoria Frantchez
Enfermedades Infecciosas

Prof. Adj. Mariana Guirado
Enfermedades Infecciosas

Prof. Julio Medina
Enfermedades Infecciosas

Ex. Prof. Adj. Daniela Paciel
Enfermedades Infecciosas

Prof. Verónica Seija
Laboratorio Clínico y Microbiología

Prof. Adj. Karina Tenaglia
Enfermedades Infecciosas

Prof. Adj. Stephanie Viroga
Farmacología y Terapéutica

Redactores

Asist. Cristian Agostini
Laboratorio Clínico y Microbiología

Prof. Adj. Henry Albornoz
Enfermedades Infecciosas

Asist. Virginia Antelo
Enfermedades Infecciosas

Asist. Lucía Araújo
Enfermedades Infecciosas

Prof. Agdo. Gastón Burghi
Medicina Intensiva

Asist. Elisa Cabeza
Enfermedades Infecciosas

Asist. Evangelina Costa
Laboratorio Clínico y Microbiología

Asist. Pablo Díaz
Neurocirugía

Prof. Adj. Victoria Frantchez
Enfermedades Infecciosas

Prof. Adj. Pilar Gadea
Laboratorio Clínico y Microbiología

Prof. Adj. Federico Garafoni
Farmacología y Terapéutica

Asist. Santiago Gemelli
Enfermedades Infecciosas

Ex. Prof. Adj. Pedro Grille
Medicina Intensiva

Asist. Sofía Griot
Enfermedades Infecciosas

Prof. Adj. Mariana Guirado
Enfermedades Infecciosas

Asist. Angel Leal
Farmacología y Terapéutica

Prof. Julio Medina
Enfermedades Infecciosas

Asist. Santiago Munilla
Laboratorio Clínico y Microbiología

Prof. Adj. Matilde Outeda

Laboratorio Clínico y Microbiología

Ex. Prof. Adj. Daniela Paniel

Enfermedades Infecciosas

Prof. Adj. Rosario Palacio

Laboratorio Clínico y Microbiología

Ex. Prof. Adj. Jimena Prieto

Enfermedades Infecciosas

Prof. Humberto Prinzo

Neurocirugía

Prof. Verónica Seija

Laboratorio Clínico y Microbiología

Asist. Alexis Sosa

Ortopedia y Traumatología

Prof. Agda. Noelia Speranza

Farmacología y Terapéutica

Asist. Steven Tapia

Enfermedades Infecciosas

Prof. Adj. Karina Tenaglia

Enfermedades Infecciosas

Cecilia Villarino

Enfermedades Infecciosas

Prof. Adj. Stephanie Viroga

Farmacología y Terapéutica

Pautas de diagnóstico y tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos extremadamente resistentes productores de carbapenemasas

Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UdeLaR, Uruguay

26 de Julio de 2024

Correspondencia: Julio Medina Presentado. clinfec@hc.edu.uy

1. Introducción

En los últimos años, el aumento de infecciones causadas por bacilos Gram negativos (BGN) extremadamente resistentes productores de carbapenemasas ha representado un desafío significativo para la salud pública global. Este fenómeno es particularmente preocupante en Uruguay, donde la diseminación de carbapenemasas ha escalado de manera alarmante. Las carbapenemasas, enzimas capaces de hidrolizar una amplia gama de antibióticos, incluyendo los carbapenémicos, han reducido drásticamente las opciones terapéuticas disponibles, comprometiendo la eficacia de los tratamientos y aumentando la mortalidad asociada a estas infecciones.

El surgimiento y expansión de BGN extremadamente resistentes productores de carbapenemasas, sobre todo en el entorno hospitalario, refleja una tendencia observada a nivel mundial. Factores como el uso indiscriminado de antibióticos y la falta de programas robustos de control de infecciones contribuyen a la propagación de estos patógenos. La identificación y caracterización de estas cepas, junto con la implementación de pautas efectivas para su manejo, son esenciales para controlar esta amenaza emergente.

Este documento tiene como objetivo establecer pautas claras y actualizadas para el diagnóstico y tratamiento de infecciones por BGN productores de carbapenemasas en Uruguay. Ha sido realizado en consenso por múltiples colegas de diferentes especialidades: Enfermedades Infecciosas, Laboratorio Clínico y Microbiología, Farmacología y Terapéutica, Medicina Intensiva, Neurocirugía, y Ortopedia y Traumatología.

Se abordan la sospecha e identificación de carbapenemasas en el laboratorio de microbiología, las consideraciones farmacológicas de los antibióticos disponibles en nuestro país, las pautas de tratamiento antimicrobiano según el sitio de infección y el tipo de carbapenemasa, y los escenarios en los que está indicado el tratamiento antimicrobiano empírico para cubrir estos patógenos extremadamente resistentes.

Esperamos que este documento sirva tanto a los prescriptores de antibióticos como a los programas de optimización de antimicrobianos (PROA), para guiar las mejores prácticas clínicas, ayudando así a mantener más seguros a los pacientes. Adicionalmente, es importante que los prestadores de salud apoyen a los equipos de Control de Infecciones Hospitalarias (CIH) encargados de las medidas de prevención y control de infecciones, así como a los equipos PROA.

Ante esta creciente amenaza de la resistencia antimicrobiana, es fundamental desarrollar un enfoque integral y coordinado que involucre a todos los actores del sistema de salud y de la sociedad. Es esencial implementar de manera efectiva el Plan de Acción Nacional Único contra la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM), con un enfoque de "Una sola Salud" que cuenta con la participación del Ministerio de Salud Pública (MSP), el Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP), y el Ministerio de Ambiente. Aún está pendiente la publicación del plan y la definición de su gobernanza y financiación. Solo mediante estos esfuerzos podremos salvaguardar la eficacia de los antibióticos y asegurar un tratamiento adecuado para los pacientes afectados por estas infecciones desafiantes.

2. Algoritmo de sospecha e identificación de carbapenemasas en el laboratorio de microbiología

La resistencia antimicrobiana (RAM) es una amenaza para la salud y el desarrollo de los países. La RAM ha sido declarada como una de las 10 principales amenazas a la salud y determina un costo económico considerable ya sea por tratamientos antibióticos costosos, aumento de la estancia hospitalaria y/o implementación de precauciones de contacto, entre otras.

Las enzimas betalactamasas son uno de los mecanismos de resistencia más frecuentes en bacilos Gram negativos.

Las carbapenemasas son betalactamasas capaces de hidrolizar los carbapenémicos, antibióticos beta lactámicos de amplio espectro muy utilizados en la práctica clínica diaria. La detección temprana y precisa de las carbapenemasas es fundamental para guiar la terapia antimicrobiana e instaurar medidas para mitigar su diseminación.

Las carbapenemasas se pueden clasificar según su estructura en clase A, B y D.

Las enzimas de clase A son serin-betalactamasas y la KPC es la carbapenemasa que representa a este grupo.

Las de clase B, metalo-betalactamasas o metalo-carbapenemasas, son enzimas que requieren iones me-

tálicos para su actividad. Dentro de este grupo, NDM es la más frecuente en Enterobacterales y VIM es la más frecuente en *Pseudomonas aeruginosa* de nuestro país.

Por último, las carbapenemasas de clase D, también conocidas como oxacilinasas o carbapenemasas de tipo OXA, son un grupo heterogéneo difícil de estudiar por métodos fenotípicos en los laboratorios clínicos. En nuestro país, la resistencia a carbapenémicos en *Acinetobacter baumannii* está mediada, mayoritariamente, por oxacilinasas.

Los laboratorios de microbiología juegan un papel fundamental en el proceso de detección, identificación y confirmación de carbapenemasas mediante algoritmos que combinan técnicas fenotípicas y genotípicas.

El siguiente algoritmo fue diseñado y validado por el Laboratorio de Microbiología del Hospital de Clínicas utilizando técnicas disponibles y realizables en laboratorios clínicos de nuestro país. Asimismo tiene en cuenta la detección de las carbapenemasas que más frecuentemente circulan en nuestro país.

CUANDO SOSPECHAR PRODUCCIÓN de CARBAPENEMASAS

Laboratorio Clínico-Microbiología. Hospital de Clínicas.



Enterobacterales		Acinetobacter sp.	
KPC, metallo carbapenemasas	OXA-48 y sus variantes	CIM IMI ≥ 4	DD IMI ≤ 21 o MER ≤ 18
CIM IMI ≥ 2 En Proteeae MER ≥ 2	CIM Vitek ETP $\geq 0,5$ + TZP ≥ 128		
DD IMI ≤ 22 En Proteeae MER ≤ 22	CIM Microscan ETP ≥ 1 + TZP ≥ 64	Pseudomonas aeruginosa	
	CIM Phoenix ETP $\geq 0,5$ + TZP > 64 + FEP ≥ 16	CIM Vitek IMI ≥ 2 + MER ≥ 1 + CAZ ≥ 16	CIM Phoenix IMI ≥ 4 + CAZ ≥ 16
DD: disco difusión CIM: concentración inhibitoria mínima. Los halos se expresan en mm y las CIM se expresan en ug/ml	DD ETP ≤ 24 + TZP ≤ 15	CIM Microscan IMI ≥ 4 + CAZ ≥ 16	DD MER ≤ 23 + CAZ ≤ 22

CONFIRMACIÓN DE PRODUCCIÓN DE CARBAPENEMASAS

Laboratorio Clínico-Microbiología. Hospital de Clínicas.

Enterobacterales

PASO1 : TEST INMUNOCROMATOGRÁFICO
KPC, NDM, OXA-48, VIM, IMP

Positivo: informar

Negativo
PASO 2

DISCOS COMBINADOS CON INHIBIDORES TEMOCILINA

mCM
eCIM
CLSI Tabla 3C

Positivo: informar

Negativo

Paso 3: Utilizar biología molecular, si hay disponibilidad

Todas las carbapenemasas sospechadas y/o confirmadas se envían a DLSP

Acinetobacter sp.

HABITUALMENTE PRODUCE CARBAPENEMASAS DE TIPO OXA (23, 51, 58, etc.), NO IDENTIFICADAS POR MÉTODOS FENOTÍPICOS

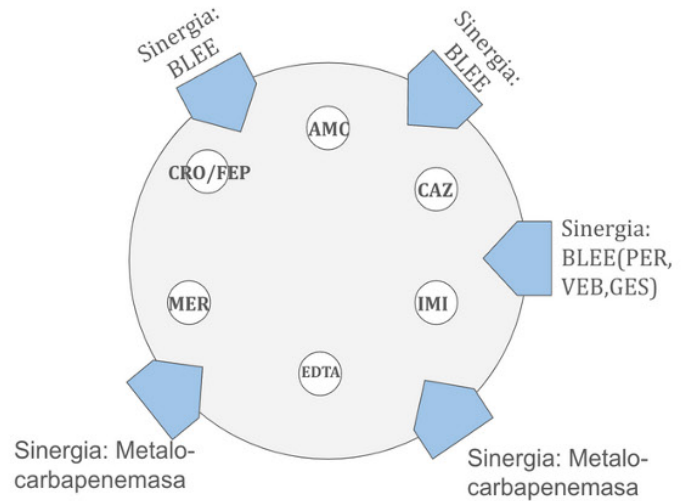
SE DEBE DESCARTAR METALO CARBAPENEMASAS POR DD CON EDTA O TEST INMUNOCROMATOGRAFICO

Frente a criterio de sospecha y no habiendo detectado metalo carbapenemasa, se informa como productor de carbapenemasa de tipo OXA (no OXA-48)

Las cepas con metalo carbapenemasas se envían a DLSP

Pseudomonas aeruginosa

PASO 1: DISCO DIFUSIÓN



Positivo: informar

PASO 2: Si se quiere identificar tipo carbapenemasa o DD no detectó mecanismo

TEST INMUNOCROMATOGRAFICO
KPC, NDM, OXA-48, VIM, IMP

Positivo: informar

PASO 3: OPCIONAL

PASO 4: SI TODO DA NEGATIVO

ENSAYAR CZA y C/T

CZA S, C/T S
Excluye carbapenemasa

CZA S, C/T R/I
Carbapenemasa de tipo KPC, GES

CZA R C/T R >16 ug/ml o <=13 mm
Metalo carbapenemasa

mCIM: método modificado de inactivación de carbapenems
eCIM: método modificado de inactivación de carbapenems con EDTA
CLSI Tabla 3C

Todas las carbapenemasas sospechadas y/o confirmadas se envían a DLSP

3. Consideraciones farmacológicas de los antibióticos disponibles en nuestro país

Las dosis sistémicas son todas en contexto de infección grave. No se describe dosis estándar para otros contextos clínicos.

Las vías de administración con posible indicación *off label* que no fueron descritas se deben a que no se encontró evidencia suficiente de uso.

Respecto a los ajustes de dosis según tasa filtrado glomerular (TFG), se mencionó a partir de cual TFG

considerar. No se especificó dosis por estadio de enfermedad renal o hemodiálisis.

Dado que se están abordando contextos particulares o indicaciones *off label*, las dosis pueden variar según la evidencia (fichas técnicas, guías de práctica clínica, prospectos, artículos científicos y/o reporte de casos).

Tabla 1. Pauta de administración y monitorización de los tratamientos antibióticos parenterales en infecciones por microorganismos productores de carbapenemasas.

Antibiótico	
Amikacina	
Disponible en FTM	Sí
Presentación	Amp. 100 mg x 2 mL, 500 mg x 2 mL
Dosis sistémica	15 - 20 mg/kg/día (peso ideal). Dosis máxima: 1.5 g/día Crítico o neutropenia febril 30 mg/kg (peso ideal o ajustado) máx 3g/día.
Forma dilución y administración	IV: Diluir en suero fisiológico 0.9% o suero glucosado al 5% 100 - 200 mL y administrar en 30 - 60 min. IM profunda sin requerimiento de dilución. Intrarraquídeo/intraventricular: 50 mg/día. Reconstituir un vial de amikacina 100mg en 2mL de SF. Extraer 2 mL de LCR, administrar 1mL de la solución de amikacina y luego 1mL de SF. Mantener el sistema cerrado por 60-180 min. Procedimiento en condiciones de asepsia. Inhalatoria solo pacientes en ARM: 500 mg cada 12 horas. Reconstituir ampolla con 2mL de SF y llevar a un volumen máximo de 6mL para utilizar únicamente con sistemas recomendados como Aeroneb®. Asegurar un volumen corriente en modalidad A/C durante la ARM. Mezclado de cemento 4 gr por cada 40 gr de polimetilmetacrilato.
Ajuste	En caso de TFG < 60 mL/min. Sin ajuste en insuficiencia hepática. Obeso: ajuste por Peso ajustado = peso ideal + 0.4 x (peso actual - peso ideal)

Dosificación de concentración plasmática	<p>Realizar en:</p> <ul style="list-style-type: none"> > Función renal inestable: adultos mayores de 65 años, uso de otros fármacos nefrotóxicos y pacientes críticos. > Aclaramiento de creatinina elevado: fibrosis quística, politraumatizados y jóvenes. > Volumen de distribución alterado: tercer espacio, ascitis, cirrosis, quemados, obesidad, embarazadas y ventilación mecánica. > Duración de tratamiento previsto mayor a 5 días y/o siempre que el objetivo sean niveles elevados. <p>Solicitar función renal previo a inicio de tratamiento y seriado cada 48 horas hasta fin de tratamiento. Considerar medidas de nefroprotección y control de la función del vestíbulo y la cóclea.</p> <p>Pico: 30 minutos post - dosis. Valle: Previo a administración de siguiente dosis.</p> <p>¿Cuándo extraer muestra? En tercera dosis.</p> <p>Pacientes estables y sin insuficiencia renal cada 4 días. Pacientes críticos, aumento de creatinina > 0.5 mg/dL, mala respuesta a tratamiento o tras ajuste de dosis: después de 2 - 3 días. Considerar dosificar en sepsis/shock séptico en las primeras 24-48 horas de iniciado el tratamiento.</p> <p>Dosificación con ampliación de intervalo. Valle: < 2 mg/L. (valores en valle mayores a 2 aumentan riesgo de toxicidad). La efectividad clínica óptima se logra con un pico de 8 veces por encima de la CIM. Si se desconoce el valor de la CIM, el objetivo del pico debe ser 64 mg/L.</p>
Embarazo	Riesgo de sordera congénita bilateral irreversible. No se recomienda su uso en el embarazo.
Interacciones farmacológicas	Nefrotoxicidad: Anfotericina B, cisplatino, ciclosporina, furosemide, AINE, medio de contraste y vancomicina.
Incompatibilidades	<p>No diluir juntos: Aminofilina, anfotericina B, ampicilina, cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, piperacilina tazobactam, heparina y fenitoína.</p> <p>No deben pasar simultáneamente por el mismo catéter: anfotericina B, piperacilina tazobactam, penicilina y propofol.</p>
Reacciones adversas	Necrosis tubular, falla renal, hipoacusia, vértigo, bloqueo de placa neuromuscular y rash cutáneo.
Aztreonam	
Disponible en FTM	No
Presentación	Polvo para solución inyectable 1 g.
Dosis	2 g cada 6 - 8 horas. Dosis máxima: 8 g/día.
Forma dilución y administración	<p>IV perfusión extendida: diluir con agua destilada 6 - 10 mL. Mezclar con suero fisiológico 0.9%, glucosado 5 - 10% o ringer lactato al menos 50 mL y administrar en 3 horas.</p> <p>IM profunda diluido previamente con agua destilada o suero fisiológico 0.9% 3 mL.</p>
Forma de conservación una vez diluido	No recomendado. Administración inmediatamente.
Ajuste	Función renal en caso de TFG < 30 mL/min. Reducir 20 - 25% en caso de hepatopatía crónica con cirrosis.
Embarazo	Datos limitados, sin reporte de teratogenia.
Interacciones farmacológicas	Probenecida, furosemida y anticoagulantes orales.

Continuación tabla 1...

Incompatibilidad	No diluir juntos: Metronidazol. No deben pasar simultáneamente por el mismo catéter: aciclovir, anfotericina B, clorpromazina, daunorrubicina, ganciclovir, lorazepam, metronidazol y vancomicina.
Reacciones adversas	Flebitis, fiebre, rash, anafilaxia, enfermedad del suero, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia, diarrea, Infección por <i>C. difficile</i> y vómitos.
Ceftazidime avibactam	
Disponible en FTM	No
Presentación	Polvo para solución inyectable 2 g/0.5 g.
Dosis sistémica	2,5 gramos cada 6 - 8 horas. La dosis cada 6 horas está indicada para el sistema nervioso central (SNC).
Forma dilución y administración	IV perfusión extendida: Diluir con agua destilada 10 mL y mezclar con suero fisiológico, glucosado 5% o ringer lactato 50 - 250 mL y administrar en 3 horas.
Forma de conservación una vez diluido	Hasta 24 horas a temperatura entre 2 - 8 °C o 12 horas en temperatura ambiente.
Ajuste	Función renal en caso de TFG < 50 mL/min. Sin ajuste en insuficiencia hepática.
Embarazo	Datos limitados, sin reporte de teratogenia.
Interacciones farmacológicas	Sin interacciones significativas demostradas. Monitorización de función renal en uso concomitante con fármacos nefrotóxicos.
Incompatibilidad	Datos limitados.
Reacciones adversas	Hipersensibilidad, infección por <i>C. difficile</i> , convulsión, vómito, eosinofilia, trombocitopenia e injuria renal.
Colistina	
Disponible en FTM	Sí
Presentación	Las presentaciones de colistina base activa (CBA) y colistimetato sódico (CMS), dosis y vía de administración puede variar según laboratorio. <i>Se recomienda ver disponibilidad según centro de salud.</i> CBA disponible 50, 100 y 150 mg. CMS disponible 1 y 2 mUI. Equivalencia: 1 mg CBA = 30000 UI CMS 33 mg CBA = 1000000 UI CMS
Dosis sistémica	Existen diferentes pautas y en Uruguay se realiza en conformidad a las recomendaciones por FDA que toma en cuenta TFG y peso. En caso de TFG > 50 mL/min, se recomienda: Dosis carga: 5 mg/kg. Mantenimiento: 5 mg/kg dividido en 2-3 dosis/día.

Forma dilución y administración	<p>IV en perfusión: Diluir en suero fisiológico 0.9% 10 mL y transportar a al menos suero fisiológico 0.9% 50 mL. Administrar en 30 a 60 minutos.</p> <p>Inhalatoria en ARM: 50 mg cada cada 8 - 12 horas. Reconstituir vial de 100 mg CBA con 10 mL de agua destilada, tomar de esta solución 5 mL para utilizar únicamente con sistemas recomendados como Aeroneb®. Asegurar volumen corriente adecuado en modalidad A/C.</p> <p>Inhalatoria en cuidados moderados: Contemplar la misma dilución y volumen utilizando el nebulizador reutilizable Pari LC Star®</p> <p>Intrarraquídeo/intraventricular: 10 - 20 mg/día. Reconstituir vial de 100 mg CBA con 10 mL de SF. Extraer 2 mL de LCR. Administrar 2 mL de la solución de colistina. Cerrar el drenaje por 60-180 minutos. Procedimiento en condiciones de asepsia.</p> <p>Mezclado con cemento: 400 mg por cada 40 gr de polimetilmetacrilato.</p>
Ajuste	<p>Función renal en caso de TFG < 50 mL/min.</p> <p>Sin ajuste en insuficiencia hepática.</p>
Dosificación de concentración plasmática	Pendiente de protocolizar.
Embarazo	<p>Datos limitados.</p> <p>Considerar riesgo teratogénico - beneficio terapéutico.</p>
Interacciones farmacológicas	Precaución con fármacos nefrotóxicos y riesgo aumentado de bloqueo de placa neuromuscular.
Incompatibilidad	No diluir juntos: Tetraciclinas o cefalotina.
Reacciones adversas	<p>Nefrotoxicidad, neurotoxicidad (vértigo, parestesia facial, bloqueo placa neuromuscular o exacerbación de miastenia gravis) e hiperpigmentación.</p> <p>Riesgo de paro respiratorio tras la administración intramuscular de CMS.</p>
Fosfomicina disódica	
Disponible en FTM	No
Presentación	Polvo para solución inyectable 4 g.
Dosis sistémica	<p>Dosis carga: 8 g.</p> <p>Dosis mantenimiento: 12 - 24 g/día dividido cada 8 - 12 horas. Meningitis: 16 - 24 g/día dividido cada 8 - 12 horas, o perfusión continua. Dosis máxima: 8 g/dosis, 24 g/día.</p>
Forma dilución y administración	<p>IV perfusión: Diluir suero fisiológico 0.9%, agua destilada o suero glucosado 5%, 5 - 10 mL y pasar el contenido del vial a un envase con suero glucosalino, ringer lactato, glucosado 5 - 10%, 200 mL y administrar en 1 hora al menos.</p> <p>Para perfusiones de 24 g día: se sugiere reconstituir 8 g en 200 cc de suero glucosado al 5% e infundir en 8 horas cada 8 horas.</p> <p>IM profunda: Diluir con agua destilada 4 mL y administrar.</p> <p>Inhalatoria: Fosfomicina 120 mg cada 12 horas. Reconstituir vial con 4mL de SF. Completar con 100 mL SF. De esta solución tomar 3 mL y utilizar sistemas únicamente recomendados como Aeroneb®. Se puede completar con 3 mL de SF (máx. 6 mL).</p> <p>Ajustar ventilación mecánica para asegurar volumen corriente constante.</p>
Ajuste	<p>Función renal en caso de TFG < 80 mL/min.</p> <p>Administrar dosis carga total aún en caso de enfermedad renal. Sin ajuste en insuficiencia hepática.</p>
Forma de conservación	Estable en suero glucosado durante 25 horas.

Continuación tabla 1...

Monitorización paraclínica	Cada gramo de fosfomicina disódica contiene 330 mg de sodio. En pacientes con restricción de sodio (cardiopatía, hipertensión, edema agudo de pulmón, otros) se debe reducir la ingesta de cloruro sódico y controlar periódicamente con ionograma.
Uso en embarazo	Sin datos de teratogenicidad, puede utilizarse en el embarazo.
Interacciones farmacológicas	Sin interacciones relevantes. Precaución con fármacos que compartan reacciones adversas.
Incompatibilidad	No diluir juntas: ampicilina sódica, gentamicina y rifampicina.
Reacciones adversas	Hipernatremia, hipokalemia, infección por <i>C. difficile</i> , neutropenia, hipersensibilidad y cefalea.
Gentamicina	
Disponible en FTM	Sí
Presentación	Amp. 80 mg x 2 mL, 20 mg x 2 mL.
Dosis sistémica	5 - 7 mg/kg/día (peso ideal).
Forma de administración y dilución	IV: Diluir en suero fisiológico 0.9% o suero glucosado al 5% 100 - 200 mL y administrar en 30 - 60 min. IM profunda sin requerimiento de dilución. Intrarraquídeo/Intraventricular: 5 mg/día. Reconstituir vial de 20mg, llevar a volumen de 10 mL con SF. Extraer 2 mL de LCR, inyectar 2mL de la solución de gentamicina y cerrar el drenaje por 60-180 minutos. Utilizar estricta medidas de asepsia. Inhalatoria: 80 mg cada 8 - 12 horas. Reconstituir vial de 80mg, tomar los 2 mL del mismo y utilizar sistemas únicamente recomendados como Aeroneb®. Se puede completar dilución con 4mL de SF. Ajustar ventilación mecánica para asegurar un volumen corriente constante.
Ajuste	En caso de FG < 70 mL/min. Sin ajuste en insuficiencia hepática. Obeso: ajuste por Peso ajustado = peso ideal + 0.4 x (peso actual - peso ideal)
Dosificación de concentración plasmática	Realizar en: > Función renal inestable: adultos mayores de 65 años, uso de otros fármacos nefrotóxicos y pacientes críticos > Aclaramiento de creatinina elevado: fibrosis quística, politraumatizados y jóvenes > Volumen de distribución alterado: Tercer espacio, ascitis, cirrosis, quemados, obesidad, embarazadas y ventilación mecánica > Duración de tratamiento previsto mayor a 5 días y/o siempre que el objetivo sean niveles elevados Solicitar función renal previo a inicio de tratamiento y seriado hasta fin de tratamiento. Considerar medidas nefroprotección, así como el control de la función vestibular y la coclear. Pico: 30 minutos post-dosis. Valle: Previo a administración de siguiente dosis. ¿Cuándo extraer muestra? En tercera dosis. Pacientes estables y niveles adecuados cada 4 días. Pacientes críticos o tras ajuste de dosis: Después de 2 - 3 días. Considerar dosificar en sepsis/shock séptico en las primeras 24-48 horas de iniciado el tratamiento.

	Dosificación con ampliación de intervalo. Valle: < 1,5 mg/L. Pico: debe ser entre 8-10 veces por encima de la CIM. Si la CIM es de 4, el pico debe ser de 32 mg/L. Si se desconoce el valor de la CIM el objetivo del pico debe ser 32 mg/L. Con CIM mayor a 4 no utilizar gentamicina.
Embarazo	Riesgo de sordera congénita bilateral irreversible. No se recomienda su uso en el embarazo.
Interacciones	Potencia nefrotoxicidad: anfotericina B, cisplatino, ciclosporina, furosemide, AINE, medio de contraste y vancomicina.
Incompatibilidad	No diluir juntos: anfotericina B, ampicilina, cefazolina, dopamina, furosemida y heparina. No deben pasar simultáneamente por el mismo catéter: furosemida y heparina.
Reacciones adversas	Necrosis tubular, falla renal, hipoacusia, vértigo, bloqueo de placa neuromuscular y rash.

Imipenem - cilastatina

Disponible en FTM	Sí
Presentación	Polvo para solución inyectable 500 mg/500 mg.
Dosis sistémica	500/500 mg cada 6 horas. Dosis máxima: no debe exceder 4 g / 4 g diario.
Forma de administración y dilución	IV perfusión: diluir suero fisiológico 0,9% o glucosado 5% al menos 100 mL. Administrar en 3 horas.
Ajuste	Función renal en caso de TFG < 50 mL/min. No requiere en caso de insuficiencia hepática.
Embarazo	Datos limitados. Puede utilizarse durante el embarazo. Si es posible, se prefiere la utilización de meropenem
Interacciones farmacológicas	Ácido valpróico, warfarina y ganciclovir.
Incompatibilidad	No diluir juntos: suero bicarbonatado. No deben pasar simultáneamente por el mismo catéter: amiodarona, anfotericina b, fluconazol, gemcitabina, lorazepam, midazolam y suero bicarbonatado.
Reacciones adversas	Náuseas, vómitos, rash, fiebre, hipotensión, convulsiones, diarrea, somnolencia y flebitis/tromboflebitis.

Meropenem

Disponible en FTM	Sí
Presentación	Polvo para solución inyectable 500 mg, 1 g.
Dosis sistémica	2 g cada 8 horas en infusión extendida de 3 horas
Forma de administración y dilución	Diluir en suero fisiológico 0,9%, glucosado 5% o agua destilada 5 mL y pasar a suero fisiológico o glucosado 5% 200 mL. Administrar en 3 horas.
Ajuste	Función renal en caso de TFG < 50 mL/min. No requiere en caso de insuficiencia hepática.
Embarazo	Datos limitados. Puede utilizarse durante el embarazo
Interacciones farmacológicas	Ácido valproico y probenecida.
Incompatibilidad	No deben pasar simultáneamente por el mismo catéter: metronidazol, anfotericina B y diazepam.

Continuación tabla 1...

Reacciones adversas	Flebitis, hipersensibilidad, rash, anafilaxia, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia, náusea y diarrea por <i>C. difficile</i> .
Rifampicina	
Disponible en FTM	Sí
Presentación	Cap. 300 mg. Polvo para solución inyectable 600 mg.
Dosis sistémica	900 - 1200 mg/día.
Forma de administración y dilución	Oral: 300 mg cada 6 - 8 horas. IV perfusión lenta: 600 mg cada 12 horas. Reconstituir el polvo liofilizado transfiriendo 10 mL de agua destilada y pasar a suero fisiológico 0,9% o suero glucosado al 5% 250 ó 500 mL y administrar en 30 minutos.
Forma de conservación una vez diluido	Estable en 30 horas a temperatura ambiente.
Ajuste	Función renal en caso de TFG < 50 mL/min. Sin evidencia suficiente de ajustar dosis en caso de hepatopatía.
Dosificación de concentración plasmática	Disponible. No se realiza de forma rutinaria.
Uso en embarazo	Datos limitados. Puede utilizarse durante el embarazo.
Interacciones farmacológicas	Antirretrovirales, antivirales de acción directa, anticonceptivos orales, enalapril, fenitoína, antiarrítmicos, haloperidol, azoles, barbitúricos, diazepam, calcioantagonistas, claritromicina, corticoides, ciprofibrato, doxiciclina, sulfonilureas, tacrolimus, ciclosporina, metadona, ondansetron, estatinas y clopidogrel.
Incompatibilidad	No deben pasar simultáneamente por el mismo catéter: diltiazem.
Reacciones adversas	Rash, hepatotoxicidad, DRESS, coagulopatía dependiente de vitamina K, enfermedad pulmonar intersticial y coloración de fluidos corporales.
Sulbactam y ampicilina sulbactam	
Disponible en FTM	Sulbactam: no. Ampicilina sulbactam: sí.
Presentación	Sulbactam: polvo para solución inyectable 2 g. Ampicilina/sulbactam: polvo para solución inyectable 1/0,5 g, 2/1 g.
Dosis sistémica	Sulbactam: 2 g cada 6 - 8 horas entre 15 a 30 minutos. Ampicilina/sulbactam: 6 - 9 g cada 6 horas en perfusión extendida de 4 horas. Ampicilina/sulbactam 27 g/día en perfusión continua. Solo para el sistema nervioso central (SNC) la dosis máxima de sulbactam es de 12 g/día o su equivalente en ampicilina/sulbactam de 36 g/día.
Forma de administración y dilución	Sulbactam IV: diluir agua destilada o suero fisiológico 0.9% 10 mL, pasar a suero fisiológico o glucosado 5% 100 mL y administrar 15 - 30 minutos. Ampicilina sulbactam IV perfusión extendida: Diluir agua destilada o suero fisiológico 0.9% 10 mL, pasar a suero fisiológico o ringer lactato al menos 300 mL y administrar 4 horas. IV perfusión continua 27 g día: se sugiere reconstituir 9 g de ampicilina sulbactam en 200 - 300 cc de solución salina 0,9% e infundir en 8 horas cada 8 horas.

Continuación tabla 1...

Ajuste	Función renal en caso de TFG < 50 mL/min. Sin ajuste en insuficiencia hepática.
Embarazo	Datos limitados Puede utilizarse durante el embarazo.
Interacciones farmacológicas	Probenecida
Incompatibilidad	No deben pasar simultáneamente por el mismo catéter: Aminoglucósido, metronidazol, tetraciclinas, procaína al 2% y noradrenalina.
Reacciones adversas	Rash cutáneo, nefritis intersticial, mereo, cefalea, tromboflebitis elevación transitoria de las enzimas hepáticas, aumento del tiempo de protrombina y plaquetopenia.
Tigeciclina	
Disponible en FTM	No
Presentación	Polvo para solución inyectable 50 mg.
Dosis sistémica	Dosis carga: 200 mg. Dosis mantenimiento: 100 mg cada 12 horas.
Forma de administración y dilución	IV: Diluir suero fisiológico, ringer lactato o glucosado 5% 5 mL y luego pasar a envase de los sueros descritos 100 mL. Administrar IV 30 - 60 minutos. Intratecal/Intraventricular: 10 mg cada 12 horas. Reconstituir vial con 5mL se SF. Retirar 2 cc de LCR, inyectar 1 cc de la solución de tigeciclina más 1 mL de SF. Cerrar el drenaje por 60-180 minutos. Asegurar estrictas condiciones de asepsia.
Forma de conservación una vez diluido	Hasta 48 horas a temperatura entre 2 - 8 °C.
Ajuste	No requiere en caso de enfermedad renal, insuficiencia hepática leve - moderada y datos limitados en obesidad.
Uso en embarazo	Asociación con defectos permanentes en la dentadura y un retraso de la osificación durante la última mitad de la gestación. No se recomienda su uso en el embarazo.
Interacciones farmacológicas	Digoxina, anticonceptivos orales, tacrolimus y warfarina.
Incompatibilidad	No deben pasar simultáneamente por el mismo catéter: anfotericina B, diazepam, omeprazol y suero bicarbonatado.
Reacciones adversas	Flebitis, rash, fotosensibilidad, fiebre, náusea, diarrea, mareo y aumento de creatinina.

4. Pautas de tratamiento antimicrobiano según sitio de infección y tipo de carbapenemasa

La estrategia se ha pautado en función de los antibióticos que efectivamente disponemos en nuestro país.

La definición de **primera opción** y **opción alternativa** se realizó considerando la fortaleza de la evidencia disponible respecto a: a) efectividad en el resultado de mortalidad y b) la de morbilidad asociada al plan antimicrobiano. La opción alternativa se considera adecuada para los casos de no disponibilidad de los

fármacos de la primera opción o de contraindicación para la utilización de los mismos. Estas recomendaciones contemplan los fármacos actualmente disponibles en el Uruguay y será necesario su actualización ante la eventual incorporación de nuevos fármacos o la disponibilidad de nueva evidencia.

Sistema Nervioso Central (Meningitis y Ventriculitis ¹) Antimicrobianos de acuerdo al perfil de sensibilidad			
Tipo de carbapenemasa	Primera opción	Opción alternativa	Aclaraciones
Enterobacterales productores de metalo-carbapenemasa, con CIM a colistina ≤ 2 y fosfomicina (CIM ≤ 64)	Ceftazidime/avibactam + aztreonam más uno de los siguientes a) colistina i/v + colistina intra ventricular/ intrarraquídeo o b) fosfomicina i/v (si CIM ≤ 64)	Fosfomicina + colistina iv + colistina intraventricular/ intrarraquídeo *	Fosfomicina: preferencia para perfusión continua. * posibilidad de asociar rifampicina (900 mg iv o 1200 mg vo)
Enterobacterales productores de metalo-carbapenemasa, con CIM a colistina > 2	Ceftazidime/avibactam + aztreonam más uno de los siguientes a) fosfomicina (si CIM ≤ 64) o b) aminoglucósido i/v + aminoglucósido intraventricular/ intrarraquídeo	Fosfomicina (si CIM ≤ 64) + aminoglucósido i/v + aminoglucósido intraventricular/ intrarraquídeo* o Fosfomicina (si CIM ≤ 64) + tigeciclina i/v + tigeciclina intraventricular/intrarraquídeo *	Fosfomicina: preferencia para perfusión continua. * posibilidad de asociar rifampicina (900 mg iv o 1200 mg vo)
Enterobacterales productores de metalo-carbapenemasa, con CIM a colistina > 2 y CIM a fosfomicina > 64	Ceftazidime/avibactam + aztreonam + a) aminoglucósido i/v + aminoglucósido intraventricular/ intrarraquídeo o b) tigeciclina i/v + tigeciclina intraventricular/ intrarraquídeo	Tigeciclina i/v + tigeciclina intraventricular/intrarraquídeo + rifampicina +/- aminoglucósido i/v + aminoglucósido intraventricular/intrarraquídeo	Rifampicina (900 mg iv o 1200 mg vo)
Enterobacterales productores de carbapenemasa tipo KPC u OXA-48	Ceftazidime/avibactam más uno de los siguientes a) colistina i/v + colistina intraventricular/ intrarraquídeo o b) aminoglucósido i/v + aminoglucósido intraventricular/ intrarraquídeo	Fosfomicina (si CIM ≤ 64) + uno de los siguientes a) colistina iv + colistina intraventricular/ intrarraquídeo * o b) aminoglucósido i/v + aminoglucósido intraventricular/ intrarraquídeo * o c) tigeciclina i/v + tigeciclina intraventricular/ intrarraquídeo *	* posibilidad de adicionar: a) meropenem si CIM ≤ 16 (8 g/día en infusiones de 3 hs o infusión continua de 6 g/d) o b) rifampicina (900 mg iv o 1200 mg vo)

Tipo de carbapenemasa	Primera opción	Opción alternativa	Aclaraciones
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> productora de metalo-carbapenemasa con CIM a colistina ≤ 2	Ceftazidime/avibactam + aztreonam + colistina intravenosa y colistina intraventricular/intrarraquídeo	Fosfomicina + uno de los siguientes a) colistina iv + colistina intraventricular/intrarraquídeo* o b) aminoglucósido (amikacina si CIM ≤ 16) i/v + aminoglucósido intraventricular/intrarraquídeo*	Fosfomicina: preferencia para perfusión continua. * posibilidad de asociar rifampicina (900 mg iv o 1200 mg vo)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> productora de metalo-carbapenemasa con CIM a colistina > 2	Ceftazidime/avibactam + aztreonam + aminoglucósido i/v + aminoglucósido intraventricular/intrarraquídeo (amikacina si CIM ≤ 16)	Fosfomicina + aminoglucósido i/v (amikacina si CIM ≤ 16) + aminoglucósido intraventricular/intrarraquídeo*	Fosfomicina: preferencia para perfusión continua. * posibilidad de asociar rifampicina (900 mg iv o 1200 mg vo)
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos (productor de OXA o NDM).	Sulbactam i/v + uno de los siguientes a) colistina i/v + colistina intraventricular/intrarraquídeo o b) aminoglucósido i/v + aminoglucósido intraventricular/intrarraquídeo	Si contraindicaciones para uso de sulbactam: colistina i/v + colistina intraventricular/intrarraquídeo + tigeciclina i/v + tigeciclina intraventricular/intrarraquídeo*	*posibilidad de adicionar: a) rifampicina (900 mg iv o 1200 mg vo) o a) fosfomicina i/v

¹Ventriculitis: Infección del sistema ventricular determinada por la manipulación reciente o presencia de dispositivos intraventriculares o evidencia de pioventriculitis en estudio imagenológico (TC o RNM).

**Infección intraabdominal complicada
Antimicrobianos de acuerdo al perfil de sensibilidad**

Tipo de carbapenemasa	Primera opción	Opción alternativa	Aclaraciones
Enterobacterales productores de metalo-carbapenemasa	Ceftazidime-avibactam + aztreonam + metronidazol #	<p>Si sensible a tigeciclina (CIM ≤ 1): Tigeciclina + uno de los siguientes: colistina o aminoglucósidos o fosfomicina o meropenem (si CIM ≤ 16)</p> <p>Si resistente a tigeciclina: colistina + uno de los siguientes: fosfomicina o aminoglucósidos o meropenem (si CIM ≤ 16) + metronidazol #</p>	
Enterobacterales productores de carbapenemasa tipo KPC u OXA-48	Ceftazidime avibactam + metronidazol #	<p>Si CIM meropenem ≤ 16: Tigeciclina + meropenem</p> <p>Si CIM meropenem > 16: Tigeciclina + uno de los siguientes: colistina o aminoglucósidos o fosfomicina</p> <p>Si resistente a tigeciclina: meropenem (si CIM ≤ 16) + uno de los siguientes: colistina o aminoglucósidos o fosfomicina</p> <p>Si resistente a tigeciclina y CIM meropenem > 16, dos de los siguientes: colistina o aminoglucósidos o fosfomicina + metronidazol #</p>	<p>Control adecuado del foco resulta fundamental e imprescindible en todos los casos.</p> <p>En pacientes con foco controlado y en remisión (clínica y paraclínica) valorar cuidadosamente modificaciones de terapia y su duración, de preferencia en consulta con especialista de enfermedades infecciosas.</p>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> productora de metalo-carbapenemasa	Ceftazidime-avibactam + aztreonam + metronidazol #	Dos fármacos activos de los siguientes: fosfomicina o colistina o Aminoglucósidos + metronidazol #	<p>Si el plan utilizado incluye tigeciclina o meropenem no es necesario agregar metronidazol.</p> <p># Para cobertura de anaerobios ante sospecha o confirmación de infección poli microbiana.</p>
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos (productor de OXA o NDM).	Ampicilina-sulbactam + uno de los siguientes: tigeciclina o colistina o aminoglucósidos o fosfomicina	<p>Si contraindicaciones para el uso de sulbactam:</p> <p>-Si sensible a tigeciclina (CIM ≤ 1): Tigeciclina + uno de los siguientes: colistina o aminoglucósido o fosfomicina</p> <p>-Si resistente a tigeciclina: colistina + uno de los siguientes: aminoglucósido o fosfomicina + metronidazol #</p>	

Infección de piel y partes blandas
Antimicrobianos de acuerdo al perfil de sensibilidad

Tipo de carbapenemasa	Primera opción	Opción alternativa	Aclaraciones
Enterobacterales productores de metalo-carbapenemasa.	Ceftazidime-avibactam + aztreonam	<p>Si sensible a tigeciclina (CIM ≤ 1): Tigeciclina + uno de los siguientes: colistina o aminoglucósidos o fosfomicina o meropenem (si CIM ≤ 16)</p> <p>Si resistente a tigeciclina: colistina + uno de los siguientes: fosfomicina o aminoglucósidos o meropenem (si CIM ≤ 16)</p>	
Enterobacterales productores de carbapenemasa tipo KPC u OXA-48.	Ceftazidime-avibactam	<p>Si CIM meropenem ≤ 16 Tigeciclina + meropenem</p> <p>Si CIM meropenem > 16: Tigeciclina + uno de los siguientes: colistina o aminoglucósidos o fosfomicina</p> <p>Si resistente a tigeciclina: meropenem (si CIM ≤ 16) + uno de los siguientes: colistina o aminoglucósidos o fosfomicina</p> <p>Si resistente a tigeciclina y CIM meropenem > 16, dos de los siguientes: colistina o aminoglucósidos o fosfomicina</p>	<p>Control adecuado del foco resulta fundamental e imprescindible en todos los casos.</p> <p>En pacientes con foco controlado y en remisión (clínica y paraclínica) valorar cuidadosamente modificaciones de terapia y su duración, de preferencia en consulta con especialista de enfermedades infecciosas.</p>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> productora de metalo-carbapenemasa	Ceftazidime-avibactam + aztreonam	Dos fármacos activos de los siguientes: fosfomicina o colistina o aminoglucósidos	En pacientes con foco controlado y en remisión (clínica y paraclínica) valorar cuidadosamente modificaciones de terapia y su duración, de preferencia en consulta con especialista de enfermedades infecciosas.
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos (productor de OXA o NDM).	Ampicilina-sulbactam + uno de los siguientes: tigeciclina o colistina o aminoglucósidos o fosfomicina	<p>Si contraindicaciones para el uso de sulbactam</p> <p>Si sensible a tigeciclina (CIM ≤ 1): Tigeciclina + uno de los siguientes: colistina o aminoglucósido o fosfomicina</p> <p>Si resistente a tigeciclina: colistina + uno de los siguientes: aminoglucósido o fosfomicina</p>	

Infección Osteo Articular Antimicrobianos de acuerdo al perfil de sensibilidad			
Tipo de carbapenemasa	Primera opción	Opción alternativa	Aclaraciones
Enterobacterales productores de metalo-carbapenemasa	Ceftazidime-avibactam + aztreonam	Si CIM colistina ≤ 2 : colistina + fosfomicina (ajuste de dosis según CIM) +/- tigeciclina Si CIM de colistina > 2 : fosfomicina (ajuste de dosis según CIM) + tigeciclina	Se recomienda desbridamiento quirúrgico oportuno. Duración del tratamiento antibiótico de al menos: a. Infección aguda con retiro del implante 6 semanas, b. Infección aguda sin retiro del implante: 6-8 semanas, c. Infección crónica con retiro del implante: 8 a 12 semanas.
Enterobacterales productores de carbapenemasa tipo KPC u OXA-48	Ceftazidime-avibactam	Si CIM colistina ≤ 2 : colistina + fosfomicina (ajuste de dosis según CIM) +/- tigeciclina Si CIM de colistina > 2 : fosfomicina (ajuste de dosis según CIM) + tigeciclina	
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos (productor de OXA o NDM).	Si CIM a colistina ≤ 2 : Sulbactam + colistina +/- amikacina Si CIM a colistina > 2 : Sulbactam + amikacina	Si CIM a colistina ≤ 2 : colistina + tigeciclina +/- amikacina Si CIM a colistina > 2 : tigeciclina + amikacina + 1 de los siguientes: rifampicina enteral o fosfomicina iv	Para completar el tratamiento se requiere valoración infectológica. Espaciador de cemento con antibiótico, prepararlo manteniendo una proporción de 4 g de amikacina (en polvo) c/ 40 g de polimetilmetacrilato o 400 mg de colistina c/ 40 g de polimetilmetacrilato.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> productora de metalo-carbapenemasa	Ceftazidime-avibactam + aztreonam + 1 de los siguientes aminoglucósido (amikacina si CIM ≤ 16) o colistina (si CIM ≤ 2) o fosfomicina	Si CIM a colistina ≤ 2 : colistina + fosfomicina +/- aminoglucósido (amikacina si CIM ≤ 16) Si CIM a colistina > 2 : fosfomicina + aminoglucósido (amikacina si CIM ≤ 16)	

ITU Baja Antimicrobianos de acuerdo al perfil de sensibilidad			
Tipo de carbapenemasa	Primera opción	Opción alternativa	Aclaraciones
Enterobacterales o <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productores de cualquier tipo de carbapenemasa	Nitrofurantoína o Fosfomicina trometamol o TMP-SMX o Ciprofloxacina o Levofloxacina	Dosis única de aminoglucósido: Amikacina o Gentamicina	Todas las opciones podrían emplearse en primera línea. Se prefieren las opciones vía oral

**Pielonefritis aguda, Prostatitis, Absceso renal
Antimicrobianos de acuerdo al perfil de sensibilidad**

Tipo de carbapenemasa	Primera opción	Opción alternativa	Aclaraciones
Enterobacterales productores de metalo-carbapenemasa	Ceftazidime-avibactam + aztreonam	Si CIM a colistina ≤ 2 : colistina + 1 de los siguientes: fosfomicina o meropenem (si CIM ≤ 16) Si CIM a colistina > 2 y CIM a meropenem ≤ 16 : meropenem + 1 de los siguientes: amikacina o fosfomicina CIM a colistina > 2 y CIM a meropenem > 16 : fosfomicina + amikacina	En caso de sensibilidad a ciprofloxacina o trimetoprim-sulfametoxazol pueden utilizarse en primera línea, eventualmente en combinación con otros fármacos según el cuadro clínico. Es posible valorar el uso de amikacina, fosfomicina o colistina en monoterapia en pacientes con pielonefritis aguda o prostatitis, sin bacteriemia, imagen sin complicaciones locales, sin factores de riesgo clínico para mala evolución. No usar tigeciclina por mala concentración en vía urinaria
Enterobacterales productores de carbapenemasa tipo KPC u OXA-48	Ceftazidime-avibactam	Igual que para enterobacterales productores de metalo-carbapenemasa	

**Cistitis y bacteriuria asintomática en gestantes
Antimicrobianos de acuerdo al perfil de sensibilidad**

Tipo de carbapenemasa	Primera opción	Opción alternativa	Aclaraciones
Enterobacterales o <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productores de cualquier tipo de carbapenemasa	Fosfomicina trometamol o nitrofurantoína	Si KPC/OXA: ceftazidime-avibactam Si metalo-carbapenemasa ceftazidime-avibactam + aztreonam	En caso de bacteriuria asintomática confirmar con 2 urocultivos, en caso de no contar con opciones terapéuticas vía oral discutir de forma individualizada riesgo/beneficio del uso de terapia i.v. Nitrofurantoina: de preferencia evitar luego de semana 34 por riesgo de déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

**Pielonefritis en gestantes
Antimicrobianos de acuerdo al perfil de sensibilidad**

Tipo de carbapenemasa	Primera opción	Opción alternativa	Aclaraciones
Enterobacterales productores de metalo-carbapenemasa	Ceftazidime-avibactam + aztreonam	Si CIM a colistina ≤ 2 : usar colistina asociado a otro fármaco sensible Si CIM a colistina > 2 : fosfomicina asociado a otro agente con sensibilidad demostrada Carbapenémicos: usar si CIM ≤ 16 meropenem o imipenem o ciprofloxacina (si sensibilidad demostrada)	Evitar el uso de aminoglucósidos durante el embarazo, a no ser que se presenten elementos de gravedad y no se cuente con ninguna opción disponible.

Enterobacteriales productores de carbapenemasa tipo KPC u OXA-48	Ceftazidime-avibactam	<p>Si CIM a colistina ≤ 2: usar colistina asociado a otro fármaco sensible</p> <p>Si CIM a colistina > 2: fosfomicina asociado a otro agente con sensibilidad demostrada</p> <p>Carbapenémicos: usar si CIM ≤ 16 meropenem o imipenem o ciprofloxacina (si sensibilidad demostrada)</p>	Evitar el uso de aminoglucósidos durante el embarazo, a no ser que se presenten elementos de gravedad y no se cuente con ninguna opción disponible.
--	-----------------------	---	---

Neumonía asociada a la ventilación e intrahospitalaria Antimicrobianos de acuerdo al perfil de sensibilidad

Tipo de carbapenemasa	Primera opción	Opción alternativa	Aclaraciones
Enterobacteriales productores de metalo-carbapenemasa	Ceftazidime-avibactam iv + aztreonam iv.	<p>Si CIM a colistina ≤ 2: colistina (iv y nebulizada) más uno de los siguientes:</p> <p>a. tigeciclina iv o b. fosfomicina iv o c. aminoglucósidos iv.</p> <p>Si CIM a Colistina > 2: tigeciclina iv más fosfomicina iv +/- aminoglucósido (iv y nebulizado).</p>	
Enterobacteriales productores de carbapenemasa tipo KPC u OXA-48	Ceftazidime-avibactam iv.	<p>Si meropenem CIM ≤ 16 y colistina CIM ≤ 2: meropenem iv más uno de los siguientes:</p> <p>colistina (iv y nebulizada) o tigeciclina iv o fosfomicina iv o aminoglucósidos iv.</p> <p>Si meropenem CIM > 16 y colistina CIM ≤ 2: colistina (iv y nebulizada) más uno de los siguientes:</p> <p>a. tigeciclina iv o b. fosfomicina iv.</p> <p>Si meropenem CIM > 16 y colistina > 2: tigeciclina iv más fosfomicina iv +/- aminoglucósido iv</p>	<p>Antibióticos nebulizados sólo en las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pacientes con sonda orotraqueal o cánula traqueal (intubados o traqueostomizados) y – Sólo con los siguientes sistemas para nebulización: mecanismo de membrana vibratoria (Aeroneb®) o Jet (PARI) o ultrasónicos.
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos (productores de OXA o NDM).	Sulbactam iv + a) colistina si CIM ≤ 2 (iv y nebulizada) o b) tigeciclina o c) aminoglucósido (iv y nebulizado)	<p>Si contraindicaciones para el uso de sulbactam:</p> <p>Si es sensible a tigeciclina (CIM ≤ 1): Tigeciclina iv más uno de los siguientes:</p> <p>a) colistina (iv y nebulizada) o b) aminoglucósido (iv y nebulizado).</p> <p>Si es resistente a tigeciclina: colistina (iv y nebulizada) + aminoglucósido iv +/- rifampicina iv o enteral.</p>	<p>Terapias combinadas de elección.</p> <p>Se recomienda incluir sulbactam (independientemente del valor de CIM) y en caso de resistencia al mismo asociar al menos dos fármacos activos.</p> <p>Las combinaciones de tigeciclina o colistina tienen igual nivel de evidencia.</p>

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> productora de metalo-carbapenemasa	Ceftazidime-avibactam iv + aztreonam iv	<p><u>Si CIM a colistina ≤ 2:</u> colistina (iv y nebulizada) más uno de los siguientes: a) fosfomicina iv o b) aminoglucósidos iv y nebulizado (amikacina si CIM ≤ 16) o c) rifampicina iv o enteral.</p> <p><u>Si CIM a colistina > 2:</u> fosfomicina iv + aminoglucósidos iv y nebulizado (amikacina si CIM ≤ 16) + rifampicina iv o enteral.</p>	En caso de sensibilidad a quinolonas pueden utilizarse en primera línea (levofloxacin o ciprofloxacina) eventualmente en combinación con otros fármacos.
--	---	--	--

Bacteriemia Antimicrobianos de acuerdo al perfil de sensibilidad			
Tipo de carbapenemasa	Primera opción	Opción alternativa	Aclaraciones
Enterobacterales productores de metalo-carbapenemasa	Ceftazidime-avibactam + aztreonam iv.	<p><u>Si CIM a colistina ≤ 2:</u> colistina iv más uno de los siguientes: a) fosfomicina iv o b) aminoglucósido iv.</p> <p><u>Si CIM a colistina > 2:</u> fosfomicina iv + aminoglucósidos iv + rifampicina iv o enteral.</p>	
Enterobacterales productores de carbapenemasa tipo KPC u OXA-48	Ceftazidime-avibactam iv	<p><u>Si CIM ≤ 16 a meropenem:</u> meropenem iv más uno de los siguientes: a) colistina iv o b) fosfomicina iv o c) aminoglucósidos iv.</p> <p><u>Si meropenem CIM >16:</u> Al menos 2 fármacos de activos de los siguientes: a) colistina iv, b) fosfomicina iv, c) aminoglucósido iv.</p>	<p>Terapias combinadas con al menos 2 fármacos activos. Es mandatorio el retiro de catéteres venosos.</p> <p>En caso de catéter venoso sin posibilidades de retiro realizar terapia de sellado.</p>
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos (productor de OXA o NDM).	Sulbactam iv + colistina iv	<p><u>Si CIM a colistina > 2:</u> sulbactam iv + aminoglucósidos iv + tigeciclina</p> <p><u>Si contraindicaciones para uso de sulbactam:</u> a) colistina iv + aminoglucósido iv + tigeciclina</p>	<p>En bacteriemia primaria considerar el uso de tigeciclina sólo si no hay otras opciones.</p> <p>Evaluar el uso de tigeciclina de acuerdo al foco de la bacteriemia.</p>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> productora de metalo-carbapenemasa	Ceftazidime-avibactam iv + aztreonam iv	<p>a) Terapias combinadas de elección, al menos 2 de los siguientes: a) Colistina iv, fosfomicina iv, aminoglucósido iv (amikacina si CIM ≤16).</p>	
	En shock séptico, infección grave o inmunosuprimido valorar el agregado de otro antibiótico activo: colistina iv, o fosfomicina iv, o aminoglucósido iv (amikacina si CIM ≤16)		

5. Escenarios en los que está indicado el tratamiento antimicrobiano empírico para cubrir carbapenemasas

El paciente debe cumplir una condición clínica + 1) una condición epidemiológica o 2) score correspondiente.

Condición clínica	Condición epidemiológica	Primera opción	Alternativo
Shock séptico¹	- Una de las siguientes: a) Colonización previa o infección previa por MO productor de carbapenemasa (en los últimos 6 meses) o b) internación mayor a una semana en hospital o UCI con alta prevalencia de infecciones por MO productores de carbapenemasa (10 a 20%), o brote en curso por microorganismo productor de carbapenemasa	Meropenem i/v + Colistina i/v + Fosfomicina i/v	Tigeciclina i/v + Fosfomicina i/v + Aminoglucósido i/v *Preferible en situaciones de alta prevalencia de resistencia a colistina
Pacientes Oncohematológicos² Y uno de los siguientes 1 - En presencia de shock, inestabilidad hemodinámica o foco de gravedad	Paciente con colonización y/o infección conocida por microorganismo productor de carbapenemasa en los últimos 6 meses y/o brote en la unidad.	Ceftazidime/avibactam +/- aztreonam** - agregar cobertura de cocos Gram positivos según corresponda por otras condiciones ** agregar aztreonam en las situaciones donde las metalo-carbapenemasa son el problema epidemiológico	- Meropenem + 2 drogas con cobertura frente a microorganismos productores de carbapenemasa (colistina, tigeciclina, fosfomicina o amikacina)
2 - Sin shock, inestabilidad hemodinámica y sin foco de gravedad	Score de ROCAS ≥ 7 en hemato oncológico	Ceftazidime/avibactam +/- aztreonam** - agregar cobertura de cocos Gram positivos según corresponda por otras condiciones ** agregar aztreonam en las situaciones donde las metalo-carbapenemasa son el problema epidemiológico	- Meropenem + una droga con cobertura frente a microorganismo productor de carbapenemasa (colistina, tigeciclina, fosfomicina o amikacina)
Paciente con trasplante de órganos sólidos y uno de los siguientes: 1 - En presencia de shock, inestabilidad hemodinámica o foco de gravedad	Paciente con colonización y/o infección conocida por microorganismo productor de carbapenemasa en los últimos 6 meses y/o brote en curso en la unidad.	Ceftazidime/avibactam +/- aztreonam** - agregar cobertura de cocos Gram positivos según corresponda por otras condiciones ** agregar aztreonam en las situaciones donde las metalo-carbapenemasa son el problema epidemiológico	- Meropenem + 2 drogas con cobertura frente a microorganismo productor de carbapenemasa (colistina, tigeciclina, fosfomicina o amikacina)

Condición clínica	Condición epidemiológica	Primera opción	Alternativo
2 - Sin shock, inestabilidad hemodinámica y sin foco de gravedad	Score de Giannella modificado \geq a 7	- Ceftazidime/avibactam +/- aztreonam** - agregar cobertura de cocos Gram positivos según corresponda por otras condiciones ** agregar aztreonam en las situaciones donde las metalo-carbapenemasa son el problema epidemiológico	- Meropenem + una droga con cobertura frente a microorganismo productor de carbapenemasa (colistina, tigeciclina, fosfomicina o amikacina)

1. Iniciar los antimicrobianos en la primera hora de atención, inmediatamente después de la toma de hemocultivos. Deben obtenerse dos muestras de hemocultivos; cada muestra se inocula en dos frascos, 10 ml en cada uno (al laboratorio deben llegar en total 40 ml de sangre) y otras muestras para microbiología de acuerdo al foco de infección.
2. Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico en los primeros 12 meses, leucemia aguda en inducción y/o consolidación, terapia con alemtuzumab, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) moderada a grave, trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo en los primeros 6 meses, neutropenia esperada mayor o igual a 7 días. Otros: linfoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, se restringe a los subgrupos más expuestos a terapias previas y recibiendo planes de segunda línea o mayores.

Adaptación: NCCN versión 2021 - <https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/NCCN-2021-PREVENTION-OF-CANCER-RELATED-INFNS.pdf>

Giannella Score (Adaptado)

Factor de riesgo	Puntuación
Admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI)	2
Procedimientos abdominales invasivos	3
Quimioterapia/radioterapia	4
Colonización y/o infección en los últimos 60 días por microorganismo productor de carbapenemasa	5

Nota: La situación de brote en curso en la unidad se considera un equivalente a la colonización conocida.

Interpretación del Giannella Score:

- Bajo riesgo: 0-6 puntos
- Alto riesgo: \geq 7 puntos (Iniciar tratamiento empírico)

Score ROCAS (Adaptado)

Factor de Riesgo	Puntuación
>7 días de uso de antibióticos antes de bacteriemia	2
\geq 10 días de hospitalización antes de bacteriemia	2
Colonización y/o infección reciente con microorganismo productor de carbapenemasa (dentro de 30 días)	5

Nota: La situación de brote en curso en la unidad se considera un equivalente a la colonización conocida.

Interpretación del ROCAS Score:

- Score bajo: < 4 puntos
- Score intermedio: 4-6 puntos
- Score alto: \geq 7 puntos (Iniciar tratamiento empírico)

6. Referencias Bibliográficas

- Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Organización Mundial de la Salud. 2016. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/255204>. Acceso 1 de junio de 2024
- Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32 Suppl 4:4-9.
- Servicio de Antimicrobianos. Dpto. Bacteriología. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas – ANLIS “Dr. Carlos G. Malbran”. Algoritmos de detección de carbapenemasas 2023. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/2023/10/acinetobacter-2023/>. Acceso: 28 de junio de 2024.
- Servicio de Antimicrobianos. Dpto. Bacteriología. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas – ANLIS “Dr. Carlos G. Malbran”. Algoritmos de sospecha de carbapenemasas 2021. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/2021/11/algoritmos-de-deteccion-de-carbapenemasas-2021/> Acceso: 28 de junio de 2024.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, 2024. Disponible en: <http://www.eucast.org>. Acceso: 28 de junio de 2024.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, M100. 34th Edition. 2024. Disponible en: <https://em100.edaptivedocs.net/dashboard.aspx> Acceso: 28 de junio de 2024.
- Anagnostakos K, Schröder K. Antibiotic-impregnated bone grafts in orthopedic and trauma surgery: a systematic review of the literature. *Int J Biomater*. 2012;2012:538061.
- Cabrera-Maqueda JM, Fuentes Rumí L, Valero López G, Baidez Guerrero AE, García Molina E, Díaz Pérez J, García-Vázquez E. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central [Antibiotic diffusion to central nervous system]. *Rev Esp Quimioter*. 2018 Feb;31(1):1-12. Spanish. Epub 2018 Jan 31.
- Ficha técnica Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Amikacina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57012/FichaTecnica_57012.html
- Ficha técnica Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Ampicilina sulbactam. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/88957/FT_88957.html
- Ficha técnica Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Aztreonam. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/57781/57781_ft.pdf
- Ficha técnica Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.: Ceftazidima avibactam. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161109001/FT_1161109001.html
- Ficha técnica Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Colistina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78300/78300_ft.pdf
- Ficha técnica Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Fosfomicina sódica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/50878/FT_50878.pdf
- Ficha técnica Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Gentamicina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63854/fichatecnica_63854.html
- Ficha técnica Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Meropenem. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73889/73889_ft.pdf
- Ficha técnica Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Rifampicina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/49034/FT_49034.html.pdf
- Ficha técnica Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Tigeciclina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82794/82794_ft.pdf
- Formulario Terapéutico de Medicamentos. Ministerio de Salud Pública. Uruguay. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/formulario-terapeutico-medicamentos>
- David N. Gilbert et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2024. 54 Ed. Published by Antimicrobial Therapy Inc., 2024.
- Katz SL, Ho SL, Coates AL. Nebulizer choice for inhaled colistin treatment in cystic fibrosis. *Chest*. 2001 Jan;119(1):250-5.
- Kollef MH, Ricard JD, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z et al. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial. *Chest*. 2017 Jun;151(6):1239-1246.
- Medina J, Paciel D, Noceti O, Rieppi G. Actualización acerca de colistina (polimixina E). *Rev. Méd. Urug*. [Internet]. 15 de julio de 2019 [citado 29 de junio de 2024];33(3):195-06. Disponible en: <http://www2.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/101>
- Monitorización de niveles de antimicrobianos. Guía de antibióticoterapia. Hospital Universitario. Virgen Macarena. Disponible en: <https://antibioterapia.hospitalmacarena.es/antimicrobianos/monitorizacion-de-niveles/>
- Burgos M, Herrera L, Puig F, Cid M, Maestre A, Gil M. Antibioterapia inhalada en pacientes con ventilación mecánica. 30 junio de 2021. Disponible en: <https://www.guiaprioam.com/indice/antibioterapia-inhalada-en-pacientes-con-ventilacion-mecanica/>
- Prospecto Laboratorios Cipharma. Sulbactam. Disponible en: <https://cipharma.com.uy/producto/s-bactam/>
- Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 25;75(2):187-212.
- Ter Boo GJ, Grijpma DW, Moriarty TF, Richards RG, Eglín D. Antimicrobial delivery systems for local infection prophylaxis in orthopedic- and trauma surgery. *Biomaterials*. 2015 Jun;52:113-25.
- De Pascale G, Montini L, Pennisi M, Bernini V, Maviglia R, Bello G, Spanu T, Tumbarello M, Antonelli M. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care*. 2014 May 5;18(3)
- Wu Y, Chen K, Zhao J, Wang Q, Zhou J. Intraventricular administration of tigecycline for the treatment of multidrug-resistant bacterial meningitis after craniotomy: a case report. *J Chemother*. 2018 Feb;30(1):49-52.
- Yapa SWS, Li J, Patel K, Wilson JW, Dooley MJ, George J et al. Pulmonary and systemic pharmacokinetics of inhaled and intravenous colistin methanesulfonate in cystic fibrosis patients: targeting advantage of inhalational administration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 May;58(5):2570-9.
- Canton R, Ruiz-Garbajosa P. Treatment guidelines for multidrug-resistant Gram-negative microorganisms *Rev Esp Quimioter* 2023; 36 (Suppl. 1): 46-51
- Bassetti M, Garau J. Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Nov 22;76(Suppl 4):iv23-iv37.
- Corona A, De Santis V, Agarossi A, Prete A, Cattaneo D, Tomasini G, et al. Antibiotic Therapy Strategies for Treating Gram-Negative Severe Infections in the Critically Ill: A Narrative Review. *Antibiotics*. 2023; 12(8):1262.
- König C, Martens-Lobenhoffer J, Czorlich P, Westphal M, Bode-Böger SM, Kluge S, Grensemann J. Cerebrospinal fluid penetration of fosfomycin in patients with ventriculitis: an

- observational study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023 Apr 24;22(1):29.
36. Xu J, Du X, Li D, Li P, Guo Q, Xu X, Hu F, Wang M. Clinical characteristics and antimicrobial therapy of healthcare-associated carbapenem-non-susceptible gram-negative bacterial meningitis: a 16-year retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 24, 368 (2024)
 37. Assimakopoulos SF, Karamouzou V, Eleftheriotis G, Lagadinou M, Bartzavali C, Kolonitsiou F, et al. Efficacy of Fosfomycin-Containing Regimens for Treatment of Bacteremia Due to Pan-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* in Critically Ill Patients: A Case Series Study. *Pathogens.* 2023; 12(2):286.
 38. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Sep;58(9):5598-601.
 39. Pipitone G, Di Bella S, Maraolo AE, Granata G, Gatti M, Principe L, et al. Intravenous Fosfomycin for Systemic Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antibiotics.* 2023; 12(12), 1653.
 40. Kong W, Deng T, Li S, Shu Y, Wu Y. Efficacy, safety, and tolerability of antimicrobial agents for complicated intra-abdominal infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):256.
 41. Karamatakis T, Tsergouli K, Lowrie K. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam compared to other antimicrobials for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains, a systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog.* 2023;179:106090.
 42. Zheng G, Zhang J, Wang B, Cai J, Wang L, Hou K, Zhang Y, Zhang L, Yang Z, He J, Bian X. Ceftazidime-Avibactam in Combination with In Vitro Non-susceptible Antimicrobials Versus Ceftazidime-Avibactam in Monotherapy in Critically Ill Patients with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther.* 2021 Sep;10(3):1699-1713.
 43. Zheng G, Cai J, Zhang L, Chen D, Wang L, Qiu Y, Deng H, Bai H, Bian X, He J. Ceftazidime/Avibactam-Based Versus Polymyxin B-Based Therapeutic Regimens for the Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther.* 2022 Oct;11(5):1917-1934.
 44. Chen J, Hu Q, Zhou P, et al. Ceftazidime-avibactam versus polymyxins in treating patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2024;52:19–28.
 45. Vega AD, DeRonde K, Jimenez A, Piazza M, Vu C, Martinez O, Rojas LJ, Marshall S, Yasmin M, Bonomo RA, Abbo LM. Difficult-to-treat (DTR) *Pseudomonas aeruginosa* harboring Verona-Integron metallo- β -lactamase (blaVIM): infection management and molecular analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024;68
 46. Liu J, Shu Y, Zhu F, Feng B, Zhang Z, Liu L, Wang G. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;24:136–147.
 47. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. Infectious Diseases Society of America. 2023; Version 3.0. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>. Acceso: 28 de mayo de 2024.
 48. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):521-547.
 49. Meschiari M, Asquier-Khatei A, Tiseo G, Luque-Paz D, Murri R, Boutoille D, Falcone M, Mussini C, Tattevin P. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli: a practical approach by the Italian (SIMIT) and French (SPILF) Societies of Infectious Diseases. *Int J Antimicrob Agents.* 2024;107186.
 50. Pintado V, Ruiz-Garbjosa P, Aguilera-Alonso D, Baquero-Artigao F, Bou G, Cantón R, Grau S, Gutiérrez-Gutiérrez B, Larrosa N, Machuca I, Martínez Martínez L, Montero MM, Morte-Romea E, Oliver A, Paño-Pardo JR, Sorlí L. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2023;41(6):360–370.
 51. Della Rocca MT, Di Caprio G, Colucci F, Merola F, Panetta V, Cordua E, Greco R. Fosfomycin-meropenem synergistic combination against NDM carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains. *New Microbiol.* 2023;46(3):264-270.
 52. Raz-Pasteur A, Liron Y, Amir-Ronen R, Abdelgani S, Ohyanan A, Geffen Y, Paul M. Trimethoprim-sulfamethoxazole vs. colistin or ampicillin-sulbactam for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: A retrospective matched cohort study. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;17:168-172.
 53. Crémieux A, Vaugier I, Gatin L, Noussair L, Massias L, Laurent F, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam in various combinations for the treatment of experimental osteomyelitis due to *klebsiella pneumoniae* carbapenemase (kpc)-producing *klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;61(1):106702.:
 54. Merad Y, Conrad A, Brosset S, Schmidt A, Hanriat C, Lustig S, et al. Case report: continuous infusions of ceftazidime-avibactam and aztreonam in combination through elastomeric infusors for 12 weeks for the treatment of bone and joint infections due to metallo- β -lactamase producing enterobacterales. *Front Med.* 2023;10:1224922.
 55. Tsegka K, Voulgaris G, Kyriakidou M, Kapaskelis A, Falagas M. Intravenous fosfomycin for the treatment of patients with bone and joint infections: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;20(1):33-43
 56. Schmid A, Wolfensberger A, Nemeth J, Schreiber P, Sax H, Kuster S. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1).
 57. Тапальский Д, Вологовский П, Козлова А, Ситник А. Antibacterial activity of antibiotic-impregnated bone cement based coatings against microorganisms with different antibiotic resistance levels. *Traumatol Orthop Russ.* 2018;24(4):105-110.
 58. Davido B, Crémieux AC, Vaugier I, De Truchis P, Hamami K, Laurent F, Saleh-Mghir A. Efficacy of ceftazidime/avibactam in various combinations for the treatment of experimental osteomyelitis in rabbits caused by OXA-48-/ESBL-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(5):1211-1218.
 59. Goodlet K, Benhalima F, Nailor M. A systematic review of single-dose aminoglycoside therapy for urinary tract infection: is it time to resurrect an old strategy?. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(1).
 60. Kanchanasurakit S, Santimaleeworagun W, McPherson C, Piriyananansorn N, Boonsong B, Katwilat P, et al. Fosfomycin dosing regimens based on monte carlo simulation for treated carbapenem-resistant enterobacteriaceae infection. *Infect Chemother.* 2020;52(4):516.
 61. Bologna E, Licari L, Manfredi C, Dittono F, Cirillo L, Fusco G, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae in urinary tract infections: from biological insights to emerging therapeutic alternatives. *Medicina.* 2024;60(2):214.

62. Wagenlehner F, Sobel J, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone G, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: recapture, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):754-762.
63. Sorlí L, Luque S, Li J, Campillo N, Danés M, Montero M, et al. Colistin for the treatment of urinary tract infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: dose is critical. *J Infect*. 2019;79(3):253-261.
64. Broderick C, Lebedevs T, Hazelton B. Treating carbapenemase-producing enterobacteriales urosepsis with ceftazidime/avibactam in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;62(3):106903.
65. Karakkattu J, Mohan A, James E, Kumar A. Effectiveness and Safety of Colistin in Multi Drug Resistant Urinary Tract Infections. *J Appl Pharm Sci*. 2017;7:148-152.
66. Rodrigues D, Baldissera G, Mathos D, Sartori A, Zavascki A, Rigatto M. Amikacin for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: clinical efficacy and toxicity. *Braz J Microbiol*. 2021;52(4):1913-1919.
67. Frost K, Hamilton R, Hughes S, Jamieson C, Rafferty P, Troise O, et al. Systematic review of high-dose amikacin regimens for the treatment of gram-negative infections based on eucast dosing recommendations. *Eur J Hosp Pharm*. 2022;30(4):189-195.
68. Tunkel A, Scheld W. Aztreonam. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990;11(9):486-494.
69. Indian Medical Research Council. Guidance on Diagnosis & Management of Carbapenem Resistant Gram-negative Infections. 2022.
70. Álvarez-Moreno CA, et al. Consenso de expertos para el tratamiento antimicrobiano de las infecciones causadas por bacilos gram negativos multiresistentes en pacientes adultos. *Infectio*. 2023;27(2):102-113.
71. Hawkey P, Warren R, Livermore D, McNulty C, Enoch D, Otter J, et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: report of the british society for antimicrobial chemotherapy/healthcare infection society/british infection association joint working party. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(suppl_3).
72. Pessoa T. Manual aprobado en reunión de la Comisión de Control de Infección Hospitalar del Hospital das Clínicas de la Facultad de Medicina de la USP São Paulo, Brasil: Grupo y Subcomisiones de Control de Infección Hospitalar del Hospital das Clínicas - FMUSP. 2022 - 2024.
73. Herrera F, Rearte A, Mejía J, Torres D, Nicola F, Nievas J, et al. Ceftazidima/avibactam frente a otros antimicrobianos para el tratamiento de bacteriemias por Enterobacteriales productores de carbapenemasa KPC: datos de la vida real en un hospital universitario de Argentina. *Rev Chil Infectol*. 2023;40(6):589-98.
74. Simon M, Sfeir M, Calfee D, Satlin M. Cost-effectiveness of ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia and pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(12).
75. Zeng M, Xia J, Zong Z, Shi Y, Ni Y, Hu F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023;56(4):653-71.
76. Giannella M, Freire M, Rinaldi M, Abdala E, Rubin A, Mularoni A, et al. Development of a Risk Prediction Model for Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infection After Liver Transplantation: A Multinational Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(4).
77. Herrera F, Torres D, Laborde A, Berruezo L, Jordán R, Rossi IR, et al. Development of a Clinical Score to Stratify the Risk for Carbapenem-Resistant Enterobacteriales Bacteremia in Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Antib. (Basel)*. 2023;12(2):226.
78. Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, Candel FJ, Cantón R, Carratalà J, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020;38(4):174-181.
79. Giannella M, Rinaldi M, Viale P. Antimicrobial Resistance in Organ Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 2023;37(3):515-537.
80. Giannella M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(12):1357-62.
81. De Jonge NA, Sikkens JJ, Zweegman S, Beeker A, Ypma P, Herbers AH, et al. Short versus extended treatment with a carbapenem in patients with high-risk fever of unknown origin during neutropenia: a non-inferiority, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(8).
82. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(12):1357-62. doi: 10.1093/cid/cix991
83. Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Aguilera D, Baquero-Artigao F, Bou G, Cantón R, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) sobre el diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de las infecciones por bacterias Gram-negativas resistentes a carbapenémicos. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35(3):235-289.
84. Koenig C, Kuti JL. Evolving resistance landscape in gram-negative pathogens: An update on β -lactam and β -lactam-inhibitor treatment combinations for carbapenem-resistant organisms. *Pharmacotherapy*. 2024;00:1-17.