ACIN
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE INFECTOLOGÍA

infectio

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Consenso de expertos para el tratamiento antimicrobiano de las infecciones causadas por bacilos gram negativos multirresistentes en pacientes adultos

Carlos Arturo Álvarez-Moreno[1,2,3*], Fredy Orlando Guevara[4,5,6], Leopoldo Enrique Ferrer[4,7], Sandra Liliana Valderrama[8,9], Jorge Alberto Cortés[2,10], Juan Pablo Osorio Lombana[11,12], José Millan Oñate Gutiérrez [5,13,14,15], María Virginia Villegas[13,16,17], German F Esparza[18,19], José Leonardo Cely[20,21], Sandra Yamile Saavedra Rojas[22,23]

Resumen

La resistencia bacteriana es un fenómeno de alto impacto para la salud pública mundial. A pesar de que se han construido redes de vigilancia y se han desarrollado nuevas tecnologías para la caracterización de este fenómeno; aún existen diferentes retos por abordar. El uso indiscriminado y desinformado de los antibióticos aporta de manera sustancial al fenómeno de la resistencia; por esta razón es indispensable que se desarrollen estrategias que favorezcan el aumento del conocimiento de los profesionales sanitarios para la prescripción de los antibióticos de acuerdo con diferentes factores entre ellos la epidemiología local, el sitio de infección, las condiciones clínicas de los pacientes y la mejor evidencia disponible. El objetivo de este documento es presentar recomendaciones para el tratamiento de infecciones causadas por microrganismos Gram negativos multirresistentes en el contexto hospitalario de Colombia. Se presenta una guía con 26 recomendaciones basadas en la evidencia; la metodología desarrollada se basó en la búsqueda de la literatura, evaluación de la evidencia, síntesis de información y consenso de expertos para asignar nivel de recomendación.

Palabras clave: Bacterias Gram negativas; farmacorresistencia microbiana, Enterobacterales; *Pseudomonas aeruginosa;* antibióticos; Colombia

Expert consensus for antimicrobial treatment of multi-resistent gram negative bacilos infections in adult patients

Abstract

Bacterial resistance is a high-impact phenomenon for global public health. Although surveillance networks have been built and new technologies have been developed for the resistance phenomenon characterization, there are still several challenges to be addressed. The indiscriminate and uninformed use of antibiotics contributes substantially to the phenomenon of resistance. For this reason, it is essential to develop strategies that increase health professionals' knowledge of prescribing antibiotics according to different factors, including local epidemiology, the infection location, clinical conditions of the patients and better available evidence. This document aims to present recommendations for treating infections caused by multi-drug resistant Gram-negative microorganisms in the hospital context of Colombia. A guideline with 26 evidence-based recommendations is given; the methodology developed was based on a literature search, evidence evaluation, synthesis of information, and expert consensus to assign a level of recommendation.

Keywords: Gram-Negative bacteria; Drug Resistance, Microbial; anti infective agents; Enterobacterales; *Pseudomonas aeruginosa;* Colombia.

1 Clínica Universitaria Colombia, Clínica Colsanitas.
2 Departamento Medicina Interna, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia
3 https://orcid.org/0000-0001-5419-4494
4 Fundación Santa Fe de Bogotá.
5 Clinica Sebastian de Belalcazar
6 https://orcid.org/0000-0002-6256-4130
7 https://orcid.org/0000-0001-6487-5947
8 Unidad de Infectología, Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia
9 https://orcid.org/0000-0003-1833-1599
10 ORCID
11 Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia.
12 https://orcid.org/0000-0003-3541-9867
13 Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia
14 Quirón salud, Cali Colombia.
15 https://orcid.org/0000-0002-6180-792X
16 CIDEIM, Cali, Colombia, Grupo de Investigación en Resistencia Antimicrobiana y Epidemiologia Hospitalaria, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia
17 https://orcid.org/0000-0003-1898-9067
18 PROASECA SAS, Bogotá, Colombia.
19 https://orcid.org/0000-0002-8395-6803
20 Profamilia - Asociación Colombiana de Infectología.
21 https://orcid.org/0000-0002-1221-911X
22 G Grupo Microbiología –Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia. Dirección Redes en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Colombia
23 https://orcid.org/0000-0003-3112-5693
* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: caalvarezmo@unal.edu.co

Recibido: 09/11/2022; Aceptado: 31/01/2023

Cómo citar este artículo: C.A. Álvarez-Moreno, *et al.* Consenso de expertos para el tratamiento antimicrobiano de las infecciones causadas por bacilos gram negativos multirresistentes en pacientes adultos. Infectio 2023; 27(2): 102-113

Introducción

La resistencia a los antimicrobianos (RAM), se ha convertido en una de las principales amenazas para la salud pública del siglo XXI y es una de las prioridades de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[1]. Las redes de vigilancia de las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) han incorporado la vigilancia de la resistencia antimicrobiana con algún éxito en algunos territorios, pero el camino por recorrer aún es largo y se requiere de mayor conocimiento y caracterización de los mecanismos de resistencia para mejorar las medidas existentes. El informe de INICC del 2020 reporta en Latinoamérica, una mayor frecuencia de resistencia antimicrobiana en aislamientos de hemocultivos, comparada a la reportada en Estados Unidos, por ejemplo, en *Pseudomonas aeruginosa* resistente a piperacilina-tazobactam (33,0% vs 18,3%)[2].

En un análisis sistemático sobre carga mundial de RAM de 2019, publicado en The Lancet, se reporta que de 4.95 millones de muertes asociadas con RAM, 1.27 millones de muertes fueron atribuibles a este fenómeno y de estas 929.000 (IC95%: 660.000–1.270.000) muertes fueron causadas por seis patógenos *(Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Acinetobacter baumannii y Pseudomonas aeruginosa*); mientras que a nivel global las muertes asociadas con RAM, en este grupo de patógenos fueron de 3.57 millones (2.62–4.78)[1] Esto sugiere que encontrar alternativas para el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes es una necesidad primordial[3].

El mismo análisis, reporta siete combinaciones de patógenos y resistencia a las cuales se les atribuye mayor mortalidad. En Colombia, la resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de tercera generación tiene una proporción entre 5-10%; para fluoroquinolonas está entre 20-30%, El mismo análisis, reporta siete combinaciones de patógenos y resistencia a las cuales se les atribuye mortalidad, mostrando dentro de los datos específicos para Colombia, que la resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de tercera generación tiene una proporción entre 5-10%; para fluoroquinolonas entre 20-30%, la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a carbapenémicos entre el 20-30% y a cefalosporinas de tercera generación entre 40-50%. En el caso de A. baumannii, la resistencia a carbapenémicos fue superior al 50%[1].

De los microorganismos Gram negativos aislados en las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), los Enterobacterales son los patógenos más comunes; para los cuales los antimicrobianos carbapenémicos se utilizan ampliamente por la alta frecuencia de resistencia a otros betalactámicos.[4,5].

Después de un uso masivo de cefalosporinas y fluoroquinolonas, los aislamientos multidrogorresistentes (MDR) se han extendido dramáticamente en todo el mundo. Como consecuencia, el consumo de antimicrobianos de última generación, como los carbapenémicos, aumentó en los últimos 20 años[6]. Los carbapenémicos suelen ser la última línea de tratamiento en infecciones graves causadas por Gram negativos MDR, pero su uso se ve amenazado por la creciente prevalencia de patógenos productores de carbapenemasas[7].

1. El presente documento pretende, entregar recomendaciones para el tratamiento de pacientes adultos con infecciones por bacilos Gram negativos multirresistentes (Enterobacterales, *P. aeruginosa* y complejo de *A. baumannii*) en el contexto de la epidemiología local de Colombia y ajustado a las regulaciones nacionales. El desarrollo del presente consenso se realiza con base en la revisión de la literatura, y las recomendaciones aquí presentadas son sometidas a juicio de expertos, quienes asignan el grado de recomendación para la implementación en nuestro contexto. Las recomendaciones de tratamiento se realizan asumiendo que el microorganismo ha sido identificado y que la sensibilidad *in vitro* ha sido determinada, e incluye el tratamiento de infecciones causadas por microrganismos Gram negativos multirresistentes en el contexto hospitalario de Colombia.

Los autores consideran como punto de buena práctica clínica el uso de las recomendaciones de esta guía en aquellos casos de infecciones de acuerdo a los criterios previamente publicados[8] y tener en cuenta que no necesariamente un aislamiento de un microrganismo resistente no es sinónimo de infección, pues especialmente en urocultivos puede tratarse de una colonización

2. Resumen de las recomendaciones. (Tabla 1)

Al momento de la realización del consenso los medicamentos incluidos en la recomendación (imipenem/cilastatina/relebactam, cefiderocol y meropenem/vaborbactam) se encuentran sin registro emitido por la autoridad sanitaria; INVIMA

Metodología

Búsqueda de la literatura

Elaboración de Preguntas PICO. Para cumplir con el objetivo de la revisión se plantea como pregunta principal la pregunta PICO: P (población), I (intervención) C (comparación), (O) (resultado - del inglés outcome) (Tabla 2).

¿Cuáles son las estrategias terapéuticas mejor recomendadas para el tratamiento de infección causada por Enterobacterales multirresistentes?

Tabla 1. Resumen de las recomendaciones.

Recomendación	Nivel de la evidencia grade	Nivel de recomendación
El tratamiento recomendado para infección urinaria baja no complicada producida por Enterobacterales productores de BLEE, (E-BLEE) es nitrofurantoína ó trimetoprima-sulfametoxazol	MODERADO	Fuerte a favor
Se recomienda el uso de aminoglucósidos en dosis única como alternativa de tratamiento para infección urinaria baja no complicada producida por E-BLEE	BAJA	Fuerte a favor
Se recomienda fosfomicina/trometamol como alternativa de tratamiento para cistitis no complicada por *Escherichia coli* productor de BLEE.	ALTA	Fuerte a favor
Se sugiere fosfomicina/cálcica como alternativa de tratamiento para cistitis no complicada por *Escherichia coli* productor de BLEE.	BAJA	Fuerte a favor
Se recomienda ertapenem en pacientes con pielonefritis producida por E-BLEE sin choque séptico, y meropenem para pielonefritis en pacientes con choque séptico.	BAJA	Fuerte a favor
No se recomienda el uso de nitrofurantoína ni fosfomicina oral como tratamiento antimicrobiano en pacientes con pielonefritis.	BAJA	Fuerte a favor
Se recomienda el uso de carbapenémicos (ertapenem o meropenem) para las infecciones fuera del tracto urinario producidas por E-BLEE dependiendo de la condición clínica del paciente	BAJA	Fuerte a favor
Se recomienda para cistitis no complicada producida por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos (ERC) el uso de trimetoprima-sulfametoxazol, nitrofurantoina, ciprofloxacina, levofloxacina, o una dosis única de aminoglucósido	BAJA	Fuerte a favor
Se recomienda fosfomicina oral para el manejo de cistitis no complicada por *E. coli* resistente a carbapenémicos	MODERADO	Fuerte a favor
Se recomienda para pielonefritis no complicada producida por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos (ERC) el uso de trimetoprima/sulfametoxazol, ciprofloxacina o aminoglucósidos (en pacientes con bajo riesgo de nefrotoxicidad)	MODERADO	Fuerte a favor
Se recomienda el uso de colistina[1] ó ceftazidima/avibactam como alternativa para cistitis no complicada causada por ERC resistente a otros medicamentos alternativos (trimetoprima/sulfametoxazol, nitrofurantoína, ciprofloxacina, levofloxacina, o aminoglucósido) según mecanismo de resistencia[2]. ***Dosis descritas en tabla 1.***	MODERADO	Fuerte a favor
No se recomienda polimixina B como tratamiento para la cistitis causada por ERC debido a su baja excreción renal.	BAJA	Fuerte a favor
Se recomienda el uso de ceftazidima-avibactam, para el manejo de pacientes con pielonefritis producida por ERC resistentes a trimetoprima/sulfametoxazol y ciprofloxacina, de acuerdo con el mecanismo de resistencia	MODERADO	Fuerte a favor
Se recomienda el uso de aminoglucósidos como alternativa en pacientes con pielonefritis y bajo riesgo de nefrotoxicidad.	BAJA	Fuerte a favor
Se recomienda el uso de ceftazidima–avibactam para el tratamiento de infecciones fuera del tracto urinario producidas por ERC productores de KPC. En paciente con infección intraabdominal se debe adicionar un antimicrobiano con cobertura para bacterias anaerobias	ALTA	Fuerte a favor
El consenso no emite recomendación a favor o en contra para el uso de ceftazidima/avibactam en terapia combinada para el manejo de infecciones por ERC productores de KPC fuera del tracto urinario.	No hay evidencia.	No hay recomendación.
Se recomienda ceftazidima/avibactam más aztreonam ante la identificación de una metalobetalactamasa "MBL" (NDM, VIM, IMP, etc.) o la identificación de co-producciones de KPC con MBL (ej. KPC+NDM, KPC+VIM)[3].	BAJA	Fuerte a favor
Se recomienda, el uso de terapia combinada con antibióticos susceptibles *in vitro* como aminoglucósidos, tigeciclina, fluoroquinolonas o fosfomicina[4] en caso de resistencia o no disponibilidad de nuevos agentes betalactámicos combinados con inhibidores de betalactamasas para infecciones severas causadas por ERC	MODERADA	Fuerte a favor

Se recomienda el uso de ceftolozano/tazobactam como primera alternativa para el tratamiento de pielonefritis por *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia difícil de tratar (DTR) cuando presente sensibilidad *in vitro*.	MODERADO	Fuerte a favor
Se recomienda el uso de ceftazidima/avibactam* como alternativa para el tratamiento de pielonefritis por *Pseudomonas aeruginosa* DTR, cuando presente sensibilidad en el antibiograma.	BAJA	Fuerte a favor
Se recomienda el uso de ceftolozano/tazobactam ó ceftazidima/avibactam ó imipenem/cilastatina/relebactam para infecciones fuera del tracto urinario causadas por *P. aeruginosa* DTR	MODERADO	Fuerte a favor
Se recomienda el uso de terapia combinada con antibióticos de acuerdo con la sensibilidad *in vitro*, como aminoglucósidos, fluoroquinolonas, polimixinas (***Dosis descritas en la tabla 3)***, aztreonam ó fosfomicina disódica en caso de resistencia o no disponibilidad de nuevos agentes betalactámicos combinados con inhibidores de betalactamasas[5]	BAJA	Fuerte a favor
Se recomienda el uso de ampicilina/sulbactam[6] en monoterapia si hay sensibilidad *in vitro*, para el manejo de infecciones leves localizadas por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (ABRC)	BAJA	Fuerte a favor
Se recomienda terapia combinada con al menos 2 antibióticos activos para el manejo de infecciones moderadas a severas por ABRC	BAJA	Fuerte a favor
Se recomienda el uso de dosis altas de ampicilina/sulbactam[6] en el tratamiento combinado de infecciones severas por ABRC aun cuando no se cuente con sensibilidad *in vitro*	BAJA	Fuerte a favor
Se recomienda que el manejo de las infecciones causadas por microorganismos Gram negativos multirresistentes se encuentre incluida dentro de las actividades obligatorias del programa de optimización de antimicrobianos (PROA)	BAJA	Fuerte a favor
Se recomienda que el manejo de las infecciones causadas por microorganismos Gram negativos multirresistentes esté asesorado por un médico especialista en infectología.	ALTA	Fuerte a favor

E-BLEE = Enterobacterales productores de BLEE, ERC= Enterobacterales resistentes a carbapenémicos, KPC= *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa, MBL: carbapenemasas tipo metalobelactamasas o metaloenzima, DTR= resistencia difícil de tratar, ABRC= *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, PROA= programa de optimización de antimicrobianos.

1. Exceptuando la resistencia intrínseca a polimixina B / colistina de *Proteus* spp, *Morganella* spp, *Providencia* spp., *Hafnia alvei* y *Serratia marcescens* Para el tamizaje de colistina, utilice microdilución en caldo ISO -20776 o elución de discos. Medios que incorporen colistina son una estrategia efectiva de tamizar resistencia. Tenga en cuenta que los sistemas automatizados se asocian con falsos sensibles. Los resultados de colistina pueden extrapolarse a polimixina B.
2. Se recomienda como alternativa para cistitis no complicada causada por ERC, con resistencia a otros medicamentos alternativos (trimetoprima-sulfametoxazol, nitrofurantoina, ciprofloxacina, levofloxacina, o aminoglucósido), usar meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam y cefiderocol de acuerdo con el mecanismo de resistencia identificado. En caso de presencia de *E. coli* resistente a carbapenémico, se debe considerar la fosfomicina.
3. La identificación de coproducciones de una KPC+MBL (ejemplo KPC+NDM ó KPC+VIM, etc) se debe realizar idealmente con PCR o inmunoensayo de flujo lateral. Sospeche y descarte la presencia de estas coproducciones en aislamientos de Enterobacterales productores de KPC o con sinergia positiva para ácido borónico, que presenten resistencia a ceftazidima/avibactam
4. Para fosfomicina el método de referencia para pruebas de susceptibilidad in vitro es la dilución en agar; en su defecto puede utilizarse disco difusión Considere que la microdilución automatizada puede tener resultados falsos resistentes ó falsos sensibles. Para tigeciclina, utilice microdilución en caldo. Si utiliza disco difusión considere utilizar agar Mueller Hinton recientemente preparado. No se recomienda el uso de E-test por falsos resistentes. Utilice los puntos de corte vigentes de las fluoroquinolonas de acuerdo con CLSI.
5. Se recomienda tamizar ceftazidima/avibactam y aztreonam (CAZ/AVI y AZT) en todos los Enterobacterales y *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos. La resistencia a ceftazidima/avibactam en Enterobacterales productores de KPC o con prueba positiva para ácido borónico es inusual, por lo cual se recomienda descartar la coproducción de KPC+MBL, usando PCR o inmunoensayo de flujo lateral. La detección de cualquier carbapenemasa en *P. aeruginosa*, imposibilita el uso de ceftolozano/tazobactam.
6. La dosis alta recomendada de ampicilina/sulbactam es 9 g IV cada 8 h durante 4 horas ó 27 g IV cada 24 h como infusión continua. Para infecciones leves causadas por aislados de ABRC susceptibles a ampicilina-sulbactam, es razonable administrar 3 g IV cada 4h.[9]

Tabla 2. Estrategia PICO de la pregunta para la formulación de recomendaciones

P	I	C	O
Paciente adulto hospitalizado en unidad de cuidado intensivo con infección por Enterobacterales multirresistentes	Antimicrobiano		Remisión de la infección.

Definición de términos. Los términos de la búsqueda sistemática se extrajeron de los tesauros de términos en español (DeCS) e inglés (MeSH)

Para resolver la pregunta planteada se usaron los términos descritos a continuación:

- **Enterobacteriaceae:** A family of Gram-negative, facultatively anaerobic, rod-shaped bacteria that do not form endospores. Its organisms are distributed worldwide with some being saprophytes and others being plant and animal parasites. Many species are of considerable economic importance due to their pathogenic effects on agriculture and livestock.
- **Enterobacteriaceae Infections:** Infections with bacteria of the family enterobacteriaceae.
- **Anti-Infective Agents:** Sustancias que reducen el crecimiento o la reproducción de las bacterias. Anti-Infective Agents; Anti-Bacterial Agents; Antitreponemal Agents; Antitubercular Agents +; beta-Lactamase Inhibitors; Leprostatic Agents; Anti-Infective Agents, Local; Hand Sanitizers; Anti-Infective Agents, Urinary; Antifungal Agents; Antiparasitic Agents; *Anthelmintics +; Antiprotozoal Agents +; Antiviral Agents; Anti-Retroviral Agents +; Viral Fusion Protein Inhibitors +; Disinfectants; Contact Lens Solutions; Dental Disinfectants +; Hand Sanitizers*
- **Drug Resistance, Multiple, Bacterial:** The ability of bacteria to resist or to become tolerant to several structurally and functionally distinct drugs simultaneously. This resistance may be acquired through gene mutation or foreign DNA in transmissible plasmids (R FACTORS).

Búsqueda

Fuentes de información: Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas: Medline (a través de PubMed), Embase (a través de Ovid), Cochrane Library, Lilacs (a través de la Biblioteca Virtual de Salud), SciELO y Google Académico.

También se revisaron las referencias y los estudios publicados en los sitios web abiertos de asociaciones científicas. Finalmente, se incluyeron algunos estudios recuperados como literatura gris a través de la consulta a expertos.

Criterios de selección: Para incluir los estudios hallados en el proceso de búsqueda de bases de datos se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Estudios experimentales y ensayos clínicos.
- Guías de práctica clínica o consenso de expertos.
- Años de publicación 2012 - 2022
- Publicaciones en inglés, y español.

Estrategia de búsqueda: Se diseñó una estrategia de búsqueda adaptada a cada base de datos. Estos términos se extrajeron principalmente de los Medical Subject Heading (MeSh y Emtree) y opiniones de expertos en el tema. La estrategia se diseñó primero construyendo cada dominio uniendo los términos con el operador booleano "OR", luego se unieron los primeros dominios con el operador booleano "AND".

La estrategia fue construida por un epidemiólogo (JLCA) y revisada, ajustada y aprobada por un grupo de clínicos expertos en el tema, infectólogos (CAAM, FOG) y experto en cuidado critico (LF)

Los detalles de la primera búsqueda realizada en la base de datos PUBMED se resume a continuación:
Search: **(((enterobacteria[MeSH Terms]) AND (Enterobacteriaceae Infections[MeSH Terms])) AND (Anti-Infective Agents[MeSH Terms])) AND (Drug Resistance, Multiple, Bacterial[MeSH Terms])** Filters: **Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial Protocol, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, from 2012 - 2022** Sort by: **Most Recent**

Posterior a una revisión preliminar de los hallazgos, se encontró que la estrategia de búsqueda inicial no tuvo buena sensibilidad para recuperar estudios relacionados con la pregunta inicial y se optó por incluir además de estudios primarios, revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) publicadas en los últimos 5 años.

Buscar: **(((enterobacteria[MeSH Terms]) AND (Enterobacteriaceae Infections[MeSH Terms])) AND (Anti-Infective Agents[MeSH Terms])) AND (Drug Resistance, Multiple, Bacterial[MeSH Terms])** Filtros: **publicación gubernamental, Guía, Metanálisis, Revisión, Revisión sistemática** Ordenar por: **Más reciente**

Selección de los estudios: En el caso de la primera estrategia de búsqueda diseñada, los resultados de las búsquedas en las bases de datos fueron consolidados para eliminar los duplicados en el software EndNote 20®, una vez realizado este paso, y con el fin de reducir el sesgo de selección, tres investigadores (CAAM, FOG, LF) revisaron de forma independiente y pareada cada título y resumen aplicando los criterios de inclusión y exclusión.

La segunda estrategia se llevó a cabo a posteriori; para esta revisión, se tuvieron en cuenta principalmente las RSL. Para evaluar la calidad de estas, se definió que, si de las RLS era viable extraer los resultados suficientes para este estudio y contaban con la calidad adecuada, la síntesis de la evidencia se realizaría con estas, de no ser así se pasaría a revisar los estudios primarios.

Graduación de la evidencia: Para el desarrollo de esta tarea se usa la escala propuesta por el GRADE (Grading quality of evidence and strength of recommendations) working group; con los siguientes criterios:

Tabla 3. Criterios para la asignación del grado de evidencia.

Criterios para la asignación del grado de evidencia.
Tipo de evidencia • Ensayo aleatorizado = alto • Estudio observacional = bajo • Cualquier otra evidencia = muy baja
Disminuya la calificación si: • Limitación grave (-1) o muy grave (-2) a la calidad del estudio • Inconsistencia importante (-1) • Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre sobre la franqueza • Datos imprecisos o escasos (-1) • Alta probabilidad de sesgo de reporte (-1)
Aumentar la calificación si: • Fuerte evidencia de asociación-riesgo relativo significativo de > 2 (< 0.5) basado en evidencia consistente de dos o más estudios observacionales, sin factores de confusión • Evidencia muy sólida de asociación: riesgo relativo significativo de > 5 (< 0,2) basado en evidencia directa sin amenazas importantes para la validez (+2) • Evidencia de un gradiente de respuesta a la dosis (+1) • Todos los factores de confusión plausibles habrían reducido el efecto (+1)

Tomado y adaptado de sistema GRADE[10].

Consenso de expertos

Previo al inicio de la reunión de expertos se realiza firma y declaración de conflicto de interés por parte de los participantes del grupo nominal. En la reunión formal de expertos, cada una de las recomendaciones se sometió a votación para su inclusión o modificación en el documento final.

El consenso de expertos se desarrolló bajo la metodología de grupo nominal. El desarrollo de la reunión de consenso estuvo precedido por el envío a revisión de las recomendaciones y la evidencia científica y posterior retroalimentación por parte del panel de expertos. En sesión presencial se presentó por parte del grupo desarrollador, cada una de las recomendaciones y la síntesis de literatura que las soporta y, posterior a esto, se efectuó una o dos rondas de votación para calificar el grado de la recomendación según fue necesario.

Para la evaluación se utilizó una escala ordinal con cinco niveles para calificar una recomendación. De acuerdo con estos niveles, un procedimiento en salud puede ser adecuada, indicada o de primera línea, si la mediana se ubica en la zona de la escala 4 y 5; cuando la mediana se ubica en la zona de la escala 1 a 2 se toma la recomendación como no indicada o no recomendada y si la mediana se encuentra en la zona 3 no es posible plantear afirmaciones sobre qué tan adecuada o indicada es la recomendación; en este caso, es necesario discutirlo nuevamente con el panel.

En general la escala está definida cualitativamente en 5 categorías nominales como se describe en la figura 1.

Recomendaciones

a. ¿Cuál es el tratamiento recomendado para infección urinaria baja no complicada producida por Enterobacterales productores de BLEE (ESBL-E)?

El tratamiento recomendado para infección urinaria baja no complicada producida por Enterobacterales productores de BLEE (E-BLEE) es nitrofurantoína ó trimetoprima/sulfametoxazol

Existen otros agentes también eficaces como las fluoroquinolonas y los carbapenémicos, sin embargo, estos no se recomiendan en infecciones urinarias no complicadas, existen otras alternativas para las cuales son necesarias preservar su actividad para futuras infecciones y disminuyendo asi la presión selectiva y los efectos secundarios.

La amoxicilina/clavulanato, los aminoglucósidos en dosis única y la fosfomicina/trometamol también son alternativas de tratamiento para la infección urinaria no complicada por E-BLEE, pero faltan mayores datos de los aminoglucósidos y respecto a la fosfomicina/trometamol dosis única, se ha encontrada asociación con mayor fracaso clínico comparativamente con nitrofurantoína[11–14]. Dado que fosfomicina, posee una alta tasa de sensibilidad *in vitro*, se sugiere tenerlo en cuenta en esquemas mayores de una dosis[3].

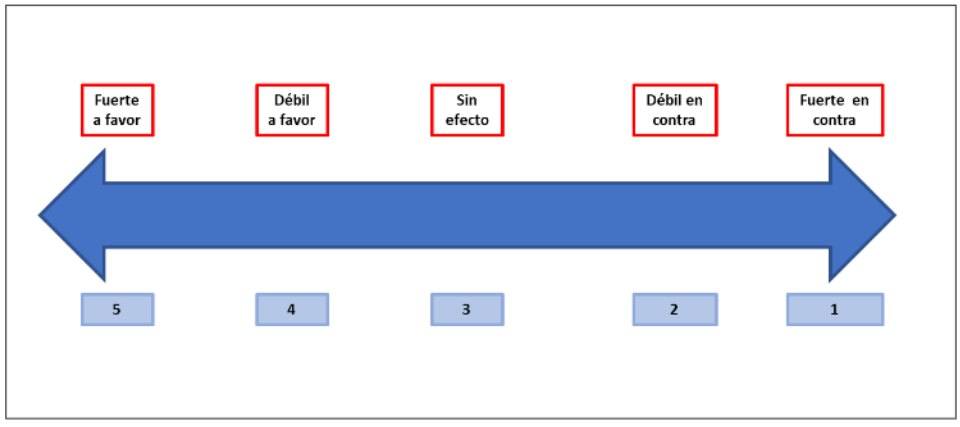


Figura 1. Escala ordinal cualitativa de la fuerza de la recomendación

b. ¿Cuál es el tratamiento recomendado para infección urinaria complicada y pielonefritis producida por Enterobacterales productores de BLEE?

La infección urinaria complicada hace referencia a la infección urinaria que se presenta en asociación a una anomalía estructural o funcional del tracto genitourinario o cualquier infección urinaria en un paciente masculino.

Las opciones de tratamiento recomendadas para pielonefritis producida por Enterobacterales productores de BLEE dependerán de la severidad de la presentación clínica. Se recomienda ertapenem en pacientes con pielonefritis producida por E-BLEE sin choque séptico, y meropenem para pielonefritis en pacientes con choque séptico

En caso de haber iniciado tratamiento con un carbapenémico y encontrar sensibilidad *in vitro* a otros antimicrobianos (ciprofloxacina, levofloxacina y trimetoprima/sulfametoxazol), se recomienda desescalar a estos agentes si la condición clínica del paciente lo permite para disminuir la exposición a carbapenémicos[9].

Nitrofurantoína y fosfomicina/trometamol no alcanzan concentraciones adecuadas en el parénquima renal y deben evitarse en pielonefritis. La doxiciclina no se recomienda dado su limitada excreción urinaria[15–17].

c. ¿Cuál es el tratamiento recomendado para infección fuera del tracto urinario, producida por Enterobacterales productores de BLEE?

Los carbapenémicos (ertapenem o meropenem de acuerdo con la condición clínica) son la opción preferida para las infecciones fuera del tracto urinario producida por microorganismo E-BLEE, esto basado en datos de un estudio controlado aleatorizado multicéntrico, que incluyó pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a ceftriaxona (80% productores de BLEE), en el que la mortalidad a 30 días en pacientes tratados con meropenem fue inferior en comparación con los tratados con piperacilina/tazobactam[12].

d. ¿Cuál es el tratamiento recomendado para infección urinaria no complicada producida por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos?

Las opciones terapéuticas preferidas para la infección urinaria no complicada producida por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos (ERC) son: ciprofloxacina, levofloxacina, trimetoprima/sulfametoxazol, nitrofurantoina o una dosis única de aminoglucósido de acuerdo con las pruebas de sensibilidad *in vitro*.

No se dispone de ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los agentes preferidos para la cistitis por ERC. Sin embargo, como estos agentes alcanzan altas concentraciones en orina, se espera que sean efectivos para cistitis por ERC. Los aminoglucósidos se eliminan casi exclusivamente por vía renal en su forma activa[12,13,18].

Se debe evitar el uso de meropenem si la prueba de carbapenemasas es positiva, incluso si se demuestra sensibilidad *in vitro*. Se desarrolló un estudio observacional que comparó la mortalidad a los 14 días entre pacientes con bacteriemia causada por ERC productores de carbapenemasa y ERC no productores de carbapenemasa, mostrando que los aislamientos productores de carbapenemasas tenían más probabilidades de tener concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de meropenem ≥16 µg/mL, mientras que los aislamientos que no eran productores estas enzimas, tenían más probabilidades de tener CIM de meropenem ≤1 µg/mL (p< .001)[19]).

El uso de fosfomicina/trometamol debe limitarse a cistitis por *E. coli,* ya que el gen fosA (intrínseco de ciertos Gram negativos, como *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., y *Serratia marcescens*) puede inactivar fosfomicina y conducir al fracaso clínico, como lo documenta el ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 513 mujeres con IVU no complicada donde los participantes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 a nitrofurantoína 100 mg 3 veces al día durante 5 días (n = 255), o una dosis única de 3 g de fosfomicina/trometamol[20,21]).

Si ninguno de los agentes recomendados es activo, las alternativas son ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam y cefiderocol. Los datos son insuficientes para favorecer a un agente sobre los demás[7,22–26]). Colistina es una alternativa de tratamiento en la infección urinaria no complicada producida por microorganismos resistentes a carbapenémicos, cuando ninguno de los agentes anteriores es una opción. Considere las limitaciones de tamizaje de colistina como falsos sensibles con los métodos automatizados. Como alternativa para detectar resistencia a colistina puede usar prueba de elución de discos (según recomendación de CLSI) o agares suplementados con colistina. Un estudio prospectivo observacional de cohortes, que incluyó 33 pacientes (24 IVU bajas y 9 pielonefritis). Los valores de CIM_{50} y CIM_{90} para la colistina fueron 0,5 y 2 µg/mL respectivamente. Entre los pacientes que recibieron monoterapia con colistina (84,2% IVU baja y 15,8% pielonefritis), la curación clínica se logró en el 89,5% de los casos[27]. La colistina se convierte a su forma activa en el tracto urinario, debe considerarse el riesgo de nefrotoxicidad. Polimixina B no debe usarse como tratamiento para la cistitis por ERC debido a su escasa eliminación renal[27]. Con los datos actualmente disponibles no se recomienda terapia combinada para el tratamiento de estas infecciones.

***e.* ¿Cuál es el tratamiento recomendado para pielonefritis producida por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos (ERC)?**

Las opciones de tratamiento para la pielonefritis causada por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos son ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilas-

tatina-relebactam y cefiderocol. El uso de meropenem puede considerarse en pacientes con bajo riesgo de mortalidad si la CIM es <8ug/mL en infusión prolongada y en dosis altas, ante la ausencia de los nuevos inhibidores[22–24,28].

Los datos son insuficientes para favorecer un agente sobre los demás, sin embargo, un ensayo clínico demostró aumento de la mortalidad con cefiderocol en comparación con la mejor terapia disponible en una variedad de infecciones por bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos especialmente en el grupo de *Acinetobacter baumannii*, pero estos hallazgos parecen no extenderse a las infecciones urinarias[19,22–24].

En pacientes en quienes el potencial de nefrotoxicidad se considera aceptable, una dosis al día de aminoglucósidos es una alternativa de tratamiento. Plazomicina no fue inferior a meropenem en estudios. La administración de plazomicina una vez al día no fue inferior al meropenem en un ECA que incluyó 609 pacientes con pielonefritis causadas por Enterobacterales, (ITUc), incluida la pielonefritis aguda, en una proporción de 1:1 para recibir plazomicina intravenosa (15 mg por kilogramo de peso corporal una vez al día) o meropenem (1 g cada 8 horas), de 7 a 10 días de terapia[29,30].

La fosfomicina/trometamol no alcanza concentraciones adecuadas en el parénquima renal y debe evitarse en el manejo de pielonefritis[31].

f. ¿Cuál es el tratamiento recomendado para infecciones fuera del tracto urinario causadas por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos?

Las opciones de tratamiento para infecciones fuera del tracto urinario producidas por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos por enzimas KPC son ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem cilastatina-relebactam. La combinación de ceftazidima-avibactam con aztreonam o cefiderocol como monoterapia son las opciones preferidas para metalocarbapenemasas como NDM o VIM. Ceftazidima/avibactam es el tratamiento de elección para infecciones producidas por ERC productoras de OXA-48[32].

Ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatina-relebactam tienen actividad contra Enterobacterales que producen enzimas KPC, las carbapenemasas más comunes en Estados Unidos y en Colombia[33–38]. Los estudios de eficacia comparativa de los agentes son limitados. Un estudio observacional que incluyó 131 pacientes con infecciones por ERC no encontró diferencias en los resultados clínicos después de tratamiento con ceftazidima-avibactam o meropenem-vaborbactam[39]. Con respecto a imipenem-cilastatina-relebactam hay menos información disponible; sin embargo, la sensibilidad in *vitro* contra ERC, la estabilidad de relebactam como inhibidor de B-lactamasa tipo KPC sugiere que sea eficaz para estas infecciones[40].

Si se identifica una metalocarbapenemasa (NDM, VIM, IMP) las opciones terapéuticas son la combinación de ceftazidima-avibactam más aztreonam o cefiderocol en monoterapia[41–45]. Esta recomendación aplica para las coproducciones de carbapenemasas, las cuales han aumentado con mayor énfasis en la combinación de KPC+NDM. No se disponen de datos que comparen estas dos estrategias de tratamiento. No se recomienda el uso de aztreonam en monoterapia aún con sensibilidad *in vitro* ante la limitada evidencia que soporte su uso.

Si se identifica una enzima OXA-48 se prefiere ceftazidima-avibactam o cefiderocol. Meropenem–vaborbactam e imipenem-cilastatina-relebactam tienen actividad limitada o nula contra enzimas tipo OXA-48[32,43,46].

El consenso no emite recomendación a favor o en contra para el uso de ceftazidima/avibactam en terapia combinada para el manejo de infecciones por ERC productores de KPC fuera del tracto urinario.

En pacientes con infecciones intraabdominales, tigeciclina es una opción aceptada en monoterapia: tigeciclina en dosis altas puede ser más eficaz que la tigeciclina en dosis estándar para infecciones intra-abdominales complicadas[47-49], además su actividad es independiente de la presencia de carbapenemasas. Se recomienda evitar tigeciclina para el tratamiento de la mayoría de las infecciones por ERC que no sean intraabdominales o de tejidos blandos. Este agente logra distribución tisular rápida después de la administración, lo que da como resultado una concentración limitada en la orina y concentraciones séricas deficientes[50].

- Infecciones intraabdominales no complicadas: dosis estándar: 100 mg IV inicial, luego 50 mg cada 12 horas IV.
- Infecciones intraabdominales complicadas: dosis alta: 200 mg IV inicial, luego 100 mg IV cada 12 horas.

g. ¿Cuál es la definición de Pseudomonas aeruginosa *difícil de tratar (DTR)?*

Pseudomonas aeruginosa con resistencia difícil de tratar (DTR) se define como *P. aeruginosa* que no muestra sensibilidad *in vitro* a ninguno de los siguientes: piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, ciprofloxacina y levofloxacina[51].

h. ¿Cuál es el tratamiento recomendado para pielonefritis causadas por Pseudomonas aeruginosa *difícil de tratar?*

Las opciones preferidas de tratamiento de pielonefritis por *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia difícil de tratar (DTR) son ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam, imipenem-cilastatina-relebactam y cefiderocol (los dos últimos, actualmente sin registro INVIMA). Ensayos controlados aleatorizados muestran la no inferioridad de estos agentes frente a los agentes comparadores habituales[19,52–54]. Los datos son insuficientes para favorecer a un agente sobre otro y los ensayos disponibles no incluyen fenotipos DTR; sin embargo, se recomienda si hay

Tabla 4. Tabla de dosis para polimixinas

Medicamento	Dosis usual ev	Infección severa o paciente critico	Infección sistema nervioso central	
COLISTINA (polimixina E)	Ver formulas en comentarios	Igual dosis	Uso intratecal: 10mg/d	Conversión: • 1mg de colistina de base (CBA): 30000UI colistimetato (CMS o prodroga) • 33mg CBA: 1000000UI CMS • 1mg CBA: 2,4mg CMS CBA: sobre la cual se calcula la dosis EEUU: La dosis 2,5 a 5mg/kg por día de CBA, dividida en dos a cuatro dosis iguales (equivalente a aproximadamente 75000 a 150000 unidades internaciones/kg por día de CMS)para paciente con función renal normal. EUROPA: viales que contienen 1 o 2 millones de unidades internacionales de cms. La dosis: 9 millones de unidades internacionales de cms (equivalente a aproximadamente 300mg de CBA) por día en dos o tres dosis divididas para pacientes con función renal normal. Puede estar justificada una dosis de carga de 9 millones de unidades internacionales para personas gravemente enfermas • Altas concentraciones en orina, en pacientes con función renal normal, recomendado en ITU • Riesgo de nefrotoxicidad, neurotoxicidad e hiperpigmentación piel
POLIMIXINA B	Dosis de carga: 25000UI/kg o 2,5mg/kg, luego 1000000UI cada 12 horas, sin ajuste al peso.	Igual dosis	Uso intratecal: 5mg (50000unidades internacionales) por día en adultos; 2mg por día en niños	10000 = 1mg polimixina base, bajas concentraciones en orina, no usar en ITU, no usar como terapia inhalada. Vigilar neurotoxicidad Se presenta hiperpigmentación de la piel, menos nefrotoxicidad que colistina

sensibilidad *in vitro*, el uso de ceftolozano/tazobactam como primera alternativa para reservar otras opciones en casos de resistencia y disminuir la presión selectiva.

En pacientes en los que el potencial de nefrotoxicidad se considera aceptable, los aminoglucósidos una vez al día son una opción. Los estudios PK/PD favorecen el uso de tobramicina (no disponible en Colombia) sobre amikacina la cual debe dejarse reservada para infecciones urinarias por *P. aeruginosa*. Gentamicina ya no está recomendada para su uso o tamizaje por menor actividad bactericida[55].

Fosfomicina/trometamol debe evitarse para pielonefritis por *Pseudomonas aeruginosa* DTR, esto se debe a la presencia del gen *fos*A intrínseco en *P. aeruginosa* que confiere resistencia a la fosfomicina y a que fosfomicina/trometamol no alcanza concentraciones adecuadas en el parénquima renal[19–21].

i. ¿Cuál es el tratamiento recomendado para infecciones fuera del tracto urinario causadas por Pseudomonas aeruginosa *difícil de tratar?*

Las opciones preferidas de tratamiento para infecciones fuera del tracto urinario causados por *P. aeruginosa* DTR son ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam e imipenem-cilastatina-relebactam como monoterapia, según la actividad *in vitro* conocida[56–58], los estudios observacionales[59] y los datos de los ensayos clínicos[7,22–25,35,60–62]. La mayoría de estos estudios no incluyen pacientes con *P. aeruginosa* con DTR, por lo que no se cuenta con estudios comparativos disponibles.
El porcentaje de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* sensibles a ceftolozano-tazobactam es generalmente más alta que los porcentajes susceptibles a los agentes comparadores; esto se debe posiblemente a que el ceftolozano no depende de un inhibidor para restaurar la sensibilidad *in vitro*. Avibactam y relebactam amplifican la actividad de estos agentes principalmente a través de la inhibición de betalactamasas como AmpC y KPC. La producción de metalocarbapenemasas y las mutaciones en AmpC pueden generar resistencia cruzada a estos agentes[63,64].

Cefiderocol es una opción de tratamiento alternativo, cuando se ha demostrado actividad *in vitro*[65–67]. En el estudio credible CR de 152 pacientes se comparó el cefiderocol (n= 101) con la mejor terapia disponible, que con frecuencia incluía tratamientos basados en colistina para tratamiento de infecciones por Gram negativos (n=51), de los cuales 118 eran resistentes a carbapenémicos: el 19% % de los pacientes tenían infecciones por *P. aeruginosa*[26]. La mortalidad a los 28 días fue numéricamente mayor en el grupo de cefiderocol, sin diferencias significativas entre los grupos, numericamente la mortalidad fue mayor en el subgrupo de infecciones por *Acinetobacter baumannii*; por esta razón se recomienda que este agente se reserve para infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en la que los agentes preferidos no se puedan usar debido a intolerancia o resistencia[26].

La monoterapia con aminoglucósidos es una alternativa que debe limitarse a las infecciones no complicadas del torrente sanguíneo (es decir, de origen urinario u otras fuentes para las que se logra el control del foco, como el retiro de un dispositivo) cuando el tratamiento de elección no está disponible. Los estudios PK/PD favorecen el uso de tobramicina sobre amikacina la cual debe dejarse reservada para infecciones urinarias por *P. aeruginosa*. Gentamicina ya no está recomendada para su uso o tamizaje por menor actividad bactericida.

Tabla 5. Dosificación sugerida de antibióticos para el tratamiento de infecciones causadas por organismos resistentes a los antimicrobianos.

Agente	Dosis para adultos (asumiendo una función renal y hepática normal)
Amikacina	15 mg/kg/dosis IV una vez al día
Gentamicina	5 mg/kg/dosis IV una vez al día
Ampicilina-sulbactam	9 g IV cada 8 horas con infusión durante 4 horas ó 27 g IV cada 24 horas como infusión continua. Para infecciones leves causadas por aislados de ABRC susceptibles a ampicilina-sulbactam, es razonable administrar 3 g IV cada 4 horas - especialmente si la intolerancia o las toxicidades impiden el uso de dosis más altas.
Cefepime	1-2 g IV cada 8 horas en infusión durante 3 horas
Ceftazidima/ avibactam	2,5 g IV cada 8 horas, en infusión durante 3 horas
Ceftazidima/ avibactam y aztreonam	Ceftazidima-avibactam: 2,5 g IV cada 8 horas, en infusión durante 3 horas MÁS Aztreonam: 2 g IV cada 8 horas, en infusión durante 3 horas, administrados al mismo tiempo que ceftazidima-avibactam, si es posible
Ceftolozano/ tazobactam	Cistitis: 1,5 – 3 g IV cada 8 horas, en infusión durante 1-3 horas
Ciprofloxacina	400 mg IV cada 8 o cada 12 horas O 500 - 750 mg VO cada 12 horas
Levofloxacina	750 mg IV ó VO cada 24 horas
Ertapenem	1 g IV cada 24 horas, en infusión durante 30 minutos
Meropenem	1-2 g IV cada 8 horas, en infusión durante 30 – 180 minutos. En cistitis se puede usar infusión estándar.
Imipenem-cilastatina	500 mg IV cada 6 horas, en infusión durante 30 – 180 minutos
Fosfomicina Trometamol	3 g VO x 1 dosis
Fosfomicina cálcica	Capsulas 500-1000 mg VO cada 8 horas
Nitrofurantoina	100 mg VO cada 12 horas Suspensión oral: 50 mg VO cada 6 horas
Tigeciclina	200 mg IV x 2 dosis, luego 100 mg IV cada 12 horas
Trimetoprima / sulfametoxazol	8-12 mg/kg/día (calculado con el componente trimetoprima) IV ó VO dividido cada 8-12h (considerar dosis máxima de 960 mg de componente de trimetoprima al día)

***** Cefiderocol; Meropenem/vaborbactam; Imipenem/relabactam; tobramicina son opciones terapéuticas, pero en el momento de publicación de esta guía no se encuentran comercializados en Colombia**.** VO: vía oral: IV vía endovenoso

Consideraciones éticas

En el desarrollo del presente trabajo, se han seguido las normas éticas y bioéticas para la investigación científica normadas en la legislación nacional e internacional, todos los autores han leído y aprobado el manuscrito, y cumplen con los requisitos de autoría descritos por la revista. Todos autores realizaron declaración de conflicto de intereses; CA: declara haber sido beneficiario de grants y haber sido conferencista de Pfizer, Sanofi, GSY y Gilead; SV: declaró haber sido conferencista para biotoscana, MSD y Pfizer; GE: declara ser conferencista y beneficiario de grants de Pfizer, Biomereux, Stendedhol, MSD Y Abbott; JO: declara haber sido conferencista para: Abbott, biotoscana, MSD y Pfizer; LF: declara haber sido conferencista para Pfizer; los demás autores no declararon conflictos de interés.

Contribución de autores. CAAM, FOG, LEF, JLC, participaron en el diseño, análisis datos, redacción del artículo, revisión borrador y revisión de versión final.

SLV, JAC, JPOL, JMOG, MVV, GE, SYSR; participaron como expertos en la validación de las recomendaciones y en la revisión borrador y revisión de versión final.

Referencias

1. Murray CJ, Shunji Ikuta K, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis 2022. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
2. Rosenthal VD, Bat-Erdene I, Gupta D, Belkebir S, Rajhans P, Zand F, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. Am J Infect Control 2020;48:423–32. https://doi.org/10.1016/J.AJIC.2019.08.023.

3. Sojo-Dorado J, López-Hernández I, Rosso-Fernandez C, Morales IM, Palacios-Baena ZR, Hernández-Torres A, et al. Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant Escherichia coli Bacteremic Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open 2022;5:e2137277. https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.37277.
4. Che H, Wang R, Wang J, Cai Y. Ceftazidime/avibactam versus carbapenems for the treatment of infections caused by Enterobacteriaceae: A meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Antimicrob Agents 2019;54:809–13. https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2019.09.007.
5. Hu Q, Chen J, Sun S, Deng S. Mortality-Related Risk Factors and Novel Antimicrobial Regimens for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review. Infect Drug Resist 2022;15:6907. https://doi.org/10.2147/IDR.S390635.
6. Klein EY, van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proc Natl Acad Sci U S A 2018;115:E3463–70. https://doi.org/10.1073/PNAS.1717295115.
7. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis 2016;16:661–73. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30004-4.
8. Vista de Guía de práctica clínica para la infección de vías urinarias complicada n.d. https://www.revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/1120/1260 (accessed January 24, 2023).
9. Pranita Tamma AD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ, et al. Last updated March 30, 2022, and posted online at https://www.idsociety.org/practice-guideline/amrguidance-2.0 n.d.
10. Oxman AD. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490. https://doi.org/10.1136/BMJ.328.7454.1490.
11. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011;52. https://doi.org/10.1093/CID/CIQ257.
12. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, et al. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2018;319:1781–9. https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.3627.
13. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. Arch Intern Med 2007;167:2207–12. https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.167.20.2207.
14. Goodlet KJ, Benhalima FZ, Nailor MD. A Systematic Review of Single-Dose Aminoglycoside Therapy for Urinary Tract Infection: Is It Time To Resurrect an Old Strategy? Antimicrob Agents Chemother 2018;63. https://doi.org/10.1128/AAC.02165-18.
15. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines. J Antimicrob Chemother 2006;58:256–65. https://doi.org/10.1093/JAC/DKL224.
16. fda. label n.d.
17. fda, cder. MONUROL ® [mon' ur ol] (fosfomycin tromethamine) Granules for Oral Solution Rx only n.d.
18. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. JAMA 2005;293:949–55. https://doi.org/10.1001/JAMA.293.8.949.
19. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, Tekle T, Roberts A, Taiwo A, et al. Comparing the Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia. Clin Infect Dis 2017;64:257–64. https://doi.org/10.1093/CID/CIW741.
20. Ito R, Mustapha MM, Tomich AD, Callaghan JD, McElheny CL, Mettus RT, et al. Widespread Fosfomycin Resistance in Gram-Negative Bacteria Attributable to the Chromosomal fosA Gene. MBio 2017;8. https://doi.org/10.1128/MBIO.00749-17.
21. Elliott ZS, Barry KE, Cox HL, Stoesser N, Carroll J, Vegesana K, et al. The Role of fosA in Challenges with Fosfomycin Susceptibility Testing of Multispecies Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing Clinical Isolates. J Clin Microbiol 2019;57. https://doi.org/10.1128/JCM.00634-19.
22. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). Lancet 2015;385:1949–56. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62220-0.
23. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, Bleasdale SC, Sagan OS, Stus V, et al. Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection: The TANGO I Randomized Clinical Trial. JAMA 2018;319:788–99. https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.0438.
24. Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2018;18:1319–28. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30554-1.
25. Sims M, Mariyanovski V, McLeroth P, Akers W, Lee YC, Brown ML, et al. Prospective, randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 2017;72:2616–26. https://doi.org/10.1093/JAC/DKX139.
26. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2021;21:226–40. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30796-9.
27. 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;79:253–61. https://doi.org/10.1016/J.JINF.2019.06.011.
28. Ren H, Li X, Ni ZH, Niu JY, Cao B, Xu J, et al. Treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis by short-course intravenous levofloxacin (750 mg/day) or conventional intravenous/oral levofloxacin (500 mg/day): prospective, open-label, randomized, controlled, multicenter, non-inferiority clinical trial. Int Urol Nephrol 2017;49:499–507. https://doi.org/10.1007/S11255-017-1507-0.
29. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, Krause KM, Keepers TR, et al. Re: Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. Journal of Urology 2019;202:641–2. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801467.
30. Bilinskaya A, Linder KE, Kuti JL. Plazomicin: an intravenous aminoglycoside antibacterial for the treatment of complicated urinary tract infections. Expert Rev Anti Infect Ther 2020;18:705–20. https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1759419.
31. Coupat C, Pradier C, Degand N, Hofliger P, Pulcini C. Selective reporting of antibiotic susceptibility data improves the appropriateness of intended antibiotic prescriptions in urinary tract infections: a case-vignette randomised study. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases 2013;32:627–36. https://doi.org/10.1007/s10096-012-1786-4.
32. de Jonge BLM, Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Sahm DF, Nichols WW. In Vitro Susceptibility to Ceftazidime-Avibactam of Carbapenem-Nonsusceptible Enterobacteriaceae Isolates Collected during the INFORM Global Surveillance Study (2012 to 2014). Antimicrob Agents Chemother 2016;60:3163–9. https://doi.org/10.1128/AAC.03042-15.
33. Remolina G. SA, Conde M. CE, Escobar C. JC, Leal C. AL, Bravo O. JS, Saavedra R. SY, et al. Tipos de carbapenemasas expresadas en Klebsiella spp., y Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenémicos en seis hospitales de alta complejidad de la Ciudad de Bogotá - Colombia. Revista Chilena de Infectología 2021;38:720–3. https://doi.org/10.4067/S0716-10182021000500720.
34. García-Betancur JC, Appel TM, Esparza G, Gales AC, Levy-Hara G, Cornistein W, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. Expert Rev Anti Infect Ther 2021;19:197–213. https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813023.
35. Carvalhaes CG, Castanheira M, Sader HS, Flamm RK, Shortridge D. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against gram-negative contemporary (2015-2017) isolates from hospitalized patients with pneumonia in US medical centers. Diagn Microbiol Infect Dis 2019;94:93–102. https://doi.org/10.1016/J.DIAGMICROBIO.2018.11.021.
36. Canver MC, Satlin MJ, Westblade LF, Kreiswirth BN, Chen L, Robertson A, et al. Activity of Imipenem-Relebactam and Comparator Agents against Genetically Characterized Isolates of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2019;63. https://doi.org/10.1128/AAC.00672-19.
37. Kulengowski B, Burgess DS. Imipenem/relebactam activity compared to other antimicrobials against non-MBL-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from an academic medical center. Pathog Dis 2019;77. https://doi.org/10.1093/FEMSPD/FTZ040.

38. Castanheira M, Duncan LR, Mendes RE, Sader HS, Shortridge D. Activity of Ceftolozane-Tazobactam against Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteriaceae Isolates Collected from Respiratory Tract Specimens of Hospitalized Patients in the United States during 2013 to 2015. Antimicrob Agents Chemother 2018;62. https://doi.org/10.1128/AAC.02125-17.
39. Castanheira M, Doyle TB, Collingsworth TD, Sader HS, Mendes RE. Increasing frequency of OXA-48-producing Enterobacterales worldwide and activity of ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam and comparators against these isolates. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2021;76:3125–34. https://doi.org/10.1093/JAC/DKAB306.
40. Pfaller MA, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK, Castanheira M. In vitro activity of meropenem/vaborbactam and characterisation of carbapenem resistance mechanisms among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from the 2015 meropenem/vaborbactam surveillance programme. Int J Antimicrob Agents 2018;52:144–50. https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2018.02.021.
41. Johnston BD, Thuras P, Porter SB, Anacker M, VonBank B, Vagnone PS, et al. Activity of imipenem-relebactam against carbapenem-resistant Escherichia coli isolates from the United States in relation to clonal background, resistance genes, coresistance, and region. Antimicrob Agents Chemother 2020;64. https://doi.org/10.1128/AAC.02408-19/SUPPL_FILE/AAC.02408-19-S0001.PDF.
42. Castanheira M, Doyle TB, Kantro V, Mendes RE, Shortridge D. Meropenem-Vaborbactam Activity against Carbapenem-Resistant Enterobacterales Isolates Collected in U.S. Hospitals during 2016 to 2018. Antimicrob Agents Chemother 2020;64. https://doi.org/10.1128/AAC.01951-19.
43. Spiliopoulou I, Kazmierczak K, Stone GG. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae collected during the INFORM global surveillance programme (2015-17). J Antimicrob Chemother 2020;75:384–91. https://doi.org/10.1093/JAC/DKZ456.
44. Shaw E, Rombauts A, Tubau F, Padullés A, Cámara J, Lozano T, et al. Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing Klebsiella pneumoniae infection. J Antimicrob Chemother 2018;73:1104–6. https://doi.org/10.1093/JAC/DKX496.
45. Hobson CA, Bonacorsi S, Fahd M, Baruchel A, Cointe A, Poey N, et al. Successful Treatment of Bacteremia Due to NDM-1-Producing Morganella morganii with Aztreonam and Ceftazidime-Avibactam Combination in a Pediatric Patient with Hematologic Malignancy. Antimicrob Agents Chemother 2019;63. https://doi.org/10.1128/AAC.02463-18.
46. de la Calle C, Rodríguez O, Morata L, Marco F, Cardozo C, García-Vidal C, et al. Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients treated with ceftazidime-avibactam. Int J Antimicrob Agents 2019;53:520–4. https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2018.11.015.
47. Biagi M, Wu T, Lee M, Patel S, Butler D, Wenzler E. Searching for the Optimal Treatment for Metallo- and Serine-β-Lactamase Producing Enterobacteriaceae: Aztreonam in Combination with Ceftazidime-avibactam or Meropenem-vaborbactam. Antimicrob Agents Chemother 2019;63. https://doi.org/10.1128/AAC.01426-19.
48. Sieswerda E, van den Brand M, van den Berg RB, Sträter J, Schouls L, van Dijk K, et al. Successful rescue treatment of sepsis due to a pandrug-resistant, NDM-producing Klebsiella pneumoniae using aztreonam powder for nebulizer solution as intravenous therapy in combination with ceftazidime/avibactam. J Antimicrob Chemother 2020;75:773–5. https://doi.org/10.1093/JAC/DKZ495.
49. Benchetrit L, Mathy V, Armand-Lefevre L, Bouadma L, Timsit JF. Successful treatment of septic shock due to NDM-1-producing Klebsiella pneumoniae using ceftazidime/avibactam combined with aztreonam in solid organ transplant recipients: report of two cases. Int J Antimicrob Agents 2020;55. https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2019.10.023.
50. Eckmann C, Montravers P, Bassetti M, Bodmann KF, Heizmann WR, Garcií MS, et al. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies. J Antimicrob Chemother 2013;68 Suppl 2. https://doi.org/10.1093/JAC/DKT142.
51. 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). Clinical Infectious Diseases 2022;75:187–212. https://doi.org/10.1093/CID/CIAC268.
52. Díaz-Brochero C, Valderrama-Rios MC, Nocua-Báez LC, Cortés JA. First-generation cephalosporins for the treatment of complicated upper urinary tract infection in adults: A systematic literature review. Int J Infect Dis 2022;116:403–10. https://doi.org/10.1016/J.IJID.2021.12.363.
53. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2018;320:984–94. https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.12163.
54. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. Clin Infect Dis 2005;41 Suppl 5. https://doi.org/10.1086/431676.
55. Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, Lee P, Marsh A, Tsai L, et al. Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated With Eravacycline (IGNITE 1) Trial: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg 2017;152:224–32. https://doi.org/10.1001/JAMASURG.2016.4237.
56. Walkty A, Karlowsky JA, Baxter MR, Adam HJ, Golden A, Lagace-Wiens P, et al. In vitro activity of imipenem-relebactam against various resistance phenotypes/genotypes of Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa isolated from patients across Canada as part of the CANWARD study, 2016-2019. Diagn Microbiol Infect Dis 2021;101:115418. https://doi.org/10.1016/J.DIAGMICROBIO.2021.115418.
57. Lob SH, Karlowsky JA, Young K, Motyl MR, Hawser S, Kothari ND, et al. In vitro activity of imipenem-relebactam against resistant phenotypes of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa isolated from intraabdominal and urinary tract infection samples - SMART Surveillance Europe 2015-2017. J Med Microbiol 2020;69:207–17. https://doi.org/10.1099/JMM.0.001142/CITE/REFWORKS.
58. Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Landman D, et al. Activity of Imipenem with Relebactam against Gram-Negative Pathogens from New York City. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:5029–31. https://doi.org/10.1128/AAC.00830-15.
59. Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, Patel TS, Gerlach AT, Davis SL, et al. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant Pseudomonas aeruginosa. Clin Infect Dis 2020;71:304–10. https://doi.org/10.1093/CID/CIZ816.
60. Sader HS, Castanheira M, Shortridge D, Mendes RE, Flamm RK. Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam Tested against Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa Isolates from U.S. Medical Centers, 2013 to 2016. Antimicrob Agents Chemother 2017;61. https://doi.org/10.1128/AAC.01045-17.
61. Shortridge D, Pfaller MA, Arends SJR, Raddatz J, Depestel DD, Flamm RK. Comparison of the In Vitro Susceptibility of Ceftolozane-Tazobactam With the Cumulative Susceptibility Rates of Standard Antibiotic Combinations When Tested Against Pseudomonas aeruginosa From ICU Patients With Bloodstream Infections or Pneumonia. Open Forum Infect Dis 2019;6. https://doi.org/10.1093/OFID/OFZ240.
62. Fraile-Ribot PA, Zamorano L, Orellana R, del Barrio-Tofiño E, Sánchez-Diener I, Cortes-Lara S, et al. Activity of Imipenem-Relebactam against a Large Collection of Pseudomonas aeruginosa Clinical Isolates and Isogenic β-Lactam-Resistant Mutants. Antimicrob Agents Chemother 2020;64. https://doi.org/10.1128/AAC.02165-19.
63. Barnes MD, Taracila MA, Rutter JD, Bethel CR, Galdadas I, Hujer AM, et al. Deciphering the Evolution of Cephalosporin Resistance to Ceftolozane-Tazobactam in Pseudomonas aeruginosa. MBio 2018;9. https://doi.org/10.1128/MBIO.02085-18.
64. Tamma PD, Beisken S, Bergman Y, Posch AE, Avdic E, Sharara SL, et al. Modifiable Risk Factors for the Emergence of Ceftolozane-tazobactam Resistance. Clin Infect Dis 2021;73:e4599–606. https://doi.org/10.1093/CID/CIAA1306.
65. Golden AR, Adam HJ, Baxter M, Walkty A, Lagacé-Wiens P, Karlowsky JA, et al. In Vitro Activity of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacilli Isolated from Patients in Canadian Intensive Care Units. Diagn Microbiol Infect Dis 2020;97. https://doi.org/10.1016/J.DIAGMICROBIO.2020.115012.
66. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahma DF. In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against a Recent Collection of Clinically Relevant Gram-Negative Bacilli from North America and Europe, Including Carbapenem-Nonsusceptible Isolates (SIDERO-WT-2014 Study). Antimicrob Agents Chemother 2017;61. https://doi.org/10.1128/AAC.00093-17.
67. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against Carbapenem-Nonsusceptible and Multidrug-Resistant Isolates of Gram-Negative Bacilli Collected Worldwide in 2014 to 2016. Antimicrob Agents Chemother 2018;62. https://doi.org/10.1128/AAC.01968-17.