

Guía de práctica clínica para el tratamiento de infecciones causadas por  
bacilos Gram negativos del Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad  
Chilena de Infectología

Antimicrobial Therapy Committee of Infectious Diseases Chilean Society,  
Practical guideline on the treatment of Gram negative infections

Daniela Pavez<sup>1,2,12,13,14</sup>, Catalina Gutiérrez<sup>1,3,13</sup>, Loreto Rojas<sup>1,7,17</sup>, Mirta  
Acuña<sup>1,6,13</sup>, Dona Benadof<sup>1,4,13</sup>, Regina Pérez<sup>1,10</sup>, Ruth Rosales<sup>1, 11</sup>, Claudio  
González<sup>1, 11</sup>, Francisco Silva<sup>5,13</sup>, Felipe Bravo<sup>1, 3,13</sup>, José Miguel Arancibia<sup>1, 3,13</sup>,  
Jorge Amador<sup>8,15,16</sup> y Luis Bavestrello<sup>1, 9,18</sup>

[pavezdanita@gmail.com](mailto:pavezdanita@gmail.com)

[catagutierrezmd@gmail.com](mailto:catagutierrezmd@gmail.com)

[rojasloreto@gmail.com](mailto:rojasloreto@gmail.com)

[mirta.i.acuna@gmail.com](mailto:mirta.i.acuna@gmail.com)

[donaben@gmail.com](mailto:donaben@gmail.com)

[perzregina@gmail.com](mailto:perzregina@gmail.com)

[rurosalesch@gmail.com](mailto:rurosalesch@gmail.com)

[propafenona@gmail.com](mailto:propafenona@gmail.com)

[fcsilva@miuandes.cl](mailto:fcsilva@miuandes.cl)

[felipe84b@gmail.com](mailto:felipe84b@gmail.com)

[jmarancibia77@gmail.com](mailto:jmarancibia77@gmail.com)

[jorge.amadorc@gmail.com](mailto:jorge.amadorc@gmail.com)

[lbavestrello@gmail.com](mailto:lbavestrello@gmail.com)

- 1 Comité Consultivo de Antimicrobianos Sociedad Chilena Infectología
- 2 Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital San Juan de Dios, Santiago
- 3 Unidad de Infectología Adultos, Hospital San Juan de Dios, Santiago
- 4 Laboratorio Clínico. Hospital de Niños Roberto del Río, Santiago
- 5 Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Clínico Universidad de Chile
- 6 Unidad de Infectología Pediátrica, Hospital de Niños Roberto del Río, Santiago
- 7 Unidad de Infectología adultos, Hospital Puerto Montt Dr. Eduardo Schütz Schroeder, Región de Los Lagos
- 8 Unidad de Paciente Crítico adulto, Unidad de Farmacia Clínica y Farmacovigilancia - Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago
- 9 Clínica BUPA Reñaca, Viña Del Mar, Región de Valparaíso
- 10 Departamento de Infectología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile
- 11 Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago
- 12 Unidad de Infectología Pediátrica Clínica Alemana, Santiago
- 13 Facultad de Medicina Universidad de Chile
- 14 Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo, Santiago
- 15 Sociedad Chilena de Medicina Intensiva
- 16 Facultad de Medicina - Universidad Andrés Bello, Santiago
- 17 Facultad de Medicina Universidad San Sebastián, Santiago
- 18 Comité Consultivo de Antimicrobianos, Organización Panamericana de la Salud-OPS

Recibido: agosto de 2024

Correspondencia a:

Daniela Pavez Azurmendi

[pavezdanita@gmail.com](mailto:pavezdanita@gmail.com)

## **Abreviaturas**

BGN: bacilos Gram negativos

BLEE:  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CENABAST: Central Nacional de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud

CIM: concentración inhibitoria mínima

CLSI: Clinical Laboratory Standard Institute

EPIC: European Prevalence of Infection in Intensive Care

E.U.A.: Estados Unidos de América

FDA: Food and Drug Administration

GCRB: Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana

IAAS: Infecciones asociadas a la atención de salud

NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Proteína C reactiva

PROA: Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SOCHINF: Sociedad Chilena de Infectología

TENS: Técnico en Enfermería de Nivel Superior

## **Resumen**

La resistencia bacteriana constituye un problema creciente de salud pública mundial, causando 5 millones de muertes y proyectándose a 10 millones para el año 2050, a menos que se instaure una respuesta global que contenga su avance. Se asocia a mayor morbi-mortalidad y carga económica y se presenta con mayor frecuencia en ambientes intrahospitalarios, especialmente en unidades críticas, donde los bacilos Gram negativos son los más frecuentemente aislados. El objetivo de este artículo es proporcionar recomendaciones basadas en evidencia sobre el manejo clínico de infecciones causadas por bacterias Gram negativas.

*Palabras clave:* antimicrobianos; infecciones Gram negativos; bacilos Gram negativos; *Enterobacterales*;  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido; BLEE; AMP-C; resistencia antimicrobiana; *Pseudomonas* sp

## **Abstract**

Bacterial resistance constitutes a growing public health problem worldwide, causing 5 million deaths and projecting to rise to 10 million by 2050, unless a global response is established to contain its advance. It is associated with greater morbidity and mortality and economic burden and occurs more frequently in hospital environments, especially in critical units, where Gram-negative bacilli are the most frequently isolated. The objective of this article is to provide evidence-based recommendations on the clinical management of Gram-negative bacterial infections.

*Keywords:* antimicrobials; Gram negative infections; Gram negative rods; *Enterobacterales*; extended spectrum  $\beta$ -lactamases; ESBL; AMP-C; antimicrobial resistance; *Pseudomonas* sp

*Agradecimientos:* A Fernando Bernal por su participación en la elaboración de las preguntas, Javiera Peña, Francisco Novillo, Iván Silva y el equipo metodológico de Fundación Epistemonikos, por su apoyo en todo el proceso de elaboración de las recomendaciones y al Dr. José Cofré por su ayuda en la edición del documento.

## Introducción

La resistencia bacteriana constituye un problema creciente de salud pública mundial. Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) la considera como una de las tres amenazas principales para la salud global del siglo XXI.

Respecto al impacto de la resistencia según los datos del Centros para el Control de Enfermedades y Prevención (CDC) de Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América (E.U.A.), durante el 2019 hubo 2,8 millones de infecciones por microorganismos resistentes, 35.900 muertes en E.U.A. y 5 millones de muertes a nivel mundial, proyectándose a 10 millones de personas en el año 2050, a menos que se instaure una respuesta global de trabajo en esta materia. (1)

Las infecciones por bacterias multirresistentes se asocian a mayor morbilidad y mortalidad (8-52%, eso es 6 a 11 veces mayor versus infecciones por agentes susceptibles), además de mayor carga económica para los sistemas de salud y los pacientes. Se presentan con mayor frecuencia como infecciones asociadas a atención de salud (IAAS), especialmente en pacientes hospitalizados en unidades críticas, donde los bacilos Gram negativos (BGN) han superado en frecuencia a los Gram positivos (2). Otros factores de riesgo descritos son el uso reciente de antimicrobianos, cirugía previa, prematuridad o edades mayores, padecer enfermedades oncológicas, colonización por bacterias resistentes y hospitalización prolongada. En el reporte 2024 de la OMS, los BGN lideran el listado de bacterias prioritarias, representados por *Enterobacterales* resistentes a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos y *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos.

Nuestra epidemiología local concuerda con lo descrito en la literatura médica internacional, donde se observa un aumento de la prevalencia de cepas resistentes. Según datos del Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana (GCRB), que reúne información multicéntrica chilena del ámbito hospitalario, existe un ascenso en la incidencia de *Klebsiella* spp productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos y aquellos productores de carbapenemasas, entre los años 2014 y 2021. Además, se describe un aumento de la resistencia a meropenem desde 6 a 30% y un aumento de la resistencia a imipenem desde <2 a 15% en *Klebsiella pneumoniae* aisladas en adultos, desde los años 2012 al 2021 (datos también obtenidos por el GCRB de la Sociedad Chilena de Infectología [SOCHINF], no publicados). Los datos del Instituto de Salud Pública (ISP), son concordantes con los previos, que muestran un aumento de la resistencia de *Enterobacterales* durante la última década en IAAS, especialmente *K. pneumoniae* (aumento de resistencia a cefotaxima desde 50 a 74% y ciprofloxacino desde 23 a 73%) al igual que la resistencia a carbapenémicos especialmente ertapenem (desde 26 a 46%) seguidos de meropenem (desde 7 a 25%) e imipenem (desde 3 a 7%), y *Pseudomonas aeruginosa* con aumento resistencia a ceftazidima desde 23 a 42%.

(3)

Para estos agentes bacterianos de importancia crítica en salud, es necesario el desarrollo de investigación y de estrategias para prevenir y controlar la resistencia bacteriana.

En pediatría, el tratamiento de infecciones por agentes multirresistentes implica un gran desafío clínico, con uso de antimicrobianos con menor experiencia, sin aprobación formal (uso *off label*) y menor evidencia, esta última extrapolada desde la población adulta. Incluso en pacientes adultos, el tratamiento de estas infecciones representa un gran reto, ya que consiste en elegir el antimicrobiano que tenga mayor evidencia sobre eficacia, menor toxicidad y que esté disponible en nuestro medio. En ocasiones, nos

encontramos en la literatura médica con escasa evidencia que apoye una u otra elección o uso combinado o en monoterapia, lo que conlleva a tener una variedad de tratamientos, siguiendo solo el juicio del prescriptor. Por esta razón, es necesario revisar la evidencia hasta ahora publicada, sobre el tratamiento de las infecciones por BGN resistentes a diferentes antimicrobianos y poder entregar algunas directrices sobre la elección del antimicrobiano, uso en monoterapia o combinado, su dosificación según concentraciones plasmáticas, toxicidad, el impacto en la generación de la resistencia y disponibilidad.

El objetivo de este artículo es proporcionar recomendaciones basadas en evidencia sobre el manejo clínico de infecciones por BGN.

## **Metodología**

La SOCHINF, a través de su Comité Consultivo de Antimicrobianos, convocó a un equipo interdisciplinario para el desarrollo de una guía clínica sobre el manejo de infecciones por BGN en niños y adultos. Este equipo estuvo compuesto por un panel de expertos médicos clínicos y un equipo metodológico. Inicialmente, el grupo que desarrolló esta guía identificó preguntas clínicas relevantes y tras un proceso estructurado de priorización, seleccionó 15 para ser abordadas en la guía. El equipo de métodos de la Fundación Epistemonikos llevó a cabo una búsqueda sistemática de evidencia relevante sobre los efectos de las intervenciones, los valores de los pacientes, el uso de recursos y las consideraciones de equidad, aceptabilidad y factibilidad de las alternativas de tratamiento. La búsqueda se realizó en la base de datos Epistemonikos para recuperar todas las revisiones sistemáticas y sus estudios primarios disponibles. Adicionalmente, se realizaron búsquedas de estudios primarios adicionales no

incluidos en las revisiones mediante búsquedas en PubMed y el seguimiento de cualquier estudio no publicado o en curso mencionado en las revisiones.

Las estrategias de búsqueda utilizadas para cada pregunta clínica se encuentran disponibles en el Anexo 1. La evidencia identificada fue seleccionada utilizando el *software* de cribado Collaboratron, desarrollado por la Fundación Epistemonikos. La selección de la evidencia fue realizada de manera independiente por dos investigadores. Las discrepancias fueron resueltas por consenso o por un tercer investigador. Se incluyeron revisiones sistemáticas y estudios primarios, de cualquier diseño, que cumplieran con los criterios de inclusión, identificados a través de la búsqueda de las bases de datos por otros métodos. Construimos matrices de evidencia para comparar las revisiones sistemáticas y sus estudios incluidos, y exploramos las razones por las que un estudio no se incluye en una revisión específica. Posteriormente, la extracción de datos se realizó mediante formularios estandarizados y en duplicado. La evidencia identificada fue críticamente evaluada y resumida en tablas de la Evidencia a Decisión siguiendo el enfoque GRADE EtD (4,5).

Los resultados fueron integrados en el programa iEtD ([www.ietd.epistemonikos.org](http://www.ietd.epistemonikos.org)), donde se construyeron los perfiles de evidencia, las tablas de resumen de hallazgos (SoF) y los perfiles EtD disponibles en el Anexo 2. El grupo desarrollador de la guía discutió la evidencia en 12 reuniones virtuales entre los meses de julio de 2023 y marzo de 2024. En estas reuniones, el grupo desarrollador acordó recomendaciones basadas en la evidencia resumida en las tablas EtD.

Los panelistas tomaron decisiones explícitas sobre la dirección y la fuerza de cada recomendación. En la mayoría de los casos, estas decisiones se

alcanzaron por consenso; sin embargo, en algunas ocasiones se realizó una votación. La dirección de la recomendación se decidió por mayoría simple, mientras que se requirió una mayoría de 80% para emitir una recomendación fuerte. Adicionalmente, en el caso de que los efectos deseados superaran claramente los efectos no deseados y solo existiera evidencia indirecta para apoyar dicha recomendación, se realizaron declaraciones de buena práctica siguiendo el proceso estructurado sugerido por el grupo GRADE para estas afirmaciones.

Todos los miembros del grupo desarrollador de guías presentaron una declaración de conflicto de interés. Ninguno de los metodólogos que participó en la guía presentó conflictos de interés. Luego de la evaluación del equipo elaborador de la guía, debido a que algunos participantes presentaron potenciales conflictos de interés no financieros que no se consideran relevantes para la generación de las recomendaciones (detallados en el Anexo 3), se decidió no limitar su participación en el panel. La Fundación Epistemonikos realizó la evaluación metodológica de las preguntas y supervisó el proceso de desarrollo de la guía. La SOCHINF, a través de un Grant Educativo de Pfizer, proporcionó el financiamiento para el proyecto, derivándose estos fondos a Epistemonikos. Ningún autor recibió financiamiento y el laboratorio no tuvo participación ni acceso a parte alguna del proceso de elaboración de las recomendaciones.

## Resumen de recomendaciones clínicas

### Recomendaciones para pacientes adultos

Pregunta	Fuerza de la recomendación	Certeza de la evidencia	Recomendación	Resumen de la evidencia	Observaciones adicionales	Referencias bibliográficas
1. Uso de aminoglucósidos (AG) en comparación con carbapenémicos en adultos hospitalizados que cursan con sepsis de foco urinario causada por <i>Enterobacterales</i> productores de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE)	Recomendación condicional para la opción	 Muy baja	<b>Se sugiere el uso de AG en comparación con carbapenémicos en adultos hospitalizados que cursan con sepsis de foco urinario causada por <i>Enterobacterales</i> productores de BLEE.</b>	El uso de AG probablemente resulte en poca o ninguna diferencia en la mortalidad y recaída clínica.		6-18
2. Uso de piperacilina/tazobactam (PIP/TAZO) en comparación con carbapenémicos en adultos con infección grave causada por BGN productores de BLEE o AMP-C	Recomendación condicional contra la opción	 Muy baja	<b>Se sugiere no usar PIP/TAZO en comparación con carbapenémicos en adultos con infección grave causada por BGN productores de BLEE o AMP-C.</b>	El uso de PIP/TAZO puede resultar en un ligero aumento en la mortalidad y de los días de terapia y en poca o nula diferencia en la hospitalización, resolución de síntomas y recaída microbiológica.	El panel consideró que personas con bacteriemia de foco urinario y susceptibilidad <i>in vitro</i> comprobada, además de pacientes con terapia empírica con PIP/TAZO que evolucionan con buena respuesta clínica, podrían continuar con éste.	8, 12-15, 19-34
3. Uso de ertapenem en comparación con imipenem o meropenem en adultos hospitalizados con sepsis causada por	Recomendación condicional para la opción	 Muy baja	<b>Se sugiere usar ertapenem en comparación con imipenem o meropenem en adultos hospitalizados con sepsis causadas</b>	El uso de ertapenem puede resultar en una gran reducción de la mortalidad, puede incrementar la cura clínica y puede reducir la admisión a UCI.	El panel enfatizó la importancia de realizar un estudio de susceptibilidad <i>in vitro</i> previo, debido a la probabilidad de <i>Enterobacterales</i> resistentes. <b>No considerar su uso como tratamiento empírico ni en</b>	17, 28, 31, 35-39

<i>Enterobacterales</i> productores de BLEE			<b>por <i>Enterobacterales</i> productoras de BLEE.</b>		<b>shock séptico, ni en infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</b>	
4. Uso de colistin en monoterapia en comparación con colistin en terapia combinada en adultos hospitalizados con infecciones graves causadas por BGN resistentes.	Recomendación condicional contra la opción	⊕○○○ Muy baja	<b>Se sugiere no usar colistin en monoterapia en comparación con colistin en terapia combinada en adultos hospitalizados con infecciones graves causadas por BGN resistentes.</b>	El uso de colistin en monoterapia puede aumentar la mortalidad y reducir el éxito clínico. Sin embargo, puede resultar en poca o ninguna diferencia en la duración de la terapia, en los días de estadía hospitalaria y en la erradicación microbiológica.	En el caso de no tener otro antimicrobiano susceptible, se podría considerar el uso de colistin en monoterapia (para <i>Acinetobacter</i> spp) o en terapia combinada con el antimicrobiano no susceptible <i>in vitro</i> de CIM más baja en relación con el punto de corte (para <i>Pseudomonas</i> spp o <i>Enterobacterales</i> ).	15, 40-69
5. Uso de tratamiento abreviado de 7 días en comparación con el tratamiento estándar por 14 días en pacientes adultos hospitalizados por bacteriemia causadas por BGN	Recomendación condicional para la opción	⊕○○○ Muy baja	<b>Se sugiere utilizar tratamiento abreviado de 7 días en comparación con tratamiento estándar de 14 días en adultos hospitalizados por bacteriemia causada por BGN.</b>	El tratamiento abreviado puede resultar en poca o ninguna diferencia en la mortalidad, en el éxito clínico, duración de la ventilación mecánica, estadía hospitalaria, en UCI, reingreso hospitalario, recaída y erradicación microbiológica.	En el grupo de pacientes con bacteriemia causada por BGN no fermentadores, se sugiere tener un monitoreo estrecho y evaluar su evolución clínica previo a la suspensión del antimicrobiano.	69, 70-97
6. Uso de tratamiento abreviado de 7 días en comparación con el tratamiento estándar por 14 días en pacientes adultos hospitalizados por neumonía causada por BGN	Recomendación condicional para la opción	⊕○○○ Muy baja	<b>Se sugiere utilizar la terapia abreviada de 7 días en comparación con la terapia estándar de 14 días en adultos hospitalizados por neumonía causada por BGN.</b>	El tratamiento abreviado probablemente resulta en un leve aumento de la mortalidad, pero con un <b>RR 1,08</b> (0,83 a 1,41) y puede resultar en poca o ninguna diferencia en el éxito clínico. Es incierto el efecto en los días de estadía hospitalaria.	En el grupo de pacientes con infección por BGN no fermentadores, se sugiere tener un monitoreo estrecho y evaluar la evolución clínica previo a la suspensión del antimicrobiano	70-73, 79, 83, 98-103
7. Uso de tigeciclina en comparación con ceftazidima/avibactam	Recomendación condicional contra la opción	⊕○○○ Muy baja	<b>Se sugiere no usar tigeciclina en comparación con</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de tigeciclina en la	El panel destacó que el uso de CEFTA/AVI debe estar basado en el perfil de susceptibilidad <i>in</i>	104-108

(CEFTA/AVI) en adultos hospitalizados con sepsis de foco abdominal causada por <i>Enterobacteriales</i> productoras de KPC, sin bacteriemia			<b>CEFTA/AVI en adultos hospitalizados con sepsis de foco abdominal causada por <i>Enterobacteriales</i> productoras de KPC.</b>	mortalidad, cura clínica, ventilación mecánica y en la cura microbiológica.	<i>vitro</i> y evaluar su uso en un esquema combinado con metronidazol. Además, se consideró que, en pacientes sin bacteriemia, en ausencia de CEFTA/AVI, se podría indicar tigeciclina	
8. Desescalar terapia antimicrobiana en comparación con no desescalar en adultos hospitalizados con infección grave causada por BGN	Recomendación fuerte para la opción	 Muy baja	<b>Se recomienda desescalar la terapia antimicrobiana en comparación con no desescalar en adultos hospitalizados con infección grave causada por BGN.</b>	Hay escasa evidencia en desescalar sobre el efecto en la mortalidad, cura clínica, estadía hospitalaria y estadía en UCI.		35, 109-119
9. Uso de CEFTA/AVI más aztreonam en comparación con otras terapias en adultos hospitalizados por sepsis causada por BGN productores de metalo $\beta$ -lactamasas	Recomendación condicional para la opción	 Muy baja	<b>Se sugiere el uso de CEFTA/AVI más aztreonam en comparación con otras terapias en adultos hospitalizados con sepsis causada por BGN productores de metalo <math>\beta</math>-lactamasas</b>	La evidencia es muy incierta sobre usar CEFTA/AVI más aztreonam versus otras terapias, en la mortalidad, ventilación mecánica y la duración de la terapia. También sobre usar CEFTA/AVI más aztreonam versus cefiderocol en la mortalidad y en la duración de la terapia.		120-124
10. Optimización de dosificación mediante infusiones continuas/extendidas (C/E) de $\beta$ -lactámicos (BL) en comparación con no realizarla en adultos con infecciones graves causadas por BGN	Recomendación condicional para la opción	 Muy baja	<b>Se sugiere optimizar la dosificación de <math>\beta</math>-lactámicos mediante infusiones C/E de BL en comparación con no realizarlas en adultos con infecciones graves causadas por BGN.</b>	El uso de infusiones C/E BL podría reducir la mortalidad y aumentar el éxito clínico. Probablemente reduce la duración de la ventilación mecánica, aunque podría aumentar ligeramente la estadía hospitalaria y resultar en poca o ninguna		125-144

				diferencia en la estadía en UCI.		
11. Optimización de la dosificación mediante monitorización de concentración plasmática de AG y $\beta$ -lactámicos en comparación con no realizarla en adultos con infecciones graves por BGN	Recomendación condicional para la opción	 Muy baja	<b>Se sugiere monitorizar la concentración plasmática de AG y <math>\beta</math>-lactámicos en comparación con no realizarla en adultos con infecciones graves causadas por BGN.</b>	La monitorización de concentración plasmática de AG y $\beta$ -lactámicos podría resultar en una reducción en los días de estadía en UCI.		145-151

## Recomendaciones para pacientes pediátricos

Pregunta	Fuerza de la recomendación	Certeza de la evidencia	Recomendación	Resumen de la evidencia	Observaciones adicionales	Referencias bibliográficas
1. Uso de monoterapia en comparación con terapia combinada en pacientes pediátricos con infecciones causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Recomendación condicional para la opción	 Muy baja	<b>Se sugiere usar monoterapia en comparación con terapia combinada en pacientes pediátricos con infecciones causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la monoterapia en la mortalidad, el éxito clínico y la erradicación microbiológica.		152-167
2. Uso de PIP/TAZO en comparación con otras terapias para niños hospitalizados con bacteriemia causada por bacilos Gram negativos (BGN)	Recomendación condicional para la opción o la comparación	 Muy baja	<b>Se sugiere usar tanto PIP/TAZO como otras terapias en niños hospitalizados con bacteriemia causada por BGN.</b>	El uso de PIP/TAZO podría resultar en poca o ninguna diferencia en la cura clínica, con evidencia muy incierta en la estadía hospitalaria, mortalidad y estadía en UCI.	Condicionado por el riesgo de presentar infecciones por <i>Pseudomonas</i> o por otros BGN productores de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE). En el primer caso, en pacientes clínicamente estables sería aplicable el uso de PIP/TAZO. Para BGN productores de BLEE no sería aplicable el uso de PIP/TAZO	168-174
3. Uso de colistin en monoterapia en comparación con colistin en terapia combinada en pacientes pediátricos con infecciones causada por BGN multirresistentes	Recomendación condicional contra la opción	 Muy baja	<b>Se sugiere no usar colistin en monoterapia en comparación con colistin en terapia combinada en niños hospitalizados con infecciones causadas por BGN resistentes</b>	Colistin en monoterapia puede aumentar la mortalidad y reducir el éxito clínico. Sin embargo, puede resultar nula diferencia en la duración de la		15, 17, 40-69

				terapia, los días de estadía hospitalaria y la erradicación microbiológica.		
<b>Declaración de buena práctica 1</b> El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología considera que la elección del esquema antimicrobiano de pacientes pediátricos con infecciones <b>NO INVASORAS</b> causadas por BGN resistentes a cefalosporinas de tercera generación (BLEE, AMP-C) debe realizarse en base al cuadro clínico y a la epidemiología local, y priorizar como tratamiento empírico el uso de amikacina, PIP/TAZO, cotrimoxazol o cefepime, evitando el uso de carbapenémicos como primera línea de tratamiento empírico (declaración de buena práctica; no graduada)					En los casos donde exista respaldo clínico (enfermedad grave) y microbiológico, se podrían usar carbapenémicos como terapia dirigida.	

## Recomendaciones para pacientes adultos

1. Uso de aminoglucósidos en comparación con carbapenémicos en adultos hospitalizados que cursan con sepsis de foco urinario por causada causada por *Enterobacterales* productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

### Recomendación

El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología sugiere el uso de aminoglucósidos en comparación con carbapenémicos en adultos hospitalizados que cursan con sepsis de foco urinario por *Enterobacterales* productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (Recomendación condicional a favor de la intervención; muy baja certeza de la evidencia).

### Resumen de evidencia

Se identificó una revisión sistemática que incluye nueve estudios primarios que responden a la pregunta de interés. El total de los estudios primarios seleccionados corresponde a estudios observacionales. Adicionalmente se identificó un estudio observacional y un ensayo aleatorizado no incluidos en la revisión seleccionada.

Para los **efectos deseados** se encontró que:

- De acuerdo con los datos reportados en el ensayo clínico aleatorizado European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC), el uso de aminoglucósidos probablemente resulte en poca o ninguna diferencia, tanto en la mortalidad como en la recaída clínica (6). Sin embargo, probablemente aumenta la cura compuesta (es decir, cura clínica y erradicación microbiológica).
- La evidencia es muy incierta acerca del efecto de los aminoglucósidos usados, tanto en terapia empírica, como en terapia definitiva en la mortalidad, basado en datos de estudios observacionales (7-15).

Finalmente, la evidencia es muy incierta acerca del efecto de los aminoglucósidos en la hospitalización y en la duración de la terapia, de acuerdo con los datos reportados en un estudio observacional (10)

Para los **efectos no deseados** se encontró que:

- El uso de aminoglucósidos probablemente resulte en poca o ninguna diferencia en la aparición de eventos adversos serios, basado en los datos reportados en el ensayo clínico aleatorizado EPIC (6).
- La evidencia es muy incierta acerca del efecto de los aminoglucósidos en los fracasos de la terapia y en la aparición de eventos adversos, de acuerdo con los datos reportados en un estudio observacional (16).

*La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el [Anexo 2](#) y en formato interactivo en el siguiente [enlace](https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac0315e3089d04cd692bc7).*

Respecto a los factores contextuales, no se encontró evidencia directa que evalúe los criterios de **importancia relativa de los desenlaces, recursos requeridos, costo efectividad, equidad, aceptabilidad y factibilidad**. Sin embargo, a continuación, se describen los hallazgos informados por evidencia indirecta.

Para los **recursos requeridos**, una revisión sistemática que incluyó 14 estudios primarios, evaluó evidencia económica en infecciones por microorganismos resistentes.

- El impacto de infecciones causadas por especies productoras de BLEE resultó en un costo 3,1 veces mayor (IC 95%, 1,3 a 7) comparado con infecciones causadas por *Escherichia coli* susceptible.
- El costo total adicional para hospitales osciló entre USD \$31.338 para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) a \$284.190 francos suizos para *Enterobacterales* productores de BLEE.
- El costo por microorganismo causal también varió. Para bacteriemias por *Enterobacterales* resistentes a cefalosporinas de tercera generación, el costo adicional fue de €3.200 hasta USD \$13.200 para *K. pneumoniae* resistente; sin embargo, estos últimos costos no fueron estadísticamente significativos comparados con infecciones susceptibles.

Dentro de las fuentes de costos identificados se encontraron: días cama, actividades del paciente, servicio de hospitalización, medicamentos, procedimientos, laboratorio, farmacia, tiempo del *staff*, cirugía, radiología y patología <sup>(17)</sup>.

Respecto a la **equidad**, un estudio conducido en India evaluó factores de riesgo asociados a la infección por *E. coli* y *Klebsiella* productoras de BLEE y metalo  $\beta$ -lactamasas. Se encontró una mayor prevalencia de *E. coli* productora de BLEE en aislados de orina, en mujeres entre 20 y 30 años y en hombres entre 28 días y 1 año. Los principales factores de riesgo fueron, cirugía previa, cateterización urinaria, enfermedad hematológica, soporte respiratorio, diabetes mellitus y enfermedad neurológica, con baja resistencia a carbapenémicos y aminoglucósidos. Los aislados de *Klebsiella* productora de BLEE provenían principalmente de mujeres, IAAS, con bajos niveles de resistencia a carbapenémicos; sin embargo, solo el uso de antimicrobianos previos fue factor de riesgo estadísticamente significativo <sup>(18)</sup>.

### **Consideraciones adicionales del panel**

Respecto a los **efectos deseados**, además de los desenlaces presentados, el panel consideró que el uso de aminoglucósidos en comparación con carbapenémicos podría disminuir la presión selectiva y eventual desarrollo de resistencia antimicrobiana. Además, el panel enfatizó en que es relevante considerar que el ensayo clínico incluido <sup>(6)</sup> utiliza el aminoglucósido plazomicina como intervención, lo que influye en la aplicabilidad de los resultados en el contexto local.

Por otro lado, para los **efectos no deseados** el panel enfatizó en que el evento adverso reportado por el estudio observacional incluido <sup>(16)</sup> consideró a una población de mayor riesgo de experimentar nefrotoxicidad.

Adicionalmente, consideraron que, desde el mecanismo de acción, los aminoglucósidos podrían producir toxicidad.

Para el **balance de los efectos**, el panel emitió su juicio considerando que un efecto deseado adicional a favor de la intervención sería la disminución del uso de carbapenémicos en el contexto de programas de uso racional de antimicrobianos.

Para emitir su juicio sobre los **recursos requeridos** y el balance de **costo-efectividad**, el panel consideró los costos asociados al uso de aquellos aminoglucósidos disponibles en el contexto local (principalmente, amikacina y gentamicina). Adicionalmente, consideraron que los costos de la intervención incluyen aquellos asociados a la monitorización de concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos.

Considerando la **equidad**, el panel discutió que, debido al avance de los Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA), amikacina está ampliamente disponible en el territorio nacional, por lo que el uso de esta intervención no supondría diferencias en establecimientos públicos versus privados, y tampoco afectaría a aquellas personas que tuvieran que incurrir en gastos personales. Por otro lado, se mencionó que los carbapenémicos sí presentan menor disponibilidad y mayor costo.

Adicionalmente, se enfatizó en que la disponibilidad de monitorización de concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos podría ser limitada, estando más disponible en hospitales de mayor complejidad, lo que es relevante en regiones de Chile que disponen de un solo hospital regional.

Respecto a la **aceptabilidad**, el panel consideró que es clave la percepción de los equipos médicos que, a partir de su formación o experiencia previa, podrían evitar el uso de aminoglucósidos debido a la posible toxicidad.

Finalmente, para la **factibilidad**, el panel consideró que las barreras de implementación serían la aceptabilidad de los médicos clínicos y la disponibilidad de toma de concentraciones plasmáticas. Por otro lado, los facilitadores de la intervención consisten en que es un medicamento ampliamente disponible en Chile y que su uso se enmarca en programas de optimización del uso de antimicrobianos.

### **Justificación de la recomendación y consideraciones de la implementación**

En base a su experiencia, el panel identificó que esta recomendación afectaría al **subgrupo** de personas con insuficiencia renal o en riesgo de falla renal de diferente manera respecto a otros pacientes. Para esta población, en el caso de no contar con monitorización de concentraciones plasmáticas, se podrían utilizar carbapenémicos.

Para la **implementación** de esta recomendación, en base a su experiencia, el panel identificó como barrera la disponibilidad de monitorización de concentraciones plasmáticas. Para abordar esta barrera, consideraron que la monitorización de concentraciones plasmáticas es particularmente importante en aquellos pacientes con mayor riesgo de falla renal.

2. Uso de piperacilina/tazobactam en comparación con carbapenémicos en adultos con infección grave causada por bacilos Gram negativos productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o AMP-C.

**Recomendación**

El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología sugiere no usar piperacilina/tazobactam en comparación con carbapenémicos en adultos con infección grave causada por bacilos Gram negativos productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o AMP-C (recomendación condicional en contra de la intervención; muy baja certeza de la evidencia).

**Observaciones adicionales**

El panel consideró que aquellas personas con bacteriemia por foco urinario y susceptibilidad *in vitro* comprobada, así como en pacientes que hayan comenzado una terapia empírica con piperacilina/tazobactam y se encuentren clínicamente estables podrían continuar con este esquema antimicrobiano

Por último, respecto al **monitoreo y evaluación** de esta recomendación, el panel discutió que, debido al cambio en los puntos de corte en algunas pruebas de laboratorio para identificar resistencia antimicrobiana, la

valoración de la evidencia de los efectos podría tener modificaciones a futuro. Esto es especialmente relevante para desenlaces como la cura compuesta y otros desenlaces microbiológicos.

## **Resumen de evidencia**

Se identificaron dos revisiones sistemáticas que incluyen 23 estudios primarios que responden a la pregunta de interés. Estos corresponden a los resultados de dos ensayos aleatorizados y el resto corresponden a estudios observacionales. Adicionalmente se identificó un ensayo aleatorizado no incluido en la revisión seleccionada.

Para los **efectos deseados** se encontró que:

- El uso de piperacilina/tazobactam puede resultar en un ligero aumento en la mortalidad, de acuerdo con los datos reportados en ensayos médicos clínicos aleatorizados (19-21).
- De acuerdo con los datos reportados en el ensayo clínico aleatorizado MERINO-2 (21), el uso de piperacilina/tazobactam puede resultar en un ligero aumento de los días de terapia y en poca o ninguna diferencia en la hospitalización, resolución de síntomas y recaída microbiológica.
- La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de piperacilina/tazobactam como terapia empírica en la mortalidad (12,14,15,22-30) en la hospitalización (24,25,27,29,30) y en la recaída microbiológica (24,28), de acuerdo con datos reportados en estudios observacionales.

- De acuerdo con los datos reportados en estudios observacionales, el uso de piperacilina/tazobactam como terapia definitiva puede disminuir la hospitalización (24,30,31). Sin embargo, la evidencia es muy incierta acerca de su efecto en la mortalidad (8,12,13,22,23,30-32).
- Finalmente, el uso de piperacilina/tazobactam puede resultar en poca o ninguna diferencia en los días de terapia, de acuerdo con los datos reportados en un estudio observacional (32).

Para los **efectos no deseados** se encontró que:

- El uso de piperacilina/tazobactam puede resultar en poca o ninguna diferencia en la aparición de eventos adversos y en la falla clínica, basado en los datos reportados en el ensayo clínico aleatorizado MERINO-2 (21).
- La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de piperacilina/tazobactam en la falla clínica, de acuerdo con los datos reportados en estudios observacionales (29,33).

*La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el [Anexo 2](#) y en formato interactivo en el siguiente [enlace](https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac032ce3089d04ceba0e7c).*

Respecto a los factores contextuales, no se encontró evidencia directa que evalúe los criterios de **importancia relativa de los desenlaces, recursos requeridos, costo efectividad, equidad, aceptabilidad y factibilidad**. Sin embargo, a continuación, se describen los hallazgos informados por evidencia indirecta.

Para los **recursos requeridos**, una revisión sistemática, que incluyó 14 estudios primarios, evaluó evidencia económica en infecciones por microorganismos resistentes.

- El impacto de infecciones causadas por *E. coli* productora de BLEE resultó en un costo 3,1 veces mayor (IC 95%, 1,3 a 7) comparado con infecciones por *E. coli* susceptible.
- El costo total adicional para hospitales osciló entre USD \$31.338 para SARM a \$ 284.190 francos suizos para *Enterobacteriales* productoras de BLEE.
- El costo por microorganismo causal también varió. Para bacteriemias por *Enterobacteriales* resistentes a cefalosporinas de tercera generación el costo adicional fue de € 3.200, hasta USD \$13.200 para *K. pneumoniae* resistente; sin embargo, estos últimos costos no fueron estadísticamente significativos comparados con infecciones susceptibles.

Dentro de las fuentes de costos identificados se encontraron: días cama, actividades del paciente, servicio de hospitalización, medicamentos, procedimientos, laboratorio, farmacia, tiempo del *staff*, cirugía, radiología, patología <sup>(17)</sup>.

Respecto a la **equidad**, un estudio conducido en India evaluó factores de riesgo asociados a la infección por *E. coli* y *Klebsiella* productoras de BLEE y metalo  $\beta$ -lactamasas. Se encontró una mayor prevalencia de *E. coli* productora de BLEE en aislados de orina, en mujeres entre 20 y 30 años y en varones entre 28 días y un año. Los principales factores de riesgo fueron, cirugía previa, cateterización urinaria, enfermedad hematológica,

soporte respiratorio, diabetes mellitus y enfermedad neurológica, con baja resistencia a carbapenémicos. Por otro lado, los aislados de *Klebsiella* spp productoras de BLEE provenían principalmente de mujeres, IAAS, con bajos niveles de resistencia a carbapenémicos; sin embargo, solo el uso de antimicrobianos previos fue un factor de riesgo estadísticamente significativo (18).

### **Consideraciones adicionales del panel**

Para los **efectos deseados**, el panel consideró que la mortalidad fue el desenlace más relevante para emitir su juicio. Al respecto, los tres ensayos aleatorizados incluidos consideraron el uso de carbapenémicos como terapia definitiva y midieron la mortalidad por todas las causas a los 28 (20) o 30 días (19,34).

Por una parte, el ensayo MERINO (19) identificó una asociación significativa entre el índice de Charlson (es decir, un *score* que predice esperanza de vida a los 10 años en función de la edad y comorbilidades) y la mortalidad (OR 14,9, IC 95% 2,8 a 87,2). Cabe destacar que, en este ensayo, las causas de muerte se relacionaron principalmente con cáncer avanzado. Por otro lado, el estudio de Seo Y Bin y cols., (20) describió que la causa de muerte fue principalmente por *shock* séptico, mientras que el ensayo MERINO-2 (34) reportó que los dos pacientes que murieron fueron en el brazo que recibió meropenem y probablemente se atribuyen a bacteriemia por *Serratia marcescens* y cardiopatía isquémica, respectivamente.

Finalmente, los integrantes del panel destacaron que los efectos clínicos podrían diferir según los mecanismos de resistencia de interés (BLEE y AMP-C), lo cual no fue posible de identificar en la evidencia presentada.

El panel enfatizó en que la mortalidad fue el desenlace más relevante para considerar el **balance de los efectos** a favor de la comparación.

Respecto a los **recursos requeridos**, en base a su experiencia, el panel consideró que la principal diferencia sería a nivel de los costos de los fármacos.

Para los carbapenémicos, si bien puede variar el esquema y tipo de antimicrobiano utilizado, la diferencia es pequeña considerando el costo total del tratamiento. Para implementar esta intervención no se mencionaron otros ítems de costos relevantes, aunque algunos participantes del panel destacaron que existe la opción de usar monitorización de concentraciones plasmáticas, lo que tendría un costo similar para la intervención y comparación.

Al considerar la **costo-efectividad**, en base a su experiencia, el panel determinó que, al no haber diferencias relevantes en los costos, un ligero beneficio a favor de la comparación aumenta la razón costo efectividad, probablemente favoreciendo a los carbapenémicos.

Para la **aceptabilidad** de la intervención, el panel identificó que los principales actores clave son los médicos clínicos, para quienes el uso de piperacilina/tazobactam probablemente no es aceptable. Esto se relaciona, entre otros factores, a problemas metodológicos para la correcta detección de CIM en las pruebas de susceptibilidad *in vitro* en cepas productoras de BLEE. Sin embargo, existen algunos escenarios donde su uso podría ser más aceptable; por ejemplo, en infecciones no graves en que el cuadro ha evolucionado clínicamente bien con el uso de piperacilina/tazobactam de forma empírica.

### **Justificación de la recomendación y consideraciones de implementación**

El panel consideró que el balance entre consecuencias deseadas y no deseadas no favorece el uso de piperacilina/tazobactam sobre carbapenémicos en esta población. Específicamente, el panel determinó que, en la mayoría de los casos, los efectos deseables (particularmente mortalidad) y la aceptabilidad de los carbapenémicos podrían favorecer su uso. Sin embargo, algunos médicos clínicos podrían preferir usar piperacilina/tazobactam en un pequeño grupo de pacientes con susceptibilidad *in vitro* demostrada y en casos clínicamente estables en que ya se inició tratamiento empírico, principalmente aquellos de foco urinario.

Para la **implementación** de esta recomendación, basado en su experiencia, el panel identificó que existe incertidumbre en los puntos de corte de pruebas de susceptibilidad *in vitro* y su significancia clínica, lo cual puede ser una barrera en el uso de piperacilina/tazobactam.

Como **prioridades de investigación**, de acuerdo con los resultados de los estudios identificados y en base a su experiencia, el panel identificó que se requieren estudios que reporten de manera separada los desenlaces clínicos para los subgrupos de interés de esta pregunta (según mecanismo de resistencia, BLEE y AMP-C).

3. Uso de ertapenem en comparación con imipenem o meropenem en adultos hospitalizados con sepsis causada por *Enterobacterales* productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

#### Recomendación

El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología sugiere usar ertapenem en comparación con imipenem o meropenem en adultos hospitalizados con sepsis causada por *Enterobacterales* productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (recomendación condicional a favor de la intervención; muy baja certeza de la evidencia).

#### Observaciones adicionales

El panel relevó la importancia de realizar un estudio de susceptibilidad *in vitro* previo debido a la probabilidad de *Enterobacterales* resistentes; por lo tanto, no debiese considerarse su uso en sepsis como tratamiento empírico ni en *shock* séptico, ni en infecciones causadas por *P. aeruginosa*. Además, se debe tener en consideración la resistencia a ertapenem de cada centro asistencial

### Resumen de evidencia

Se identificaron dos revisiones sistemáticas que incluyen siete estudios primarios que responden a la pregunta de interés. Uno de ellos corresponde a un ensayo aleatorizado y seis son estudios observacionales. No se identificaron estudios primarios no incluidos en revisiones sistemáticas.

Para los **efectos deseados** se encontró que:

- De acuerdo con los datos reportados en el ensayo clínico aleatorizado de Rattanaumpawan y cols. (35), el uso de ertapenem probablemente resulte en una gran reducción en la mortalidad, en un gran aumento en la cura clínica y en una ligera reducción en la duración de la terapia.
- El uso de ertapenem como terapia empírica puede resultar en una gran reducción de la mortalidad y en un gran aumento en la cura clínica. Sin embargo, la evidencia es muy incierta acerca de su efecto en la admisión a UCI, de acuerdo con los datos reportados en el estudio observacional de Gutiérrez-Gutiérrez y cols. (31).
- El uso de ertapenem como terapia definitiva puede resultar en una gran reducción de la mortalidad (31,36-39), puede incrementar la cura clínica (28) y puede reducir la admisión a UCI (31,38), de acuerdo con los datos reportados en estudios observacionales.
- El uso de ertapenem puede resultar en una ligera reducción en la duración de la terapia (38) y puede reducir los días de estadía hospitalaria (38). Sin embargo, la evidencia es muy incierta acerca de su efecto en la hospitalización (37) y en los días de estadía en UCI (38), de acuerdo con los datos reportados en estudios observacionales.

Para los **efectos no deseados** se encontró que:

- De acuerdo con los datos reportados en el ensayo clínico aleatorizado de Rattanaumpawan y cols. (35), el uso de ertapenem probablemente resulte en poca o ninguna diferencia en la aparición de eventos adversos y en la recaída microbiológica.

*La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el [Anexo 2](#) y en formato interactivo en el siguiente [enlace](https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac50c4e3089d04cd692bc8).*

Respecto a los factores contextuales, no se encontró evidencia directa que evalúe los criterios de **importancia relativa de los desenlaces, recursos requeridos, costo efectividad, equidad, aceptabilidad y factibilidad**. Sin embargo, a continuación, se describen los hallazgos informados por evidencia indirecta.

Para los **recursos requeridos**, una revisión sistemática, que incluyó 14 estudios primarios, evaluó evidencia económica en infecciones por microorganismos resistentes.

- El impacto de infecciones causadas por *E. coli* productora de BLEE resultó en un costo 3,1 veces mayor (IC 95%, 1,3 a 7) comparado con infecciones por *E. coli* susceptible.
- El costo total adicional para hospitales osciló entre USD \$31.338 para SARM y \$ 284.190 francos suizos para *Enterobacteriales* productoras de BLEE.
- El costo por microorganismo causal también varió. Para bacteriemias por *Enterobacteriales* resistentes a cefalosporinas de tercera generación el costo adicional fue de € 3.200 hasta USD \$13.200 para *K. pneumoniae* resistente; sin embargo, estos últimos costos no fueron estadísticamente significativos comparados con infecciones causadas por microorganismos susceptibles.

Dentro de las fuentes de costos identificados se encontraron: días cama, actividades del paciente, servicio de hospitalización, medicamentos, procedimientos, laboratorio, farmacia, tiempo del *staff*, cirugía, radiología y patología <sup>(17)</sup>.

Respecto a la **equidad**, un estudio observacional realizado en Taiwán evaluó diferentes factores de riesgo para mortalidad a 30 días en pacientes adultos con bacteriemia causada por *E. coli* productora de BLEE tratados con ertapenem y otros carbapenémicos. En el análisis univariado se identificó la inmunosupresión como un factor asociado a la mortalidad a 30 días, mientras que en el análisis multivariado se identificó el sexo masculino y presencia de tumores sólidos como factores predictores de mortalidad a 30 días (39).

### **Consideraciones adicionales del panel**

Respecto a los **efectos deseados**, el panel comentó que el ensayo aleatorizado incluido (35), cuya intervención fue desescalar de meropenem a ertapenem, es relevante porque se asemeja al escenario clínico más habitual (es decir, comenzar con terapia empírica y luego de contar con el perfil de susceptibilidad *in vitro*, desescalar a otro antimicrobiano).

Por otro lado, enfatizaron en que no todos los estudios observacionales hicieron pruebas de susceptibilidad *in vitro* para definir el tratamiento antimicrobiano, lo que afectaría la aplicabilidad de los resultados.

Al comentar los **efectos no deseados**, el panel discutió que el reporte de eventos adversos neurológicos leves (tales como mareos o náuseas) de manera poco frecuente, es coherente con lo que observan clínicamente. De todas maneras, consideran que este efecto podría ser relevante en personas con epilepsia.

El panel emitió el juicio sobre el **balance de los efectos** considerando que un efecto deseado adicional a favor de la intervención podría ser la disminución en la presión selectiva sobre *P. aeruginosa*.

Para los **recursos requeridos**, el panel consideró el costo total del tratamiento con ertapenem. Si bien, el costo del vial es mayor que para imipenem o meropenem, se consideró que tanto los recursos para la administración del medicamento (por ejemplo, las horas/persona de enfermería y Técnico en Enfermería de Nivel Superior (TENS), como los recursos físicos y humanos son menores para la intervención. Por otro lado, consideraron como ítems de costo los recursos asociados a la hospitalización domiciliaria al usar ertapenem.

Adicionalmente, el panel consideró que el balance de **costo efectividad** favorece a ertapenem, principalmente debido a la ligera disminución en días de terapia (reportado en los estudios de Rattanaumpawan y cols., <sup>(35)</sup> y Park y cols., <sup>(38)</sup> y a la posibilidad de uso en hospitalización domiciliaria, lo que disminuiría los costos hospitalarios.

Al considerar el impacto sobre la **equidad** en salud, el panel consideró que, si bien existen barreras para implementar esta recomendación, el uso de ertapenem probablemente aumente la equidad. En primer lugar,

identificaron como una barrera el acceso al medicamento (no así el acceso a atención de salud), ya que ertapenem no está disponible en todos los arsenales terapéuticos de los hospitales chilenos, por lo que se debe monitorizar que su uso no suponga inequidades en ciertos contextos. Mecanismos de compra centralizada por la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (CENABAST) fueron destacados para equiparar el acceso.

Para evaluar la **aceptabilidad**, el panel consideró que los principales actores clave involucrados son los médicos clínicos, para quienes probablemente es aceptable el uso de ertapenem, pues es una intervención más cómoda de administrar que imipenem o meropenem, no requeriría medición de concentraciones plasmáticas en administración prolongada y sería beneficioso para los pacientes que continúan su terapia en hospitalización domiciliaria.

Respecto a la **factibilidad**, el panel consideró que la principal barrera para utilizar ertapenem es su disponibilidad en los arsenales terapéuticos de algunos hospitales chilenos. Por otro lado, existen facilitadores de la intervención como la comodidad en la administración del medicamento (considerando el esquema de una vez al día, en comparación con imipenem o meropenem) y la posibilidad de mantener la terapia en hospitalización domiciliaria.

### **Justificación de la recomendación y consideraciones de implementación**

En base a su experiencia, el panel identificó que esta recomendación afectaría de manera diferente a dos **subgrupos** de pacientes. Por un lado, las personas con hipoalbuminemia (cuya prevalencia sería mayor en unidades de pacientes críticos) podrían presentar peores desenlaces con el uso de ertapenem. Por otro lado, consideraron tener precaución en personas con epilepsia por la posibilidad de presentar eventos adversos neurológicos no severos.

Respecto a la **implementación** de esta recomendación, en base a su experiencia, el panel identificó que una de las barreras más relevantes es la disponibilidad de ertapenem en los arsenales terapéuticos de los hospitales chilenos. Para abordar esta barrera, el panel consideró que en aquellos lugares donde no se encuentre incluido en los arsenales terapéuticos, mecanismos de compra centralizada debiesen facilitar su rápida disponibilidad para los pacientes.

Por otro lado, el panel enfatizó en la importancia de considerar la epidemiología de la resistencia antimicrobiana para esta recomendación. Así, una barrera que limitaría la implementación sería la presencia de una alta tasa de carbapenemasas en el contexto local (especialmente si la infección es por *K. pneumoniae*).

Finalmente, respecto al **monitoreo y evaluación** de esta recomendación, el panel discutió que la evidencia revisada para informar esta recomendación no incluyó estudios realizados en Chile, por lo que la valoración de la evidencia podría tener cambios a futuro, especialmente si se publican nuevos estudios realizados en el contexto local o cambia el perfil epidemiológico de resistencia antimicrobiana.

4. Uso de colistin en monoterapia en comparación con colistin en terapia combinada en adultos hospitalizados con infecciones graves causadas por bacilos Gram negativos resistentes.

**Recomendación**

El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología sugiere no usar colistin en monoterapia en comparación con colistin en terapia combinada en adultos hospitalizados con infecciones causadas por bacilos Gram negativos resistentes (recomendación condicional en contra de la intervención; muy baja certeza de la evidencia).

#### **Observaciones adicionales**

En el caso de no tener otro antimicrobiano susceptible, se podría considerar el uso de colistin en monoterapia (para *Acinetobacter* spp) o excepcionalmente en terapia combinada con el antimicrobiano no susceptible *in vitro*, de CIM más baja en relación al punto de corte (para *Pseudomonas* spp o *Enterobacterales*).

### **Resumen de evidencia**

Se identificaron 15 revisiones sistemáticas que incluyen 34 estudios primarios que responden a la pregunta de interés. Siete de ellos corresponden a ensayos aleatorizados y 27 son estudios observacionales. Adicionalmente se identificó un estudio observacional y un ensayo aleatorizado no incluidos en las revisiones seleccionadas.

Para los **efectos deseados** se encontró que:

- El uso de colistin en monoterapia puede aumentar la mortalidad (<sup>40-47</sup>) y reducir el éxito clínico (<sup>41-47</sup>). Sin embargo, puede resultar en poca o ninguna diferencia en la duración de la terapia (<sup>42,43</sup>), en los días de estadía

hospitalaria (41-43) y en la erradicación microbiológica (40,42,43,46) basado en los datos reportados por ensayos aleatorizados.

- Por otro lado, según lo reportado en estudios observacionales, la evidencia es muy incierta respecto al uso de colistin en monoterapia en la mortalidad (15,44,48-64), éxito clínico (44,49,50,54,56,57,63), duración de la ventilación mecánica (53,56), días de estadía hospitalaria (49,53,56,61) y erradicación microbiológica (49,50,54,56,63).

Para los **efectos no deseados** se encontró que:

- El uso de colistin en monoterapia puede resultar en poca o ninguna diferencia en la aparición de eventos adversos (40,42,43,45) y en la recaída microbiológica (43,45), basado en los datos reportados por ensayos aleatorizados.

- Según lo informado por estudios observacionales, la evidencia es muy incierta acerca del uso de colistin en monoterapia en la aparición de eventos adversos (50,54,56,61) y en la recaída microbiológica (49).

*La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el [Anexo 2](#) y en formato interactivo en el siguiente [enlace](https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac50e9e3089d7b0abd08ae).*

Respecto a los factores contextuales, no se encontró evidencia directa que evalúe los criterios de **importancia relativa de los desenlaces, recursos requeridos, costo-efectividad, equidad, aceptabilidad y factibilidad**. Sin embargo, a continuación, se describen los hallazgos informados por evidencia indirecta.

Para los **recursos requeridos**, una revisión sistemática, que incluyó 14 estudios primarios, evaluó evidencia económica en infecciones por microorganismos resistentes.

- El impacto de infecciones causadas por *E. coli* productora de BLEE resultó en un costo 3,1 veces mayor (IC 95%, 1,3 a 7) comparado con infecciones por *E. coli* susceptible.
- El costo total adicional para hospitales osciló entre USD \$31.338 para SARM a \$ 284.190 francos suizos para *Enterobacterales* productoras de BLEE.
- El costo por microorganismo causal también varió. Para bacteriemias causadas por *Enterobacterales* resistentes a cefalosporinas de tercera generación, el costo adicional fue de € 3.200, hasta USD \$13.200 para *K. pneumoniae* resistente; sin embargo, estos últimos costos no fueron estadísticamente significativos comparados con infecciones causadas por microorganismos susceptibles.

Dentro de las fuentes de costos identificados se encontraron: días cama, actividades del paciente, servicio de hospitalización, medicamentos, procedimientos, laboratorio, farmacia, tiempo del *staff*, cirugía, radiología y patología (Wozniak y cols.<sup>17</sup>).

Respecto a la **costo-efectividad**, un estudio evaluó la costo-efectividad del tratamiento basado en ceftazidima/avibactam comparado al tratamiento basado en colistin para pacientes con bacteriemia y neumonía causadas por *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos. En un horizonte de cinco años, la estrategia

basada en colistin tuvo un costo de USD \$108.800, con una expectativa de vida promedio de 1,82 años y 1,26 años ajustados por calidad de vida (QALYs) por cada caso de *Enterobacteriaceae* carbapenem-resistente <sup>(65)</sup>.

Otro estudio evaluó la costo-efectividad de  $\beta$ -lactámicos e inhibidores de  $\beta$ -lactamasa en comparación con colistin para el tratamiento de infecciones resistentes a carbapenémicos. El costo por día de colistin fue de USD \$7,2 y de USD \$100,8 por curso de terapia. El costo total del tratamiento fue de USD \$3.000, mientras que el costo asociado a la falla renal aguda fue de USD\$500, con un costo total de USD \$3.500 y 8,3 QALY <sup>(66)</sup>.

Para informar el criterio de **equidad**, un estudio observacional evaluó factores de riesgo asociados a la presencia de aislados de BGN resistentes a colistin. Entre los factores identificados en el análisis bivariado se identificó la edad y el uso previo de colistin como factores de riesgo; sin embargo, en el análisis multivariado solo el uso previo de colistin se mantuvo significativo <sup>(67)</sup>.

Otro estudio observacional analizó factores asociados a la resolución bacteriológica luego del tratamiento con colistin en infecciones por BGN multirresistentes, sin encontrar diferencias significativas en la edad y sexo entre los grupos de resolución y falla bacteriológica <sup>(68)</sup>.

Adicionalmente, un estudio observacional realizado en E.U.A. evaluó las características de aquellos pacientes con bacteriemia causadas por BGN, con infecciones difíciles de tratar. En el análisis multivariado se encontró que aquellos pacientes con IAAS y bacteriemia previa tenían un mayor riesgo de presentar infecciones

dificiles de tratar (RR ajustado:1.,8, IC 95%: 1,5 a 2,3). También se identificó una asociación en pacientes de zonas urbanas en comparación con pacientes de zonas rurales (RR ajustado: 2,5, IC 95%: 1,6-4,0) (69).

### **Consideraciones adicionales del panel**

Respecto a los **efectos deseados**, los integrantes del panel destacaron que existe variabilidad en los protocolos de terapia combinada en los estudios incluidos.

Para los **efectos no deseados**, el panel discutió sobre la nefrotoxicidad asociada al uso de colistin, lo que se observa en ambos grupos en la evidencia presentada. A partir del mecanismo de acción, el panel mencionó que el riesgo de nefrotoxicidad aumentaría al usar tratamiento combinado con aminoglucósidos.

En base a su experiencia, el panel identificó que los ítems de costo de los **recursos requeridos** se asocian principalmente a los medicamentos y la necesidad de monitorización.

Para la **costo-efectividad**, en base a su experiencia, el panel concluyó que la costo-efectividad no favorece ni a la monoterapia de colistin ni a la terapia combinada. El desenlace más relevante para este juicio fue la nefrotoxicidad asociada al medicamento.

Respecto a la **aceptabilidad**, en base a su experiencia, el panel consideró que el uso de colistin en monoterapia probablemente no es aceptable para la mayoría de los médicos tratantes. Esto a su vez, afecta en la **factibilidad**, donde el panel mencionó que una barrera en la implementación de esta intervención es la aceptabilidad por parte de los médicos tratantes, así como limitaciones en el testeo de colistin, que está restringido y validado por dilución y elusión para el informe de susceptibilidad *in vitro* que no se encuentra disponible en todos los centros. Por otro lado, existen solo dos categorías interpretativas (resistente e intermedio), no existiendo la categoría sensible en el informe microbiológico. En el escenario de pacientes más complejos, con patrones de resistencia altos, el panel considera que no es factible utilizar colistin en monoterapia.

### **Justificación de la recomendación y consideraciones de implementación**

El panel destacó que, en base a la evidencia que soporta esta recomendación y su experiencia clínica, al usar terapia combinada es relevante tomar en cuenta la nefrotoxicidad del otro antimicrobiano. Adicionalmente, en el caso de no tener otro antimicrobiano activo *in vitro*, se podría considerar el uso de colistin en monoterapia (para *Acinetobacter* spp) o en terapia combinada con el antimicrobiano no activo, de CIM más baja, en relación al punto de corte (para *Pseudomonas* spp o *Enterobacterales*).

Como consideración de **implementación**, en base a su experiencia, el panel consideró que el uso de colistin en monoterapia es muy poco factible y aceptable por los médicos tratantes. Esta recomendación está dirigida a cualquier BGN resistente, donde es relevante el estudio de susceptibilidad *in vitro*.

Respecto al **monitoreo y evaluación** de esta recomendación, en base a su experiencia, el panel consideró que en el futuro podría cambiar el perfil epidemiológico de resistencia a este antimicrobiano, lo que podría impactar en la aplicabilidad de esta recomendación. Además, destacaron que existen limitantes en los estudios de susceptibilidad *in vitro*.

Finalmente, como **prioridades de investigación**, los integrantes del panel consideraron que la investigación sobre los efectos del uso de colistin no es un tema prioritario respecto a otros antimicrobianos. De todas maneras, sugieren que los estudios reporten de mejor manera las comparaciones utilizadas y si la terapia combinada incluye otras vías de administración.

5. Uso de tratamiento abreviado de 7 días en comparación con el tratamiento estándar por 14 días en pacientes adultos hospitalizados por bacteriemia causada por bacilos Gram negativos.	
Fuerza de la recomendación	Certeza de la evidencia
Recomendación condicional para la opción.	⊕○○○Muy baja

**Recomendación**

El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología sugiere utilizar tratamiento abreviado de 7 días en comparación con tratamiento estándar de 14 días en adultos hospitalizados por bacteriemia causada por bacilos Gram negativos (recomendación condicional a favor de la intervención; muy baja certeza de la evidencia).

**Observaciones adicionales**

En el grupo de pacientes con bacteriemia causada por bacilos Gram negativos no fermentadores, se sugiere tener un monitoreo estrecho y evaluar su evolución clínica previo a la suspensión del antimicrobiano

**Resumen de evidencia**

Se identificaron cinco revisiones sistemáticas que incluyen 21 estudios primarios que responden a la pregunta de interés. Catorce de ellos corresponden a ensayos aleatorizados y siete son estudios observacionales. No se identificaron estudios primarios no incluidos en revisiones sistemáticas.

Para los **efectos deseados** se encontró que:

- El uso de tratamiento abreviado por 7 días puede resultar en poca o ninguna diferencia en la mortalidad (70-81), en el éxito clínico (70,73,75,76,79,82), duración de la ventilación mecánica (72,83), estadía hospitalaria (72,74,80,81), estadía en UCI (83), reingreso hospitalario (74,80,81), recaída microbiológica (70,71,74,75,77,80) y en la erradicación microbiológica (75), basado en los datos reportados por ensayos clínicos aleatorizados.

- La evidencia es muy incierta acerca del efecto del tratamiento abreviado por 7 días en la mortalidad (84-88), en el éxito clínico (88-90) y en la recaída microbiológica (85-87,89), basado en datos reportados por estudios observacionales.

Para los **efectos no deseados** se encontró que:

- El uso de tratamiento abreviado por 7 días puede resultar en poca o ninguna diferencia en los eventos adversos (70,74-77,80-82), basado en datos reportados por ensayos clínicos aleatorizados.

*La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el [Anexo 2](https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac510ce3089d04cd692bc9) y en formato interactivo en el siguiente enlace. <https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac510ce3089d04cd692bc9>*

Respecto a los factores contextuales, no se encontró evidencia directa que evalúe los criterios de **importancia relativa de los desenlaces, recursos requeridos, ni costo efectividad**. Sin embargo, a continuación, se describen los hallazgos informados por evidencia indirecta.

Para los **recursos requeridos**, una revisión sistemática que incluyó 26 estudios primarios, incluyó un estudio que comparó los costos asociados a la infección por *P. aeruginosa* resistente a meropenem y *P. aeruginosa* susceptible. Los costos asociados a las infecciones causadas por cepas resistentes fueron **significativamente mayores a aquellas susceptibles (mediana \$ 37,331; rango: \$ 17,141– \$ 77,333 vs. \$ 15,995; rango: \$ 8,542 – \$ 31,811, respectivamente) (91)**.

Para el impacto en la **equidad** en salud, un metaanálisis de datos de participantes individuales incluyó tres ensayos clínicos que compararon el uso de antimicrobianos durante 7 días vs 14 días en bacteriemias causadas por BGN, con un total de 1.182 participantes, sin encontrar diferencias por sexo ni edad <sup>(92)</sup>.

Un estudio observacional realizado en E.U.A. evaluó factores de riesgo para desarrollo de bacteriemia causadas por BGN resistentes a carbapenémicos e identificó diferencias en la edad, raza, ubicación geográfica y lugar de ingreso hospitalario como factores significativos <sup>(93)</sup>.

Otro estudio observacional realizado en E.U.A. evaluó factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemia en UCI, encontrando diferencias significativas en la edad, sexo y raza. Asimismo, se identificaron diferencias en el lugar de atención, siendo los hospitales rurales de alto volumen aquellos con la menor probabilidad de desarrollo de bacteriemia en UCI <sup>(94)</sup>.

Un estudio realizado en Dinamarca comparó la distribución de patógenos y patrones de resistencia a antimicrobianos en infecciones del torrente sanguíneo en migrantes y no migrantes. Migrantes y refugiados mostraron una mayor chance de desarrollar bacteriemia por *E. coli* que no migrantes, y una menor chance de desarrollar bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* y *S. aureus*. Al estratificar por sexo, estas diferencias se mantuvieron en mujeres y en hombres refugiados para el desarrollo de bacteriemia por *E. coli*; el desarrollo de infecciones del torrente sanguíneo por otras *Enterobacterales* fue mayor para mujeres migrantes que no migrantes <sup>(95)</sup>.

Adicionalmente, un estudio observacional realizado en E.U.A. evaluó las características de aquellos pacientes con bacteriemia causadas por BGN, con infecciones difíciles de tratar. En el análisis multivariado se encontró que aquellos pacientes con IAAS y bacteriemia previa tenían un mayor riesgo de presentar infecciones difíciles de tratar (RR ajustado:1.,8, IC 95%: 1,5 a 2,3). También se identificó una asociación en pacientes de zonas urbanas en comparación con pacientes de zonas rurales (RR ajustado: 2,5, IC 95%: 1,6-4,0) (69).

Respecto a la **aceptabilidad**, un ensayo clínico evaluó el tratamiento antimicrobiano de 7 días o de duración guiada por proteína C reactiva (PCR) comparado con un tratamiento de 14 días. Del total de participantes en que el tratamiento excedió la duración por protocolo, uno por grupo fue debido a decisión del médico clínico por sospecha de complicaciones. En el caso de extensión por decisión del médico tratante, en ausencia de complicaciones, la extensión del tratamiento ocurrió en tres participantes en el grupo guiado por PCR, 10 participantes en el grupo de 7 días y en un participante en el grupo de 14 días. En aquellos pacientes en que el tratamiento no alcanzó la duración por protocolo, se debió a la decisión del médico tratante por eventos adversos en siete participantes del grupo guiado por PCR (80).

Adicionalmente, una revisión sistemática que evaluó intervenciones para mejorar las prácticas de prescripción de antimicrobianos para tratar pacientes hospitalizados incluyó 169 estudios. Las intervenciones fueron asociadas a una disminución de la duración total del tratamiento antimicrobiano de 1,95 días menos (IC 95%: -2,2 a 1,67) basado en 14 ensayos aleatorizados (96).

Con relación a la **factibilidad**, un ensayo clínico evaluó el tratamiento antimicrobiano de 7 días versus 14 días en participantes con infecciones del torrente sanguíneo. El estudio alcanzó una tasa de reclutamiento de 2,9 participantes/sitio-mes y alcanzó una adherencia al protocolo en 93% de los participantes <sup>(97)</sup>.

### **Consideraciones adicionales del panel**

Al discutir la evidencia sobre los **efectos de la intervención**, el panel consideró que los ensayos incluidos agrupan distintos agentes etiológicos, lo que podría modificar el efecto general para los desenlaces priorizados.

En particular, destaca lo siguiente:

- De acuerdo con los datos reportados en el ensayo de Chastre y cols. <sup>(71)</sup> , un número ligeramente mayor de pacientes con BGN no fermentadores asignados al régimen de terapia abreviada (8 días, antimicrobiano indicado por su médico tratante) tuvieron recurrencias de infección pulmonar y no fue posible demostrar la no inferioridad de la terapia abreviada, ya fuera debido al número relativamente pequeño de pacientes estudiados o porque la duración más corta del tratamiento dejó a los pacientes vulnerables a más recurrencias de infecciones pulmonares. Sin embargo, a pesar de esta mayor tasa de recurrencia, ni la mortalidad ni la tasa de

resultados desfavorables fueron mayores para los pacientes con NAVM causada por estos patógenos cuando su terapia antimicrobiana duró sólo ocho días.

- 
- En el ensayo de Kollef y cols. <sup>(73)</sup>, los pacientes con NAVM atribuida a *P. aeruginosa* tuvieron un riesgo estadísticamente mayor de mortalidad por todas las causas a los 28 días cuando fueron tratados con terapia abreviada (7 días, doripenem) en comparación con terapia estándar (10 días, imipenem/cilastatina) (40,6 versus 25,4%; IC 95% 3,9 a 26,6%). Esto ocurrió a pesar del uso de infusiones prolongadas de doripenem destinadas a optimizar el objetivo de concentración de antimicrobianos por encima de la CIM de patógenos bacterianos durante el intervalo de dosificación, lo que sugiere que el ciclo más corto de administración de doripenem jugó un papel en esta diferencia de supervivencia.

Por lo tanto, el panel emitió su juicio considerando lo previamente expuesto y su experiencia clínica.

Respecto a los **recursos requeridos**, el panel de expertos mencionó que la evidencia presentada <sup>(79)</sup> difiere de la población de interés, ya que probablemente los pacientes no cumplían con el criterio de neumonía. En base a su experiencia, consideraron que, al indicar un tratamiento abreviado, existe un ahorro asociado al costo del antimicrobiano y al menor requerimiento de monitorización de concentraciones plasmáticas y función renal. Sin embargo, la duración y los costos de la hospitalización completa es multifactorial y no dependen exclusivamente de la duración de la terapia antimicrobiana.

Para la evaluación de **costo efectividad**, el panel mencionó que se requiere evidencia que reporte datos de este criterio, tanto del uso de la terapia abreviada en comparación con la terapia estándar, como de la necesidad de: monitoreo, ventilación mecánica, medición de función renal y uso de laboratorio clínico. De esta manera, sería posible realizar una evaluación integral de la relación costo efectividad.

En relación con la **equidad**, el panel destacó que, de implementar la intervención, se favorecería una disminución en la presión de resistencia a los antimicrobianos, y consecutivamente, disminuiría la ocupación hospitalaria al aplicar terapias efectivas sobre microorganismos susceptibles a las terapias actuales. Por lo tanto, sería posible otorgar atención a más usuarios.

Respecto a la **aceptabilidad**, el panel acordó que es probable que la aplicación de la intervención sea aceptable por la gran mayoría de los actores clave en la toma de decisión. Sin embargo, es posible que en algunos contextos (como pacientes en UCI en estado de *shock*) exista resistencia a la terapia antimicrobiana abreviada.

Finalmente, sobre la **factibilidad**, el panel destacó que una de las barreras en nuestro país es vencer el paradigma ya instaurado respecto a la duración de las terapias antimicrobianas (esquemas de 5, 10 y 15 días, o esquemas de 7, 14 y 21 días).

## **Justificación de la recomendación y consideraciones de implementación**

El panel destacó que globalmente no se observan diferencias entre el tratamiento abreviado y estándar; sin embargo, se debe tener en consideración el perfil de susceptibilidad *in vitro* y la duración final del tratamiento dependerá de la evolución del paciente.

De acuerdo con la evidencia identificada para informar los efectos de la intervención y la experiencia del panel, podría ser necesario el uso de terapia estándar en el **subgrupo** de pacientes con neumonía causada por BGN no fermentadores (*Pseudomonas* sp, *Acinetobacter* sp).

Para la **implementación** de esta recomendación, el panel mencionó que, de utilizar la terapia antimicrobiana abreviada, es necesario hacerlo de manera guiada a través de la medición de concentraciones plasmáticas del fármaco, función renal y marcadores de inflamación. Señalaron que son exámenes complementarios que están disponibles en los hospitales de Chile y que no aumentan de manera considerable los costos de hospitalización. Finalmente destacaron el impacto positivo que generaría el uso de terapias abreviadas sobre la ecología.

6. Uso de tratamiento abreviado de 7 días en comparación con el tratamiento estándar por 14 días en pacientes adultos hospitalizados por neumonía causada por bacilos Gram negativos.

Fuerza de la recomendación

Certeza de la evidencia

Recomendación condicional para la opción.	⊕○○○Muy baja
<p><b>Recomendación</b></p> <p>El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología sugiere utilizar la terapia abreviada de 7 días en comparación con la terapia estándar de 14 días en adultos hospitalizados por neumonía causada por bacilos Gram negativos (recomendación condicional a favor de la intervención; muy baja certeza de la evidencia).</p>	
<p><b>Observaciones adicionales</b></p> <p>En el grupo de pacientes con infección por bacilos Gram negativos no fermentadores, se sugiere tener un monitoreo estrecho y evaluar su evolución clínica previo a la suspensión del antimicrobiano</p>	

### Resumen de evidencia

Se identificaron tres revisiones sistemáticas que incluyen 10 estudios primarios que responden a la pregunta de interés. Todos corresponden a ensayos aleatorizados. Adicionalmente, se identificaron dos ensayos aleatorizados no incluidos en revisiones sistemáticas.

Para los **efectos deseados** se encontró que:

- El tratamiento abreviado por 7 días probablemente resulta en un leve aumento de la mortalidad (70-73,79,83) y puede resultar en poca o ninguna diferencia en el éxito clínico (79,98-102). Finalmente, la evidencia es muy

incierto sobre el uso del tratamiento abreviado por 7 días en los días de estadía hospitalaria <sup>(101)</sup>, de acuerdo con los datos reportados en ensayos clínicos aleatorizados.

Para los **efectos no deseados** se encontró que:

- El tratamiento abreviado por 7 días probablemente resulta en un leve aumento de la falla clínica <sup>(70-72,83,98,100-103)</sup>, puede disminuir la sobreinfección <sup>(79,101)</sup> y probablemente resulta en poca o nula diferencia en la recaída microbiológica <sup>(70,71,73,83)</sup>, de acuerdo con los datos reportados en ensayos médicos clínicos aleatorizados.

*La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el [Anexo 2](#) y en formato interactivo en el siguiente enlace. <https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac5136e3089d7b0abd08b0>*

Respecto a los factores contextuales, no se encontró evidencia directa que evalúe los criterios de **importancia relativa de los desenlaces, recursos requeridos, costo-efectividad, equidad, aceptabilidad** y factibilidad. Sin embargo, a continuación, se describen los hallazgos informados por evidencia indirecta.

Para los **recursos requeridos**, el ensayo clínico de Singh y cols., realizado en una unidad de cuidados críticos en E.U.A., comparó el uso de ciprofloxacino endovenoso (400 mg) por 8 horas por 3 días (n=39) versus la terapia estándar de 10 a 21 días según indicación de los médicos tratantes (n=42). La media de costos de los antimicrobianos del grupo experimental fue de USD \$259, mientras que el grupo de terapia estándar fue

significativamente mayor, con una media de USD \$640. Por otro lado, el costo total de la terapia fue de USD \$6.482 versus USD \$16.004, respectivamente <sup>(79)</sup>.

En relación con la **factibilidad**, el ensayo de Bouglé y cols., realizado en Francia, que incluyó personas en cuidados críticos con NAVM causada por *P. aeruginosa*, comparó el uso de tratamiento antimicrobiano de 8 versus 15 días, reportó que la adherencia al tratamiento fue aceptable (cerca de 80%) en ambos grupos. Los casos que no cumplieron el protocolo por prolongación del tratamiento, en ambos grupos la principal causa fue persistencia de la infección <sup>(83)</sup>.

### **Consideraciones adicionales del panel**

Al discutir la evidencia sobre los **efectos de la intervención**, el panel consideró que los ensayos incluidos agrupan distintos agentes etiológicos, lo que podría modificar el efecto general para los desenlaces priorizados.

En particular, destaca lo siguiente:

- De acuerdo con los datos reportados en el ensayo de Chastre y cols. <sup>(71)</sup>, un número ligeramente mayor de pacientes con infecciones causadas por BGN no fermentadores asignados al régimen de terapia abreviada (8

días, antimicrobiano indicado por su médico tratante) tuvieron recurrencias de infección pulmonar y no fue posible demostrar la no inferioridad de la terapia abreviada, ya fuera debido al número relativamente pequeño de pacientes estudiados o porque la duración más corta del tratamiento deja a los pacientes vulnerables a más recurrencias de infecciones pulmonares. Sin embargo, a pesar de esta mayor tasa de recurrencia, ni la mortalidad ni la tasa de resultados desfavorables fueron mayores para los pacientes con NAVM causada por estos patógenos cuando su terapia antimicrobiana duró sólo 8 días.

- En el ensayo de Kollef y cols. <sup>(73)</sup>, los pacientes con NAVM atribuida a *P. aeruginosa* tuvieron un riesgo estadísticamente mayor de mortalidad por todas las causas a los 28 días cuando fueron tratados con terapia abreviada (7 días, doripenem) en comparación con terapia estándar (10 días, imipenem/cilastatina) (40,6 versus 25,4%; IC 95% 3,9 a 26,6%). Esto ocurrió a pesar del uso de infusiones prolongadas de doripenem destinadas a optimizar el objetivo de concentración de antimicrobianos por encima de la CIM de patógenos bacterianos durante el intervalo de dosificación, lo que sugiere que el ciclo más corto de administración de doripenem jugó un papel en esta diferencia de supervivencia.

- En el ensayo de Bouglé <sup>(83)</sup> se incluyeron pacientes con NAVM causada por *P. aeruginosa* y se aleatorizaron a recibir terapia estándar o abreviada. En el análisis por intención a tratar, 25 (25,5%) pacientes de terapia estándar (15 días) y 31 (35,2%) pacientes de terapia abreviada (8 días) tuvieron una recurrencia de NAVM causada por *P. aeruginosa* o murieron en la UCI a los 90 días, por lo que no se demostró la no inferioridad (diferencia 9,7%, IC 90% -1,9 a 21,2%). El riesgo de recurrencia durante la estancia en la UCI fue de 9,2% en el grupo de 15 días frente a 17% en el grupo de 8 días. Los dos grupos tuvieron una mediana similar de días de ventilación mecánica, estancia en la UCI, número de infecciones extrapulmonares y adquisición de patógenos multirresistentes.

Por lo tanto, el panel emitió su juicio considerando lo previamente expuesto y su experiencia clínica.

Por otro lado, respecto a los **recursos requeridos**, el panel de expertos menciona que, al indicar un tratamiento abreviado, existe un ahorro asociado al costo del antimicrobiano y al menor requerimiento de monitorización de concentraciones plasmáticas del fármaco y función renal. Sin embargo, la duración y los costos de la hospitalización completa es multifactorial y no dependen exclusivamente de la duración de la terapia antimicrobiana.

Además, el panel mencionó que se requiere evidencia que reporte datos de **costo- efectividad**, tanto del uso de la terapia abreviada en comparación con la terapia estándar, como de la necesidad de: monitoreo, ventilación mecánica, medición de función renal y uso de laboratorio clínico. De esta manera, sería posible realizar una evaluación integral de la relación costo efectividad.

En relación con la **equidad**, el panel indicó que, de implementarse la intervención, se favorecería una disminución en la presión de resistencia a los antimicrobianos, y consecutivamente, disminuiría la ocupación hospitalaria al aplicar terapias efectivas sobre microorganismos susceptibles a las terapias actuales. Por lo tanto, sería posible otorgar atención a más usuarios.

Respecto a la **aceptabilidad**, el panel discutió que es probable que la aplicación de la intervención sea aceptable por la gran mayoría de los actores clave en la toma de decisión. Sin embargo, es posible que en algunos contextos (como pacientes en UCI en estado de *shock*), exista resistencia a la terapia antimicrobiana abreviada.

Finalmente, para la **factibilidad**, el panel identificó que una de las barreras en Chile es vencer el paradigma ya instaurado respecto a la duración de las terapias antimicrobianas (esquemas de 5, 10 y 15 días, o, esquemas de 7, 14 y 21 días).

### **Justificación de la recomendación y consideraciones de implementación**

El panel destacó que globalmente no se observan diferencias entre la terapia abreviada y estándar; sin embargo, la duración final del tratamiento dependerá de la evolución del paciente y el perfil de susceptibilidad *in vitro*. Adicionalmente, el panel mencionó que podría ser necesario mantener terapias más prolongadas en pacientes con NAVM causadas por BGN no fermentadores.

De acuerdo con la evidencia identificada para informar los efectos de la intervención y la experiencia del panel, podría ser necesario el uso de terapia estándar en los **subgrupos** de pacientes con neumonía causada por BGN no fermentadores (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*).

Respecto a la **implementación** de esta recomendación, el panel identificó que, de utilizar la terapia antimicrobiana abreviada, es necesario hacerlo de manera guiada a través de la medición de concentraciones plasmáticas del fármaco, función renal y marcadores de inflamación. En base a su experiencia, estos exámenes complementarios están disponibles en los hospitales de Chile y no aumentan de manera considerable los costos de hospitalización. Finalmente destacan el impacto positivo que generaría el uso de terapias abreviadas a nivel ecológico.

7. Uso de tigeciclina en comparación con ceftazidima/avibactam en adultos hospitalizados con sepsis de foco abdominal causada por *Enterobacteriales* productores de KPC, sin bacteriemia.

**Recomendación**

El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología sugiere no usar tigeciclina en comparación con ceftazidima/avibactam en adultos hospitalizados con sepsis de foco abdominal causada por *Enterobacteriales* productoras de KPC (recomendación condicional en contra de la intervención; muy baja certeza de la evidencia).

**Observaciones adicionales**

El panel destacó que el uso de ceftazidima/avibactam debe estar basado en el perfil de susceptibilidad *in vitro* y evaluar su uso en un esquema combinado con metronidazol. Además, el panel consideró que, en pacientes sin bacteriemia, en ausencia de ceftazidima/avibactam, se podría indicar tigeciclina

### **Resumen de evidencia**

No se identificaron revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta de interés. Sin embargo, se identificaron tres estudios primarios no incluidos en revisiones sistemáticas.

Para los **efectos deseados** se encontró que:

- La evidencia es muy incierta acerca del efecto de tigeciclina en la mortalidad (<sup>104,105</sup>), cura clínica (<sup>105</sup>), ventilación mecánica (<sup>105</sup>) y en la cura microbiológica (<sup>105</sup>), de acuerdo con los datos reportados en dos estudios observacionales.

Para los **efectos no deseados** se encontró que:

- La evidencia es muy incierta acerca del efecto de tigeciclina en la falla clínica, de acuerdo con los datos reportados en un estudio observacional (<sup>106</sup>).

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el [Anexo 2](#) y en formato interactivo en el siguiente [enlace](https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac5147e3089d04cd692bca). <https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac5147e3089d04cd692bca>

Respecto a los factores contextuales, no se encontró evidencia directa que evalúe los criterios de **importancia relativa de los desenlaces, recursos requeridos, costo-efectividad, equidad, aceptabilidad, ni factibilidad**. Sin embargo, a continuación, se describen los hallazgos informados por evidencia indirecta.

Para informar los **recursos requeridos** y la **costo-efectividad**, se encontró una revisión sistemática que incluyó ocho estudios primarios evaluando la costo-efectividad de diferentes antimicrobianos para infecciones por *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, de los cuales uno comparó el uso de tigeciclina versus cefepime con amoxicilina/ácido clavulánico. El tratamiento en promedio para tigeciclina duró 9 días (IC 95%, 6,5 a 14,5) con un costo por día de USD\$321. Considerando la efectividad del tratamiento, la tasa de sobrevida y los costos de los medicamentos, tigeciclina demostró no ser costo-efectiva en este análisis <sup>(107)</sup>.

Finalmente, respecto a la **factibilidad**, un consenso de expertos en Italia determinó que uno de los factores más relevantes para la implementación de terapias dirigidas a *Enterobacteriales* resistentes es la conformación de un equipo multidisciplinario con roles asignados a cada actor clave <sup>(108)</sup>.

## Consideraciones adicionales del panel

Para emitir su juicio sobre los **efectos de la intervención**, el panel consideró relevante destacar que podría haber una ligera tendencia que favorecería el uso de ceftazidima/avibactam. Por otro lado, a pesar de que la población de interés de esta pregunta son personas sin bacteriemia, de todos modos, discutieron sobre la aplicabilidad de los resultados en el contexto clínico, donde es poco frecuente que tigeciclina se use como monoterapia en pacientes con sepsis.

Además de los desenlaces presentados, el panel discutió sobre los eventos adversos observados en su práctica clínica. Al respecto, comentaron que en algunos contextos donde se usan dosis altas de tigeciclina, los reportes de farmacovigilancia han identificado un aumento de reacciones adversas sugerentes de una relación dosis-dependiente.

Así, para el **balance de los efectos**, el panel consideró que, si bien se podría observar una tendencia a favor del uso de ceftazidima/avibactam, la magnitud de los efectos y la certeza de la evidencia no favorecen categóricamente esta opción.

Respecto a los **recursos requeridos**, para emitir su juicio el panel consideró que los recursos se atribuyen a los costos de los antimicrobianos (costos directos). De acuerdo a su experiencia clínica, el valor del tratamiento es más bajo para tigeciclina, incluso si se utilizara en dosis altas.

Por otro lado, mencionaron que el uso de tigeciclina no requiere medición de concentraciones plasmáticas ni ajuste de dosis por función renal. Una excepción sería si se usan dosis altas de tigeciclina, en cuyo caso aumentarían los costos asociados al ajuste de dosis.

Para emitir su juicio sobre la **costo-efectividad**, el panel consideró que el desenlace más relevante para la costo-efectividad fue la cura clínica, favoreciendo a la comparación.

En relación con la **equidad**, el panel argumentó que uno de los factores más relevante que podría afectar la equidad es el lugar de residencia debido a que la comparación (ceftazidima/avibactam) no es un medicamento que esté ampliamente difundido en los arsenales terapéuticos de todos los hospitales chilenos y además tiene un único proveedor, a diferencia de la intervención que está mayormente distribuida y se cuenta con distintos proveedores.

Por otro lado, discutieron que no existiría impacto en subgrupos de personas con mayor carga de enfermedad, como serían -por ejemplo- aquellas que necesitaran ajuste de dosis por función renal.

Para la **aceptabilidad**, en base a su experiencia clínica, los integrantes del panel determinaron que la intervención es probablemente aceptable para los médicos tratantes y los proveedores de salud debido a que:

es un medicamento ampliamente disponible, hay varios proveedores, generalmente se usa con otros fármacos, y su esquema de uso (cada 12 horas) es fácil de administrar. De todas maneras, mencionaron que han observado la aparición de eventos adversos, los que han sido leves y aceptables para los pacientes.

Por último, respecto a la **factibilidad**, el panel consideró que una de las principales barreras para el uso de tigeciclina proviene de la limitación en las pruebas de susceptibilidad *in vitro*, por lo que se utiliza generalmente de manera empírica. Es frecuente no informar la susceptibilidad *in vitro* a tigeciclina, y en el caso de hacerlo, los puntos de corte utilizados corresponden a valores iniciales de la Food and Drug Administration (FDA), no validados clínicamente para las dosis de uso actual [no existe un punto de corte recomendado por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI), por lo que podrían reportarse falsos resistentes.

### **Justificación de la recomendación y consideraciones de implementación**

El panel destacó que para informar esta recomendación se utilizó evidencia indirecta, por lo que, si se considera el uso de ceftazidima/avibactam en personas con infecciones de foco abdominal, debiese ser basado en el perfil de susceptibilidad *in vitro* y en un esquema combinado con metronidazol para la cobertura de anaerobios.

Para la **implementación** de esta recomendación, en base a su experiencia, el panel identificó que la disponibilidad de ceftazidima/avibactam podría significar una barrera que se debe considerar.

8. Desescalar terapia antimicrobiana en comparación con no desescalar en adultos hospitalizados con infección grave causada por bacilos Gram negativos.

**Recomendación**

El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología recomienda desescalar la terapia antimicrobiana en comparación con no desescalar en adultos hospitalizados con infección grave causada por bacilos Gram negativos (recomendación fuerte para la intervención; muy baja certeza de la evidencia).

## Resumen de evidencia

Se identificaron dos revisiones sistemáticas que incluyen cuatro estudios primarios que responden a la pregunta de interés. De ellos, uno es un ensayo aleatorizado y tres son estudios observacionales. Adicionalmente se identificó un ensayo aleatorizado no incluido en las revisiones seleccionadas.

Para los **efectos de la intervención** se encontró que:

La evidencia es muy incierta sobre el efecto desescalar sobre el efecto en la mortalidad <sup>(35,109–112)</sup>, cura clínica <sup>(35)</sup>, estadía hospitalaria <sup>(35,110)</sup> y estadía en UCI <sup>(35,110)</sup>, basado en los datos reportados en ensayos clínicos aleatorizados.

*La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el [Anexo 2](#) y en formato interactivo en el siguiente enlace. <https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac5159e3089d04da8dab97>*

Respecto a los factores contextuales, no se encontró evidencia directa que evalúe los criterios de **importancia relativa de los desenlaces, recursos requeridos, costo-efectividad, equidad, ni aceptabilidad**. Sin embargo, a continuación, se describen los hallazgos informados por evidencia indirecta.

Para los **recursos requeridos**, un estudio realizado en China evaluó la implementación de una política de restricción de antimicrobianos en el contexto de un programa de optimización del uso de antimicrobianos, donde el costo mensual total de los medicamentos bajó 46,9% de US\$ 30.146 en 2011, a US\$ 16.021 en 2013 <sup>(113)</sup>.

Un estudio retrospectivo realizado en Japón evaluó desescalar antimicrobianos en bacteriemia causada por patógenos sensibles. La mediana de costo total de la terapia antimicrobiana al desescalar fue de US\$ 50 adicionales <sup>(114)</sup>.

Otro estudio realizado en Japón evaluó desescalar la terapia antimicrobiana en bacteriemias causadas por BGN difíciles de tratar. La mediana (IQR) del costo de tratamiento fue en yen japonés (JPY) de 26.000 (15.000-45.000) luego de desescalar, comparado con JPY 51.000 (19.000-75.000) en la terapia convencional, lo que es aproximadamente € 260 (150-450) versus € 510 (190-750), respectivamente <sup>(115)</sup>.

Finalmente, un estudio realizado en China evaluó desescalar la terapia antimicrobiana en adultos con bacteriemia monomicrobiana por *E. coli*, *Klebsiella* spp. o *P mirabilis* comunitarias. Observaron menores costos en los antimicrobianos luego de desescalar, en comparación con no desescalar, siendo US\$212,1 versus US\$395,6, respectivamente <sup>(110)</sup>.

Respecto a la **aceptabilidad**, un estudio realizado en India evaluó las percepciones de médicos respecto de la resistencia antimicrobiana y sus patrones de prescripción antimicrobiana. Este estudio indica que 43% de los médicos intensivistas preferirían desescalar desde carbapenémicos siempre, según el perfil de susceptibilidad *in vitro* <sup>(116)</sup>.

Otro estudio evaluó el uso de desescalar la terapia antimicrobiana en NAVM, mostrando una adherencia al protocolo de desescalar a las 96 horas de 78% para imipenem, 77,2% para tobramicina, y de 59% para levofloxacino <sup>(117)</sup>.

Para la **factibilidad**, se identificaron dos estudios. Un estudio evaluó factores asociados a desescalar en pacientes con IAAS intraabdominales, donde se indica que se desescaló en 53% de los casos, con menores proporciones de no fermentadores en este grupo <sup>(118)</sup>. Otro estudio evaluó la factibilidad de desescalar en pacientes con infecciones por *Enterobacterales* productores de BLEE. Los resultados mostraron que solo se logró desescalar en 34% de los casos <sup>(119)</sup>.

### **Consideraciones adicionales del panel**

En relación a los **efectos deseados**, el panel destacó que, dado que en la evidencia presentada no existe un efecto de desescalar en la mortalidad, podría existir un beneficio en la cura clínica y posiblemente una disminución en el uso de días cama, sumado a su experiencia, consideraron que la intervención no daña al

paciente y además se aboga por una intervención con efectos deseados ecológicos derivados del uso apropiado de antimicrobianos.

Al discutir sobre los **efectos no deseados**, el panel comentó que, basado en su experiencia, los eventos adversos dependen de las alternativas terapéuticas que se indiquen en el tratamiento de los pacientes con infecciones graves causadas por BGN. En general, destacan que al desescalar se prescriben antimicrobianos con un mejor perfil de seguridad, lo que se traduciría en menos eventos adversos para los pacientes.

Así, respecto al **balance de los efectos**, el panel determinó que, a pesar del tamaño de los efectos y la certeza de la evidencia presentada, el balance de los efectos probablemente favorece desescalar la terapia antimicrobiana, debido a que la intervención es segura para los pacientes y favorece el uso racional de antimicrobianos.

Respecto a los **recursos requeridos**, a partir de su experiencia el panel consideró que desescalar la terapia antimicrobiana podría generar un ahorro moderado. Los integrantes del panel destacaron que los recursos totales son variables y diferentes de la evidencia presentada, dependiendo de la gravedad de los pacientes.

Se identificaron como costos directos de la intervención: los antimicrobianos propiamente tal (variando si se utiliza el fármaco original o no) y recursos asociados a la administración de los medicamentos. Por otro lado, los costos indirectos mencionados fueron: el ahorro que podría significar en el uso alternativo de las camas, hospitalización domiciliaria si se desescala a terapia oral, entre otros.

Para el balance de **costo-efectividad**, en base a su experiencia, el panel consideró que la costo-efectividad favorece a desescalar, principalmente debido al ahorro que implica esta intervención y que la evidencia no ha demostrado que la intervención dañe a los pacientes.

Adicionalmente, en base a su experiencia, el panel concluyó que probablemente no exista impacto en la **equidad** en salud con esta intervención, pero sí podrían existir fuentes de inequidad asociadas a la disponibilidad del diagnóstico microbiológico para desescalar.

Respecto a la **aceptabilidad**, en base a su experiencia, el panel concluyó que desescalar probablemente sí es aceptable para los actores clave involucrados (principalmente, médicos tratantes). De todas maneras, el panel consideró que la aceptabilidad depende de las preferencias y directrices instauradas dentro del equipo clínico que trata pacientes hospitalizados por infecciones graves.

Finalmente, en relación con la **factibilidad**, en base a su experiencia el panel considera que esta intervención es factible de implementar. En la discusión, identificaron factores clave de implementación para desescalar la terapia antimicrobiana tales como: la necesidad de un equipo multidisciplinario, que la información microbiológica entregada desde del laboratorio sea oportuna y que ésta sea interpretada correctamente por los médicos tratantes con el apoyo del equipo del PROA de cada establecimiento. En la misma línea, destacaron que la coordinación y consolidación del equipo es clave.

### **Justificación de la recomendación y consideraciones de implementación**

El panel destacó que, en base al balance riesgo-beneficio y su experiencia clínica, esta intervención es segura para el paciente en todos aquellos contextos en que exista un adecuado respaldo clínico y microbiológico (disponibilidad de laboratorio y equipo clínico). Además, recalcaron la importancia de las orientaciones técnicas para cada caso.

Para la **implementación** de esta intervención, el panel destacó que esta intervención se enmarca dentro de los programas de uso racional de antimicrobianos. En ese sentido, existe capacidad instalada y en formación en los equipos de los distintos hospitales del país. Por otro lado, identificaron que para implementar la intervención es crítica la disponibilidad de laboratorios de microbiología para la identificación de BGN y perfiles de susceptibilidad *in vitro*, así como oportunidad en la toma de cultivos y lectura de dichos exámenes de laboratorio.

Finalmente, indicaron como **prioridades de investigación**, que se requieren más estudios sobre los costos directos e indirectos, así como la costo-efectividad de esta intervención, que sean aplicables a la realidad local.

9. Uso de ceftazidima/avibactam más aztreonam en comparación con otras terapias en adultos hospitalizados por sepsis causada por bacilos Gram negativos productores de metalo  $\beta$ - lactamasas.

**Recomendación**

El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología sugiere el uso de ceftazidima/avibactam más aztreonam en comparación con otras terapias en adultos hospitalizados con sepsis causada por bacilos Gram negativos productores de metalo  $\beta$ -lactamasas (recomendación condicional a favor de la intervención; muy baja certeza de la evidencia).

## Resumen de evidencia

Se identificó una revisión sistemática que incluye dos estudios primarios que responden a la pregunta de interés. Estos corresponden a estudios observacionales. Adicionalmente se identificó un estudio observacional no incluido en la revisión seleccionada.

Para los **efectos deseados** se encontró que:

- *Para ceftazidima/avibactam más aztreonam versus otras terapias:*

La evidencia es muy incierta acerca del efecto de usar ceftazidima/avibactam más aztreonam en la mortalidad (<sup>120,121</sup>), en la ventilación mecánica (<sup>120</sup>) y en la duración de la terapia (<sup>120</sup>), de acuerdo con los datos reportados en estudios observacionales.

- *Para ceftazidima/avibactam más aztreonam versus cefiderocol:*

De acuerdo con los datos reportados en un estudio observacional, la evidencia es muy incierta acerca del efecto de usar ceftazidima/avibactam más aztreonam en la mortalidad y en la duración de la terapia (<sup>122</sup>).

Para los **efectos no deseados** se encontró que:

- *Para ceftazidima/avibactam más aztreonam versus otras terapias:*

De acuerdo con los datos reportados en un estudio observacional, la evidencia es muy incierta acerca del efecto de usar ceftazidima/avibactam más aztreonam en la falla clínica y en los eventos adversos (<sup>120</sup>).

- *Para ceftazidima/avibactam más aztreonam versus cefiderocol:*

De acuerdo con los datos reportados en un estudio observacional, la evidencia es muy incierta acerca del efecto de usar ceftazidima/avibactam más aztreonam en la falla clínica y en los eventos adversos <sup>(122)</sup>.

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el [Anexo 2](#) y en formato interactivo en el siguiente enlace. <https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac516fe3089d04cd692bcb>

Respecto a los factores contextuales, no se encontró evidencia que evalúe los criterios de **importancia relativa de los desenlaces, recursos requeridos, costo-efectividad, equidad, aceptabilidad, ni factibilidad**.

### **Consideraciones adicionales del panel**

Al discutir sobre los **efectos deseados** de la intervención, el panel discutió sobre la aplicabilidad de los resultados de los estudios incluidos. Particularmente recalcaron que: los estudios analizados agruparon dos tipos de metalo  $\beta$ -lactamasas (NDM-*New Delhi metallo-beta-lactamase* y VIM-*Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase*), y que el perfil epidemiológico de aquellos estudios realizados en Europa probablemente difiere del contexto local.

Respecto al desenlace “duración de la terapia”, comentaron que este no necesariamente depende de la efectividad de la terapia, sino de otros factores del paciente, y además consideraron que la diferencia presentada en la tabla de resumen de hallazgos no es clínicamente relevante.

Para los **efectos no deseados**, el panel emitió su juicio considerando la evidencia presentada y su experiencia clínica. Adicionalmente, para la comparación con cefiderocol, el panel proveyó información adicional de autoridades regulatorias <sup>(123)</sup> y evidencia del ensayo CREDIBLE <sup>(124)</sup>. Se reporta que, en personas con infecciones graves causadas por BGN resistentes a carbapenémicos tratadas con cefiderocol en comparación con la mejor terapia disponible, existiría mayor mortalidad, así como alteración de las pruebas hepáticas, entre otros eventos adversos.

Respecto a los **recursos requeridos**, el panel, basado en su experiencia clínica, consideró que los costos directos solo provienen del costo del medicamento. Al respecto, tanto ceftazidima/avibactam como aztreonam tienen un costo más elevado que las terapias convencionales. Cefiderocol (discutido como una de las comparaciones en la evidencia de los efectos) no se encuentra actualmente disponible en Chile. Por otro lado, en este caso, no habría costos asociados a la vía de administración ni monitoreo.

Para emitir su juicio sobre el balance de **costo efectividad**, el panel se basó en la evidencia presentada para los efectos deseables e indeseables y su experiencia respecto a los costos de los medicamentos y los menores eventos adversos que han observado en comparación con otras terapias.

Con relación a la **equidad**, el panel discutió que uno de los factores que podría afectarla sería la oportunidad de acceso según el lugar de residencia debido a que ceftazidima/avibactam no es un medicamento que esté ampliamente difundido en los arsenales terapéuticos de los hospitales chilenos y, además, cuenta con un único proveedor.

Para la **aceptabilidad**, en base a su experiencia, el panel determinó que la intervención es probablemente aceptable para los médicos tratantes, particularmente debido a que se han observado menos eventos adversos en comparación con otras terapias.

Adicionalmente, respecto a la **factibilidad**, el panel discutió que las principales barreras para la implementación son la disponibilidad e incertidumbre en la susceptibilidad *in vitro* debido a limitaciones en las pruebas de laboratorio. Por un lado, los puntos de corte existen solo para determinar la resistencia, pero no hay puntos de corte para "no sensibles" a ceftazidima/avibactam, ni tampoco están claros para la combinación ceftazidima/avibactam más aztreonam. Por otro lado, el uso de pruebas de sinergia no está estandarizado.

Sin embargo, existen facilitadores para la implementación, principalmente dados por su costo efectividad.

### **Justificación de la recomendación y consideraciones de implementación**

Para la **implementación** de esta recomendación, en base a su experiencia, el panel destacó considerar el uso de antimicrobianos en combinación cuando existen escenarios con más de una metalo  $\beta$ -lactamasa presente, para lo cual relevaron la importancia del estudio microbiológico. Además, destacan las limitaciones y el grado de incertidumbre que existe en las pruebas de susceptibilidad *in vitro*, tanto para ceftazidima/avibactam como para su combinación con aztreonam.

Adicionalmente, se debe considerar el **monitoreo y evaluación** de esta recomendación. Al respecto, el panel destacó que la evidencia de los efectos que sustenta esta recomendación puede cambiar a futuro por cambios en los puntos de corte de las pruebas de susceptibilidad *in vitro* (CLSI 2024). Por otro lado, el escenario epidemiológico también puede variar en el tiempo, según la prevalencia de NDM y VIM.

Por último, respecto a las **prioridades de investigación**, los integrantes del panel remarcaron que los estudios incluidos tenían varias limitaciones respecto a la calidad e implementación de los estudios microbiológicos e informan resultados agrupados para distintos tipos de enzimas (NDM y VIM). Por lo tanto, sugirieron que futuros estudios mejoren la descripción de mecanismos de resistencia (enzimas presentes) y la caracterización de las pruebas microbiológicas utilizadas para los grupos comparados (tipo de enzima, perfil de susceptibilidad *in vitro* y pruebas de sinergia).

10. Optimización de dosificación mediante infusiones continuas/extendidas de  $\beta$ -lactámicos en comparación con no realizarla en adultos con infecciones graves causadas por bacilos Gram negativos.

**Recomendación**

El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología sugiere optimizar la dosificación de  $\beta$ -lactámicos mediante infusiones continuas/extendidas en comparación con no realizarlas en adultos con infecciones graves causadas por bacilos Gram negativos (recomendación condicional a favor de la intervención; muy baja certeza de la evidencia).

## Resumen de evidencia

Se identificaron tres revisiones sistemáticas que incluyen 17 estudios primarios que responden a la pregunta de interés. Todos corresponden a ensayos aleatorizados. Adicionalmente se identificó un ensayo aleatorizado no incluido en las revisiones sistemáticas.

Para los **efectos deseados** se encontró que:

- El uso de infusiones continuas/extendidas de  $\beta$ -lactámicos podría reducir la mortalidad (<sup>125-137</sup>) y aumentar ligeramente el éxito clínico (<sup>125,127-132,134-137,138-141</sup>).
- El uso de infusiones continuas/extendidas de  $\beta$ -lactámicos probablemente reduce la duración de la ventilación mecánica (<sup>125,131</sup>), aunque podría aumentar ligeramente la estadía hospitalaria (<sup>131</sup>) y resultar en poca o ninguna diferencia en la estadía en UCI (<sup>131,133,135,136,141</sup>).
- La evidencia es muy incierta acerca del uso de infusiones continuas/extendidas en la duración de la terapia antimicrobiana (<sup>125,129,131,135,140,141</sup>) y en la erradicación microbiológica (<sup>127,129,131,138</sup>).

-

Para los **efectos no deseados** se encontró que:

- El uso de infusiones continuas/extendidas de  $\beta$ -lactámicos probablemente resulta en poca o ninguna diferencia tanto en los eventos adversos serios (<sup>135,136</sup>) como en cualquier evento adverso (<sup>127,135,136</sup>).

*La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el [Anexo 2](#) y en formato interactivo en el siguiente [enlace](https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac5186e3089d04da8dab98).*

Respecto a los factores contextuales, no se encontró evidencia directa que evalúe los criterios de **importancia relativa de los desenlaces, recursos requeridos, costo-efectividad, equidad, aceptabilidad, ni factibilidad**. Sin embargo, a continuación, se describen los hallazgos informados por evidencia indirecta.

Para los **recursos requeridos**, un estudio realizado en E.U.A. evaluó los costos asociados al tratamiento con cefepime en infecciones por *P. aeruginosa*, donde los costos hospitalarios medianos fueron USD 23.183, siendo menores en el grupo que recibió infusiones continuas (USD 51.231 vs USD 28.048). La media de costos relacionados a la infección fue similar entre ambos grupos (USD 15.322 vs USD 13.736) <sup>(142)</sup>.

Otro estudio, realizado en Egipto, evaluó el uso de piperacilina/tazobactam en pacientes críticos. Entre las fuentes de costos identificadas se encuentran insumos, preparación, administración, costo de estadía hospitalaria, adquisición de antimicrobianos y tiempo de enfermería. Los costos totales medios fueron menores para infusiones extendidas en comparación con infusiones intermitentes USD 352,40; DE: 187,59 vs USD 424,93, DE: 368,13) <sup>(125)</sup>.

Un estudio realizado en E.U.A. que utilizó modelos de PK/PD para modificar los esquemas de tratamiento antimicrobiano reveló que el uso de infusiones continuas de piperacilina/tazobactam permitió disminuir la

dosis total diaria, lo que representó ahorros potenciales de entre USD 68.750 y USD 137.500 en costos directos al año. El ahorro potencial proyectado en el caso de meropenem fue superior a USD 40.000 al año <sup>(143)</sup>.

Otro estudio, realizado en China, evaluó los costos asociados al tratamiento con piperacilina/tazobactam en pacientes con neumonía nosocomial, el costo de los antimicrobianos fue significativamente menor en el grupo de infusiones extendidas (media: CN¥4330,38; DE:1087,24) en comparación con el grupo que recibió infusiones intermitentes (media: CN ¥ 5506,15; DE:1361,73) <sup>(139)</sup>.

Finalmente, un estudio realizado en E.U.A., que hizo un análisis farmacoeconómico del uso de infusiones continuas de piperacilina/tazobactam, determinó que los costos de nivel 1 (costo de adquisición de los fármacos) y nivel 2 (insumos, preparación, administración, tratamiento de eventos adversos, fármacos concomitantes y gastos asociados a la falla del tratamiento) fueron menores en el grupo de infusiones continuas, pero solo fueron estadísticamente significativas en el nivel 2 (media: USD 399,38; DE: 407,22 vs media: USD 523,49; DE: 526,85) <sup>(144)</sup>.

Con respecto a la **costo-efectividad**, un estudio realizado en Egipto evaluó el uso de piperacilina/tazobactam en pacientes críticos, identificando fuentes de costos como insumos, preparación, administración, costo de estadía hospitalaria, adquisición de antimicrobianos y tiempo de enfermería. La razón de costo-efectividad favoreció las infusiones continuas (USD 1.835,41 vs USD 1.914,09) <sup>(125)</sup>.

## Consideraciones adicionales del panel

Respecto al **balance de los efectos**, el panel consideró que los efectos sobre la mortalidad, éxito clínico y duración de la ventilación mecánica fueron los más relevantes para emitir su juicio. Adicionalmente, discutieron que los estudios incluidos consideraron en su mayoría infusiones continuas, mientras que los carbapenémicos y piperacilina/tazobactam fueron los  $\beta$ -lactámicos más representados en el conjunto de evidencia.

Al discutir los **recursos requeridos** para el uso de infusiones continuas/extendidas, el panel consideró que, en general, la magnitud de los recursos requeridos es pequeña o incluso podría significar ahorros, tal como se presenta en la evidencia identificada. Sin embargo, en base a su experiencia, discutieron que podría existir variabilidad de estos recursos, ya que la elección y posibilidad de implementar infusiones continuas depende de la disponibilidad de información técnica sobre la estabilidad del antimicrobiano utilizado (por ejemplo, en la práctica clínica hay  $\beta$ -lactámicos que no tienen estabilidad asegurada).

Los costos directos identificados fueron: costos del antimicrobiano propiamente tal (que podrían ser mayores en algunos antimicrobianos, por ejemplo, meropenem o  $\beta$ -lactámicos nuevos) y los costos asociados a la toma de concentraciones plasmáticas cuando sea necesario. Los costos indirectos discutidos fueron: las horas-persona para el equipo clínico (por ejemplo, enfermería, especialistas en farmacia clínica) y el entrenamiento o capacitación.

En relación con la **aceptabilidad**, debido a que es una intervención que se realiza actualmente, en base a su experiencia el panel identificó que probablemente es aceptable para los actores clave; no obstante, existen factores de implementación (factibilidad) que determinan la aceptabilidad, por ejemplo: información de estabilidad disponible para realizar infusiones continuas/extendidas.

En relación con esto, en base a su experiencia, el panel identificó varios factores que pueden afectar la **factibilidad** de implementar infusiones continuas/extendidas de  $\beta$ -lactámicos. Por un lado, algunas barreras tienen que ver con la disponibilidad de la información técnica de estabilidad que proviene del fabricante y el acceso a antimicrobianos con estabilidad prolongada, ya que no todos los  $\beta$ -lactámicos cuentan con estabilidad asegurada.

Por otro lado, hay factores que favorecen la implementación, como contar con la capacidad instalada en los centros asistenciales. Especialmente destacaron que contar con un(a) especialista en farmacia clínica, protocolos del equipo de enfermería, y una adecuada capacitación y coordinación del equipo completo facilita el uso de infusiones continuas/extendidas. Además, existen condiciones regulatorias que apoyan la implementación (ver Res ex. 437, 2015, disponible en <http://www.leychile.cl/N?i=1076434&f=2015-04-17&p=>) referente a que el arsenal terapéutico básico debería contar con condiciones mínimas de calidad, entre ellas la estabilidad, lo que también aplica para la adjudicación o licitación de medicamentos nuevos o que se hayan actualizado.

Considerando lo anterior, los integrantes del panel acordaron que probablemente es factible implementar la intervención.

### **Justificación de la recomendación y consideraciones de implementación**

Para la **implementación** de esta recomendación, en base a su experiencia, el panel consideró que los dos factores más importantes que deberían tomar en cuenta son: *acreditar* las condiciones de estabilidad en uso, y *contar* con un equipo capacitado.

Por un lado, creen que es relevante contar con la declaración de estabilidad de los fabricantes por parte de la autoridad regulatoria, que debería estar disponible cuando se adquiere un nuevo medicamento o cuando se cambia de proveedor. Contar con esta información facilitaría la implementación de esta recomendación y también favorecería a otros fármacos que se utilizan con infusiones continuas de manera rutinaria.

Por otro lado, respecto al equipo necesario para implementar la intervención, el panel destacó la relevancia de contar con químico-farmacéuticos especialistas en farmacia clínica, además de capacitación y protocolos locales sobre la administración de infusiones. Esto facilitaría la coordinación del equipo completo.

Además, respecto al **monitoreo y evaluación** de esta recomendación, en base a su experiencia, el panel consideró que, ya que uno de los nodos críticos para la implementación son la gestión y disponibilidad de la información técnica, se debería monitorizar que exista esta información de estabilidad y que los equipos estén capacitados.

11. Optimización de dosificación mediante monitorización de concentración plasmática de aminoglucósidos y  $\beta$ -lactámicos en comparación con no realizarla en adultos con infecciones graves causadas por bacilos Gram negativos.

#### **Recomendación**

El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología sugiere monitorizar la concentración plasmática de aminoglucósidos y  $\beta$ -lactámicos en comparación con no realizarla en adultos con infecciones graves causadas por bacilos Gram negativos (recomendación condicional para la intervención; muy baja certeza de la evidencia).

#### **Resumen de evidencia**

Se identificó una revisión sistemática que incluye cuatro estudios primarios que responden a la pregunta de interés. Todos corresponden a ensayos aleatorizados. No se identificaron estudios primarios no incluidos en la revisión sistemática seleccionada.

Para los **efectos deseados** se encontró que:

- La monitorización de concentración plasmática de aminoglucósidos y  $\beta$ -lactámicos podría resultar en una pequeña reducción en los días de estadía en UCI (145,146).
- La evidencia es muy incierta el efecto de la monitorización de concentración plasmática de aminoglucósidos y  $\beta$ -lactámicos en la mortalidad (145-147), éxito clínico (146,147), días de estadía hospitalaria (145,146), duración de la terapia (146) y alcance de dosis objetivo (145,147,148).

Para los **efectos no deseados** se encontró que:

- La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la monitorización de concentración plasmática de aminoglucósidos y  $\beta$ -lactámicos en los eventos adversos serios (146).

*La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el [Anexo 2](#) y en formato interactivo en el siguiente [enlace](https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac51abe3089d04cd692bcc).*

Respecto a los factores contextuales, no se encontró evidencia directa que evalúe los criterios de **importancia relativa de los desenlaces, recursos requeridos, costo-efectividad, equidad, aceptabilidad, ni factibilidad**. Sin embargo, a continuación, se describen los hallazgos informados por evidencia indirecta.

Para los **recursos requeridos**, un estudio realizado en Países Bajos evaluó la costo-efectividad de un sistema de monitoreo terapéutico activo de aminoglucósidos en comparación un grupo de monitoreo no guiado,

donde el costo total fue de USD 8.431 (DE: 8.860) en el grupo de monitoreo activo y de USD 6.562 (DE: 4.633) en el grupo control <sup>(149)</sup>.

Otro estudio realizado en E.U.A. comparó el costo de un servicio de farmacocinética clínica en comparación con no utilizarlo en el tratamiento de infecciones causadas por BGN con aminoglucósidos, identificando que el costo neto directo asociado a seguir las recomendaciones del servicio de farmacocinética fue de USD 7.102,56 (DE: 8.898,19), y el no seguir las recomendaciones del servicio de farmacocinética fue de USD 19.629,95 (DE: 28.051,9) <sup>(150)</sup>.

Respecto a la **costo-efectividad**, un estudio realizado en Países Bajos evaluó la costo-efectividad de un sistema de monitoreo terapéutico activo de aminoglucósidos en comparación con un grupo de monitoreo no guiado. En el subgrupo de pacientes ingresados con sospecha de infección o infección confirmada por BGN, el monitoreo activo redujo la estadía hospitalaria y costos asociados <sup>(149)</sup>.

Otro estudio realizado en E.U.A. comparó el costo de un servicio de farmacocinética clínica en comparación con no utilizarlo en el tratamiento de infecciones causadas por BGN con aminoglucósidos. El ahorro neto asociado al uso de la monitorización podría alcanzar los USD 1.873 por seis días en una habitación, USD 2.905 en UCI, y USD 3.769 en UCI con una enfermera individual <sup>(150)</sup>.

Para la **aceptabilidad**, un estudio realizado en Australia evaluó si la disponibilidad de monitoreo terapéutico, recomendaciones computarizadas y servicios de soporte para la toma de decisiones mejora el cumplimiento de las guías de prescripción de gentamicina. Luego de la implementación del programa solo en 44,1% de los casos se implementó monitoreo terapéutico (151).

### **Consideraciones adicionales del panel**

En la discusión sobre el **balance de los efectos**, el panel comentó que los principales desenlaces tomados en cuenta para emitir su juicio fueron el alcance de dosis objetivo, mortalidad y estadía en UCI. En base a su experiencia, el panel además consideró como efecto deseado una posible disminución de eventos adversos por uso de aminoglucósidos con la monitorización de su concentración plasmática.

Para los **recursos requeridos**, en primer lugar, el panel comentó que la evidencia presentada probablemente difiere de la realidad local. Esto, principalmente porque las técnicas de monitorización de dosis han cambiado con el tiempo, siendo ahora más asequibles por ser automatizadas. Secundariamente, existirían diferencias en el acceso a la monitorización de  $\beta$ -lactámicos, ya que las técnicas implementadas no son automatizadas aún.

En base a su experiencia, el panel consideró que los ítems de costo directo serían el precio de los medicamentos, los insumos que requiere la técnica en sí misma, y los recursos humanos asociados (requiere toma de muestra por enfermería, horas de farmacia clínica para la interpretación, entre otros). Los costos indirectos se relacionan con la capacitación del equipo.

Adicionalmente, los participantes del panel discutieron que implementar la monitorización de concentración plasmática de fármacos en cada establecimiento tiene costos considerablemente menores que tercerizar la intervención (es decir, derivar a otro centro asistencial o laboratorio). Estos costos serían dependientes del volumen de muestras a analizar.

En base a su experiencia, el panel destacó que el balance **costo-efectividad** probablemente favorece a la monitorización de concentración plasmática, siendo este balance aún más favorable al usar aminoglucósidos en personas con falla renal y pacientes pediátricos.

Respecto a la **equidad**, basado en su experiencia, el panel consideró que con la monitorización de concentración plasmática de fármacos probablemente aumente la equidad en salud, debido a que permite manejar a los pacientes con un mismo estándar de cuidado, lo que sería más relevante en poblaciones pediátricas, pacientes críticos, pacientes con insuficiencia renal, entre otros, que reciben aminoglucósidos y en personas de distintas ubicaciones geográficas.

Finalmente, para la **factibilidad** de la intervención, en base a su experiencia, el panel mencionó que uno de los principales facilitadores para implementar la intervención es que la monitorización de concentración plasmática ya está incluido en canastas GES de diversas patologías, y se utiliza no solo en antimicrobianos, sino también para otros fármacos. Esto probablemente lo vuelve factible de implementar en Chile.

### **Justificación de la recomendación y consideraciones de implementación**

En base a su experiencia, el panel consideró que esta intervención cobra mayor relevancia en el caso de no lograr una adecuada respuesta clínica.

Además, los expertos señalaron que, en algunos **subgrupos**, se esperarían beneficios netos más favorables (entre ellos, aminoglucósidos en niños y en personas con falla renal).

Para la **implementación** de esta recomendación, en base a su experiencia, el panel destacó que se debe capacitar a los equipos que implementan monitorización de concentración plasmática, así como el desarrollo de protocolos locales y considerar redes regionales de derivación.

## Recomendaciones para pacientes pediátricos

1. Uso de monoterapia en comparación con terapia combinada en pacientes pediátricos con infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

### Recomendación

El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología sugiere usar monoterapia en comparación con terapia combinada en pacientes pediátricos con infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (Recomendación condicional a favor de la intervención; muy baja certeza de la evidencia).

## Resumen de evidencia

No se identificaron revisiones sistemáticas que respondan directamente a la pregunta de interés. Sin embargo, se identificaron seis revisiones sistemáticas que incluyen 21 estudios primarios que responden de manera indirecta a la pregunta de interés. Trece de ellos corresponden a ensayos aleatorizados y ocho son estudios observacionales. Adicionalmente se identificó un ensayo aleatorizado no incluido en las revisiones sistemáticas seleccionadas.

Para los **efectos deseados** se encontró que:

- La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la monoterapia en la mortalidad (<sup>152-1560</sup>), el éxito clínico (<sup>152,153,158,161,162</sup>) y la erradicación microbiológica (<sup>152,153,162</sup>).

Para los **efectos no deseados** se encontró que:

- La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la monoterapia en la falla clínica (<sup>155-165</sup>), eventos adversos serios (<sup>152</sup>) y eventos adversos (<sup>152,153,156-160,163-165</sup>).

*La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el [Anexo 2](#) y en formato interactivo en el siguiente [enlace](https://isof.epistemonikos.org/#/finding/65a831c2e3089d04da8dabd7).*

Respecto a los factores contextuales, no se encontró evidencia directa que evalúe los criterios de **importancia relativa de los desenlaces, recursos requeridos, costo-efectividad, equidad, aceptabilidad, ni factibilidad**. Sin embargo, a continuación, se describen los hallazgos informados por evidencia indirecta.

Para los **recursos requeridos**, un estudio evaluó los costos asociados al tratamiento de sepsis por *P. aeruginosa* en Canadá, con un costo mediano de CAD 121.718 para la estadía hospitalaria y de CAD 29.697 para la estadía asociada a la infección, respectivamente. Adicionalmente identificaron que las infecciones de origen nosocomial tuvieron un costo más alto que otras IAAS <sup>(166)</sup>.

Otro estudio evaluó los costos del tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* multirresistente mediante antimicrobianos nuevos en comparación con antimicrobianos antiguos, donde el costo del tratamiento fue de USD 44, USD 260 y USD 941 con gentamicina, amikacina y colistin, respectivamente. En cuanto al tratamiento con antimicrobianos más recientes, este fue de USD 18.084 con ceftazidima/avibactam, USD 12.628 con ceftolozano/tazobactam, USD 18.480 con cefiderocol y de USD 17.976 con imipenem/relebactam <sup>(167)</sup>.

### **Consideraciones adicionales del panel**

Respecto a los **efectos deseados**, el panel destacó la variabilidad en los estudios incluidos, tanto en las poblaciones (distintos escenarios clínicos y diferentes microorganismos) como en los esquemas terapéuticos de

la terapia combinada. Por otro lado, destacaron la antigüedad de los estudios, siendo el más reciente del año 2019.

Adicional a la evidencia presentada, en base a su experiencia el panel consideró como **efectos no deseados** de la terapia combinada un mayor volumen de fármacos administrado a pacientes pequeños.

Al discutir sobre el **balance de los efectos**, el panel consideró que, en base a la evidencia presentada y su experiencia clínica, los efectos deseados y no deseados son triviales, lo que probablemente favorece al uso de monoterapia, considerando que se requeriría usar menor volumen de administración en pacientes pequeños, así como la posibilidad de presentar menos efectos adversos. Esto es especialmente relevante en subgrupos como pacientes prematuros o cardio-quirúrgicos. Además, mencionaron que la exposición a más antimicrobianos podría tener mayor riesgo de resistencia.

En relación con los **recursos requeridos**, el panel mencionó que la evidencia científica presentada difiere de su realidad local. En base a su experiencia, identificaron que los principales recursos se atribuyen al costo de los medicamentos y su administración. En ese sentido, para emitir su juicio, consideraron que los escenarios podrían ser variables, dependiendo del esquema antimicrobiano que se utilice. En general, se requieren costos moderados o incluso ahorro para usar monoterapia, pero podrían ser mayores en el caso de usar antimicrobianos nuevos (por ejemplo, ceftazidima/avibactam).

Adicionalmente, en base a su experiencia, el panel concluyó que el balance **costo- efectividad** probablemente favorece al uso de monoterapia. Los factores más importantes a considerar fueron los desenlaces de eficacia para los medicamentos nuevos que han demostrado ser útiles para estas infecciones, seguridad (principalmente, reacciones adversas a medicamentos cuando se utiliza una combinación de antimicrobianos) y el daño ecológico que supone el uso de terapia combinada.

Con respecto a la **equidad**, el panel concluyó que, en general, probablemente no exista un impacto en la equidad en salud al usar monoterapia. Sin embargo, discutieron que en el caso de utilizar antimicrobianos nuevos como monoterapia (por ejemplo, ceftazidima/avibactam), podría haber un impacto en la equidad debido a la oportunidad de acceso según el lugar de residencia, debido a que estos medicamentos no se encuentran ampliamente disponibles en los arsenales terapéuticos en nuestra realidad nacional y algunos cuentan con un único proveedor.

Para la **aceptabilidad**, basado en su experiencia, el panel consideró que el uso de monoterapia probablemente es aceptable para la mayoría de los actores clave. Sin embargo, en algunos contextos de pediatría (por ejemplo, en UCI), podría ser menos aceptable para equipos que suelen utilizar terapia combinada en forma dirigida.

Finalmente, sobre la **factibilidad**, el panel consideró que el uso de monoterapia luego de realizar las pruebas de susceptibilidad *in vitro* es factible de implementar. Por lo tanto, las opciones de monoterapia discutidas (por ejemplo, carbapenémicos, cefalosporinas, entre otros), se consideran siempre como terapia dirigida.

Por otro lado, se deben tomar en cuenta que existen barreras para la implementación de esta intervención, debido a limitantes en los estudios de susceptibilidad *in vitro* (principalmente en terapia combinada, según el antimicrobiano usado, puntos de corte para algunos de ellos como los aminoglucósidos), y su disponibilidad.

### **Justificación de la recomendación y consideraciones de implementación**

El panel determinó que el balance de los efectos deseables y no deseables favorece el uso de monoterapia en comparación con terapia combinada en esta población, **siempre y cuando se haya aislado el microorganismo y realizado las pruebas de susceptibilidad *in vitro***. Sin embargo, en casos cuyas pruebas de susceptibilidad *in vitro* y respuesta clínica lo justifiquen, se podría utilizar terapia combinada como terapia dirigida.

Para la **implementación** de esta recomendación, en base a su experiencia, el panel destacó la importancia del estudio microbiológico y las pruebas de susceptibilidad *in vitro*. Adicionalmente, comentaron que se debe considerar la epidemiología local.

2. Uso de piperacilina/tazobactam en comparación con otras terapias para niños hospitalizados con infecciones causadas por bacilos Gram negativos y bacteriemia.

**Recomendación**

El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología sugiere usar, tanto piperacilina/tazobactam como otras terapias, en niños hospitalizados con bacteriemia causadas por bacilos Gram negativos (recomendación condicional a favor de la intervención o la comparación; muy baja certeza de la evidencia).

**Observaciones adicionales**

Esta recomendación está condicionada por el riesgo de presentar infecciones por *Pseudomonas* o por otros bacilos Gram negativos productores de BLEE. En el primer caso sería aplicable el uso de piperacilina/tazobactam, para quienes hayan comenzado una terapia empírica con este fármaco y se encuentren clínicamente estables. En el segundo caso, no sería aplicable el uso de piperacilina/tazobactam

### **Resumen de evidencia**

No se identificaron revisiones sistemáticas que respondan directamente a la pregunta de interés. Sin embargo, se identificaron dos revisiones sistemáticas y un ensayo aleatorizado que responden de manera indirecta a la pregunta de interés.

Para los **efectos deseados** se encontró que:

- El uso de piperacilina/tazobactam podría resultar en poca o ninguna diferencia en la cura clínica (168).
- La evidencia es muy incierta sobre el uso de piperacilina/tazobactam en la estadía hospitalaria (168), mortalidad (169,170) y estadía en UCI (169).

Para los **efectos no deseados** se encontró que:

- El uso de piperacilina/tazobactam podría resultar en una ligera reducción en los eventos adversos (168).

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el [Anexo 2](#) y en formato interactivo en el siguiente [enlace](https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac51d1e3089d04ceba0e7d). <https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac51d1e3089d04ceba0e7d>

Respecto a los factores contextuales, no se encontró evidencia directa que evalúe los criterios de **importancia relativa de los desenlaces, recursos requeridos, costo-efectividad, equidad, aceptabilidad, ni factibilidad**. Sin embargo, a continuación, se describen los hallazgos informados por evidencia indirecta.

Para los **recursos requeridos**, una revisión narrativa que incluyó datos de seis estudios, analizó las diferencias de eficacia entre la administración en perfusión intermitente y la administración en perfusión continua/expandida de piperacilina/tazobactam. Uno de los estudios incluidos realizó un análisis económico, apreciándose diferencias significativas solo en los costos relacionados con el gasto derivado del uso del antimicrobiano (suministro, preparación y administración del fármaco, tratamiento de las reacciones adversas a medicamentos, necesidad de antibioterapia concomitante y gastos derivados del fracaso del tratamiento), mas no en el costo de adquisición del medicamento <sup>(171)</sup>.

En relación con la **equidad**, un estudio observacional caracterizó los patotipos de *E. coli* productora de BLEE en niños preescolares hospitalizados que residen en comunidades de bajo nivel socioeconómico en India. Se encontró *E. coli* en 191 de 633 casos (30,2%), siendo el grupo  $\leq 12$  meses el más afectado. Alrededor de 38% del total de 191 cultivos fueron productores de BLEE. La  $\beta$ -lactamasa más común fue la de tipo cefotaximasa-

CTX-M (blaCTX-M) en 86,1%. La resistencia de los cultivos con producción de BLEE se relacionó principalmente con: ampicilina (100%), ceftriaxona (98,1%), cefotaxima (92,4%), gentamicina (74,1%) y levofloxacin (73,2%), mientras que las mejores actividades antimicrobianas se observaron con piperacilina/tazobactam, amikacina, meropenem e imipenem (172).

Adicionalmente, un estudio observacional realizado en Dinamarca investigó los patrones de resistencia a los antimicrobianos de *E. coli*, obtenidos de urocultivos de individuos migrantes y no migrantes. No se observaron diferencias significativas entre pacientes migrantes y no migrantes para piperacilina/tazobactam (OR: 1,43; IC 95% 0,82 a 2,47). Sin embargo, al estratificar según el sexo, se observó una mayor prevalencia de resistencia a los antimicrobianos entre los hombres migrantes en comparación con los hombres no migrantes con 19,4% frente a 6,9% (P = 0,006) (173).

Respecto a la **aceptabilidad**, un estudio cuasi experimental realizado en Colombia estudió el impacto de un programa para el uso racional de antimicrobianos en una institución de tercer nivel de la ciudad de Medellín, donde se comparó el período pre y post intervención. La adherencia a las guías en el período post intervención fue de 82% (174).

### **Consideraciones adicionales del panel**

Para emitir su juicio sobre los **efectos deseados**, el panel consideró principalmente la comparación piperacilina/tazobactam versus carbapenémicos. Sobre esto, discutieron la aplicabilidad de la evidencia

presentada, identificando dos escenarios distintos que ven en la práctica clínica: si se sospecha de infección por una cepa productora de BLEE, o si se sospecha de infecciones por *P. aeruginosa*. En el primer caso, no se esperan beneficios de usar piperacilina/tazobactam, mientras que podría existir algún beneficio al usarlo cuando no se sospecha de un microorganismo productor de BLEE o ya se ha iniciado tratamiento con piperacilina/tazobactam y el paciente está estable. Esto dependería de la evidencia epidemiológica local. En el segundo caso, el uso de piperacilina/tazobactam podría ser una alternativa en *Pseudomonas* susceptibles *in vitro* según el foco y la estabilidad clínica del paciente.

En la discusión sobre el **balance de los efectos**, el panel determinó que no favorece a la intervención ni la comparación. Sin embargo, esto dependerá del escenario clínico/microbiológico presentado: en casos con sospecha de producción de BLEE, se favorecería la comparación, mientras que, si se sospecha de infecciones por *P. aeruginosa* y dependiendo de la epidemiología local, podría existir una pequeña ventaja con el uso de piperacilina/tazobactam como segunda línea de tratamiento.

Respecto a los **recursos requeridos**, en base a su experiencia, el panel identificó que el uso de piperacilina/tazobactam requeriría un costo mínimo o incluso ahorro, donde los costos directos (principalmente aquellos costos de los medicamentos) podrían tener una pequeña variación dependiendo de la forma de adquirirlos los servicios de salud (si es adquisición directa o no) o si se compara con carbapenémicos más costosos (como ertapenem o meropenem).

En base a su experiencia y lo discutido en el balance de los efectos, el balance **costo- efectividad** no favorece ni a piperacilina/tazobactam ni a otras terapias. Podría existir un pequeño beneficio favoreciendo la intervención cuando existan factores de riesgo de infecciones por *Pseudomonas* spp, donde esta sería una segunda línea de tratamiento.

Para emitir su juicio respecto al impacto en la **equidad**, el panel comentó que la evidencia presentada difiere sustancialmente de su realidad local, principalmente respecto al perfil epidemiológico. Sin embargo, desde su experiencia clínica concluyeron que probablemente no exista impacto en la equidad en salud.

### **Justificación de la recomendación y consideraciones de implementación**

El panel determinó que el balance de las consecuencias deseadas y no deseadas para el uso de piperacilina/tazobactam versus otras terapias es estrecho y depende de la presentación clínica y epidemiología local. Destacan que es relevante el rol de piperacilina/tazobactam en el marco de programas de optimización de antimicrobianos como segunda línea de tratamiento cuando se sospecha de *P. aeruginosa* o *Enterobacterales* no productores de BLEE; sin embargo, si se sospecha de infecciones por especies productoras de BLEE, el balance favorece al uso de otras terapias como carbapenémicos.

3. Uso de colistin en monoterapia en comparación con colistin en terapia combinada en pacientes pediátricos con infecciones causadas por bacilos Gram negativos multirresistentes.

**Recomendación**

El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología sugiere no usar colistin en monoterapia en comparación con colistin en terapia combinada en niños hospitalizados con infecciones causadas por bacilos Gram negativos resistentes

(recomendación condicional en contra de la intervención; muy baja certeza de la evidencia).

## Resumen de evidencia

No se identificaron revisiones sistemáticas que respondan directamente a la pregunta de interés. Sin embargo, se identificaron 15 revisiones sistemáticas que incluyen 34 estudios primarios que responden de manera indirecta a la pregunta de interés. Siete de ellos corresponden a ensayos aleatorizados y 27 son estudios observacionales. Adicionalmente se identificó un estudio observacional y un ensayo aleatorizado no incluidos en las revisiones seleccionadas.

Para los **efectos deseados** se encontró que:

- El uso de colistin en monoterapia puede aumentar la mortalidad (40-47) y reducir el éxito clínico (41-47). Sin embargo, puede resultar en poca o ninguna diferencia en la duración de la terapia (42,43), en los días de estadía hospitalaria (41-43) y en la erradicación microbiológica (40,42,43,46) basado en datos reportados por ensayos aleatorizados.
- Por otro lado, según lo reportado en estudios observacionales, la evidencia es muy incierta respecto al uso de colistin en monoterapia en la mortalidad (15,44,48-64), éxito clínico (44,49,50,54,56,57,63), duración de la ventilación mecánica (53,56), días de estadía hospitalaria (49,53,56,61), y erradicación microbiológica (49,50,54,56,63).

Para los **efectos no deseados** se encontró que:

- El uso de colistin en monoterapia puede resultar en poca o ninguna diferencia en la aparición de eventos adversos <sup>(40,42,43,45)</sup> y en la recaída microbiológica <sup>(43,45)</sup>, basado en los datos reportados por ensayos aleatorizados.
- Según lo informado por estudios observacionales, la evidencia es muy incierta acerca del uso de colistin en monoterapia en la aparición de eventos adversos <sup>(49,50,54,56,61)</sup> y en la recaída microbiológica <sup>(49)</sup>.

*La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el [Anexo 2](#) y en formato interactivo en el siguiente [link](#)*

<https://isof.epistemonikos.org/#/finding/66ba0b2fe3089d04b934e5ce>

Respecto a los factores contextuales, no se encontró evidencia directa que evalúe los criterios de **importancia relativa de los desenlaces, recursos requeridos, costo-efectividad, equidad, aceptabilidad, ni factibilidad**. Sin embargo, a continuación, se describen los hallazgos informados por evidencia indirecta.

Para los **recursos requeridos**, una revisión sistemática, que incluyó 14 estudios primarios, evaluó evidencia económica en infecciones por organismos resistentes.

- El impacto de infecciones causadas por *E. coli* productora de BLEE resultó en un costo 3,1 veces mayor (IC 95%, 1,3 a 7) comparado con infecciones por *E. coli* susceptible.
- El costo total adicional para hospitales osciló entre USD \$31.338 para SARM a CHF284.190 para *Enterobacteriales* productoras de BLEE.

- El costo por microorganismo causal también varió. Para bacteriemias por *Enterobacterales* resistentes a cefalosporinas de tercera generación, el costo adicional fue de € 3.200 hasta USD \$13.200 para *K. pneumoniae* resistente; sin embargo, estos últimos costos no fueron estadísticamente significativos comparados con infecciones causadas por microorganismos susceptibles.

- Dentro de las fuentes de costos identificados se encontraron: días cama, actividades del paciente, servicio de hospitalización, medicamentos, procedimientos, laboratorio, farmacia, tiempo del *staff*, cirugía, radiología y patología (17).

En relación con la **costo-efectividad**, un estudio evaluó la costo-efectividad del tratamiento basado en ceftazidima/avibactam comparado al tratamiento basado en colistin para pacientes con bacteriemia y neumonía causadas por *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos. En un horizonte de cinco años, la estrategia basada en colistin tuvo un costo de USD \$108.800, con una expectativa de vida promedio de 1,82 años y 1,26 años ajustados por calidad de vida (QALYs) por cada caso de CRE (65).

Otro estudio evaluó la costo-efectividad de  $\beta$ -lactámicos e inhibidores de  $\beta$ -lactamasa en comparación con colistin para el tratamiento de infecciones resistentes a carbapenémicos. El costo por día de colistin fue de USD \$7,2 y de USD \$100,8 por curso de terapia. El costo total del tratamiento fue de USD \$3.000, mientras que el costo asociado a la falla renal aguda fue de USD \$500, con un costo total de USD \$3.500 y 8,3 QALY (66).

Respecto a la **equidad**, un estudio observacional evaluó factores de riesgo asociados a la presencia de aislados de BGN resistentes a colistin. Entre los factores identificados en el análisis bivariado se identificó la edad y el uso previo de colistin como factores de riesgo; no obstante, en el análisis multivariado solo el uso previo de colistin se mantuvo significativo <sup>(67)</sup>.

Otro estudio observacional analizó factores asociados a la resolución bacteriológica luego del tratamiento con colistin en infecciones causadas por BGN multirresistentes, sin encontrar diferencias significativas en la edad y sexo entre los grupos de resolución y falla bacteriológica <sup>(68)</sup>.

Adicionalmente, un estudio observacional realizado en E.U.A., evaluó las características de aquellos pacientes con bacteriemia causada por BGN, con infecciones difíciles de tratar. En el análisis multivariado, se encontró que aquellos pacientes con IAAS y bacteriemia previa tenían un mayor riesgo de presentar infecciones difíciles de tratar (RR ajustado: 1,8; IC 95%:1,5 a 2,3). También se identificó una asociación en pacientes de zonas urbanas en comparación con pacientes de zonas rurales (RR ajustado: 2,5; IC 95%: 1,6 a 4,0) <sup>(69)</sup>.

### **Consideraciones adicionales del panel**

Al discutir sobre los **efectos deseados**, los integrantes del panel destacaron que existe variabilidad en los protocolos de terapia combinada en los estudios incluidos.

Por otro lado, para los **efectos no deseados** el panel discutió sobre la nefrotoxicidad asociada al uso de colistin, lo que se observa en ambos grupos en la evidencia presentada. A partir del mecanismo de acción, el panel mencionó que el riesgo de nefrotoxicidad aumentaría al usar tratamiento combinado con aminoglucósidos.

Respecto a los **recursos requeridos**, en base a su experiencia, el panel identificó que los ítems de costo se asocian principalmente a los medicamentos y la necesidad de monitorización.

Por su parte, en base a su experiencia, el panel concluyó que el balance **costo-efectividad** no favorece ni a la monoterapia de colistin ni a la terapia combinada. El desenlace más relevante para este juicio fue la nefrotoxicidad asociada al medicamento.

Respecto a la **aceptabilidad**, en base a su experiencia, el panel consideró que el uso de colistin en monoterapia probablemente no es aceptable para la mayoría de los médicos tratantes. Esto afecta, a su vez, en la **factibilidad**, donde el panel mencionó que una barrera en la implementación de esta intervención es la aceptabilidad por parte de los médicos tratantes, así como limitaciones en el testeado de colistin que está restringido y validado por dilución y elusión para el informe de susceptibilidad *in vitro* que no se encuentra disponible en todos los centros. Por otro lado, existen solo dos categorías interpretativas (resistente e intermedio), no existiendo la categoría sensible en el informe microbiológico. En el escenario de pacientes más complejos, con patrones de resistencia altos, el panel considera que no es factible utilizar colistin en monoterapia.

## **Justificación de la recomendación y consideraciones de implementación**

El panel destacó que, en base a la evidencia presentada y su experiencia clínica, el uso de colistin en monoterapia en niños y niñas es cada vez menor, aunque podría ser relevante en la terapia combinada de aquellos casos de infecciones causadas por BGN no fermentadores multirresistentes. Por otra parte, en pacientes pediátricos se deberían considerar alternativas de tratamiento con menor nefrotoxicidad (ceftazidima/avibactam u otro).

Para la **implementación** de esta recomendación, en base a su experiencia, el panel consideró que el uso de colistin en monoterapia es muy poco factible y aceptable por los médicos tratantes. Esta recomendación está dirigida a cualquier BGN resistente, donde es relevante el estudio de susceptibilidad *in vitro*.

Respecto al **monitoreo y evaluación** de esta recomendación, en base a su experiencia, el panel consideró que en el futuro podría cambiar el perfil epidemiológico de resistencia a este antimicrobiano, lo que podría impactar en la aplicabilidad de esta recomendación. Además, destacaron que existen limitantes en los estudios de susceptibilidad *in vitro*.

Por último, sobre las **prioridades de investigación**, los integrantes del panel consideraron que la investigación sobre los efectos del uso de colistin no es un tema prioritario respecto a otros antimicrobianos. De todas maneras, sugieren que los estudios reporten de mejor manera las comparaciones utilizadas y si la terapia combinada incluye otras vías de administración.

#### Declaración de buena práctica 1

El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología considera que la elección del esquema antimicrobiano de pacientes pediátricos con infecciones **no invasoras** causadas por bacilos Gram negativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación (productores de BLEE, AMP-C) debe realizarse en base al cuadro clínico y a la epidemiología local, y priorizar como tratamiento empírico el uso de amikacina, piperacilina/tazobactam, cotrimoxazol o cefepime, evitando el uso de carbapenémicos como primera línea de tratamiento empírico (declaración de buena práctica; no graduada).

#### Observaciones adicionales

En los casos donde exista respaldo clínico y microbiológico, se podrían usar carbapenémicos como terapia dirigida.

## Consideraciones para desarrollar esta declaración de buena práctica

El mensaje es necesario en relación con la práctica clínica actual, debido a que, para pacientes pediátricos con infecciones causadas por BGN resistentes a cefalosporinas de tercera generación, es prudente considerar alternativas a los carbapenémicos como terapia empírica en el marco de la racionalización de antimicrobianos.

Implementar esta declaración de buena práctica resulta en un gran beneficio neto después de considerar todos los desenlaces relevantes y las posibles consecuencias posteriores, ya que en base a la **evidencia indirecta** identificada y la experiencia del panel, con la elección de tratamiento empírico en base al cuadro clínico, se esperaría poca o ninguna diferencia en los principales desenlaces clínicos, mientras que se esperaría una gran disminución en la presión selectiva de bacterias resistentes a carbapenémicos.

En base a su experiencia, el panel consideró que:

- El problema es una **prioridad**.
- Probablemente no existen razones para sospechar variabilidad en los **valores** que le asignan las personas a los desenlaces principales.
- El uso de un tratamiento empírico adecuado según la presentación clínica podría requerir costos mínimos o incluso ahorro en los **recursos** requeridos.
- La **costo-efectividad** probablemente favorece el uso de alternativas a los carbapenémicos según el cuadro clínico, basado en los desenlaces clínicos y ecológicos esperados.

- Preferir otras alternativas terapéuticas frente al uso de carbapenémicos probablemente no tenga impacto en la **equidad** en salud.
- Para los actores es clave **aceptable** evitar el uso de carbapenémicos, priorizando otras alternativas terapéuticas.
- Es **factible** preferir el uso de otros antimicrobianos frente a carbapenémicos. Sin embargo, en algunos centros asistenciales podrían existir barreras culturales del equipo clínico (por ejemplo, en equipos que por protocolos locales o práctica habitual usen rutinariamente carbapenémicos).

### **Evidencia indirecta identificada**

Existe evidencia en otras poblaciones (recién nacidos con sepsis neonatal tardía <sup>(175,176)</sup> y en adultos con infecciones graves causadas por BGN productores de BLEE <sup>(6-15,19,20,22-31,33,34)</sup> que consideran alternativas a los carbapenémicos y sugieren que existiría poca o ninguna diferencia en los desenlaces clínicos. Se espera que no existan diferencias para la población pediátrica. Por otro lado, ya existe consenso en que el uso no justificado de carbapenémicos fomenta la aparición de bacterias resistentes que producen infecciones graves más difíciles de tratar.

*La conexión entre la evidencia indirecta y la declaración de buena práctica se ilustra en el modelo lógico disponible en el [Anexo 2](#).*

[file:///C:/Users/user\\_pediatria/Desktop/APR/2248-12502-1-SP%20in%20extenso%20\(3\)%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/user_pediatria/Desktop/APR/2248-12502-1-SP%20in%20extenso%20(3)%20(1).pdf)

## **Discusión**

Debido a su prevalencia, gran impacto clínico en morbilidad y mortalidad, patrones de resistencia natural y adquirida, sumado a la disponibilidad de antimicrobianos, tanto antiguos, algunos forzosamente rejuvenecidos, y nuevos para su tratamiento, el Comité Consultivo de Antimicrobianos de la SOCHINF, ampliado con otros profesionales idóneos: Infectólogos de Adultos y Pediátricos, Microbiólogos clínicos y Químico-Farmacéuticos clínicos, asociados a Epidemiólogos expertos en metodología avanzada GRADE, realizaron el esfuerzo de desarrollar estas guías de práctica clínica, basada en evidencia disponible para el tratamiento de infecciones por BGN.

Se plantearon preguntas que reflejaran las dudas e inquietudes más importantes y cuyas respuestas no se encontraran suficientemente aclaradas en otras guías internacionales, de entidades prestigiosas, especialmente si se aplicaran a nuestra realidad clínica-epidemiológica, de recursos y disponibilidad de antimicrobianos, ya que no siempre coinciden con la de los especialistas de países que han elaborado dichas guías.

Dividimos además las preguntas escogidas en dirigidas a adultos y pediátricas, reconociendo que el escaso material de estudios y especialmente ensayos clínicos disponibles en adultos, es aún más escaso en poblaciones pediátricas, obligando en ocasiones a extrapolar recomendaciones generadas para adultos, adaptándolas a una población de epidemiología, ambiente microbiológico, farmacológico y clínico diferente. De acuerdo con la metodología analítica aplicada GRADE, se utilizó el grado de evidencia disponible para responder nuestras preguntas, así como los recursos requeridos, costo-efectividad, equidad, aceptabilidad en la comunidad médica y su factibilidad en nuestro medio.

Para ello, aplicamos análisis de costos adaptados a nuestra realidad, tanto de recursos humanos como de Insumos, disponibilidad de laboratorio clínico y microbiológico y de fármacos.

Debemos reconocer que las evidencias obtenidas de ensayos clínicos comparativos, randomizados y doble ciego, con criterios de inclusión específicos, encontrados en nuestra investigación, fueron, en concordancia lo publicado con otras guías, muy escasos y nos generaron evidencias en varios casos, solo indirecta.

Incluimos además en nuestras recomendaciones, criterios asociados a los PROA, que como grupo creemos firmemente es el camino indicado para lograr el objetivo de mejorar nuestra morbimortalidad por patología infecciosa y a la vez, contener o retardar la aparición de resistencia antimicrobiana de los BGN. Esta guía pretende ser, además, un aporte de referencia con estos objetivos.

Finalmente, hacemos un llamado a la comunidad clínica, científica y farmacéutica a aportar trabajos clínicos de buena calidad, orientados a fundamentar de mejor forma, futuras recomendaciones de tratamiento de estas infecciones, para poder así optimizar el uso apropiado de estos recursos no renovables, como son los antimicrobianos.

### **Referencias bibliográficas**

1. <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.htm>  
[https://amrreview.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amrreview.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf) Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014.
2. Bonnet V, Dupont H, Glorion G, Aupée M, Kipnis E, Gérard J, et al Influence of bacterial resistance on mortality in intensive care units: a registry study from 2000 to 2013 (IICU Study). *J Hosp Infect.* 2019 Jul;102(3):317-324. doi: 10.1016/j.jhin.2019.01.011. Epub 2019 Jan 17.
3. Boletín de Resistencia antimicrobiana 2022 Vol 12, N 7. ISP. [https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/09/BoletinRAM\\_FINAL-1-1.pdf](https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/09/BoletinRAM_FINAL-1-1.pdf).

4. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* [Internet]. 2016 Feb 19;353:i2016. Available from: <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i2016>
  
5. Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, Parmelli E, Saz Parkinson Z, Solo K, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med*. 2023 Jun;28(3):189–96. doi: 10.1136/bmjebm-2022-111962.
  
6. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, Krause KM, Keepers TR, et al. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. *N Engl J Med*. 2019 Feb;380(8):729–40. doi: 10.1056/NEJMoa1801467.
  
7. Chaubey VP, Pitout JD, Dalton B, Ross T, Church DL, Gregson DB, et al. Clinical outcome of empiric antimicrobial therapy of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Res Notes* [Internet]. 2010 Apr;3:116. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/da526b436c4fbe0ddc4a82f37acec465d95a229c>
  
8. De Rosa F, Pagani N, Fossati L, Raviolo S, Cometto C, Cavallerio P, et al. The effect of inappropriate therapy on bacteremia by ESBL-producing bacteria. *Infection*. 2011 Dec;39(6):555–61. doi: 10.1007/s15010-011-0201-x.
  
- 9.-Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med* [Internet]. 2002;28(12):1718–23. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/134c4676a85ae66b5ffc369e6677f9e794ec135d>
  
- 10 Falcone M, Vena A, ML M, Gona F, Caio C, Goldoni P, et al. Role of empirical and targeted therapy in hospitalized patients with bloodstream infections caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae*. *Ann Ig* [Internet]. 2014;26(4):293–304. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/766ccd3a0be71202ee99e070afe6d0dd03b51524>

- 11 Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2004;48(12):4574–81. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/b0212b6f815f56739638d7fb8d065b69ad0872f6>
- 12 Kang CI, Wi YM, Ko KS, Chung DR, Peck KR, Lee NY, et al. Outcomes and risk factors for mortality in community-onset bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*, with a special emphasis on antimicrobial therapy. *Scand J Infect Dis*. 2013 Jul;45(7):519–25. doi: 10.3109/00365548.2013.775479.
- 13 Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul;39(1):31–7. doi: 10.1086/420816
- 14 Peralta G, Lamelo M, Alvarez-García P, Velasco M, Delgado A, JP H, et al. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012;12:245. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/c7153e89e47778aa1a2c234c46d6cb4bfd051872>
- 15 Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, EM T, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2007;51(6):1987–94. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/26ab14e6aa14959f84264f1ca4c316f5917da246>
- 16 Freire MP, de Oliveira Garcia D, Cury AP, Francisco GR, Dos Santos NF, Spadão F, et al. The role of therapy with aminoglycoside in the outcomes of kidney transplant recipients infected with polymyxin- and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Apr;38(4):755–65. doi: 10.1007/s10096-019-03468-4.

- 17 Wozniak TM, Barnsbee L, Lee XJ, Pacella RE. Using the best available data to estimate the cost of antimicrobial resistance: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019; 8:26. doi: 10.1186/s13756-019-0472-z.
- 18 Kumar M, Dutta R, Saxena S, Singhal S. Risk factor analysis in clinical isolates of ESBL and MBL (Including NDM-1) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res [Internet]*. 2015; 9(11):DC08-13. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/50a1f8e3d20e2da7e58f79f6b8311d3bf06130b1>
- 19 Henderson A, DL P, MD C, PA T, DC L, PP D, et al. Association between minimum inhibitory concentration, beta-lactamase genes and mortality for patients treated with piperacillin/tazobactam or meropenem from the MERINO study. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2020; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cba409bf2c3cfeea96c7c425bdc2787e7cb3ffc5>
- 20 Seo Y Bin, Lee J, Kim YK, Lee SS, Lee JA, Kim HY, et al. Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infect Dis*. 2017 Jun;17(1):404. doi: 10.1186/s12879-017-2502-x
- 21 Stewart AG, Paterson DL, Young B, Lye DC, Davis JS, Schneider K, et al. Meropenem versus piperacillin-tazobactam for definitive treatment of bloodstream infections caused by AmpC  $\beta$ -Lactamase-producing *Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp, or *Serratia marcescens*: A Pilot Multicenter Ran. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Aug;8(8):ofab387.
- 22 Endimiani A, Luzzaro F, Brigante G, Perilli M, Lombardi G, Amicosante G, et al. *Proteus mirabilis* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to the expression of extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother [Internet]*. 2005;49(7):2598–605. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/6cb859b06523ccb549fd22200bf9ce0be54b3>

- 23 Ferrández O, Grau S, Saballs P, Luque S, Terradas R, Salas E. Mortality risk factors for bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing microorganisms. *Rev Clin Esp (Ed impr)* [Internet]. 2011;211(3):119–26. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/d27e2c93165f8ddae5be365516bb4409dd058ee2>
- 24 Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Abdala E, Akova M, Álvarez R, G M de la C, et al. Efficacy of  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase inhibitor combinations for the treatment of bloodstream infection due to Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in hematological patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017;61(8). Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/61d25eebb2e6fdd31c9995e428217500ed7fecf4>
- 25 Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez-Galera S, Salamanca E, M de C, Calbo E, Almirante B, et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase inhibitor combinations for treatment of bloodstream infections due to Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016;60(7):4159–69. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f74a4e89b325043c782414864bd272b368e514d6>
- 26 Metan G, Altinbas A, Zarakolu P, Yildiz O, Y CS, Sumerkan B, et al. Predictors of mortality in patients with bacteremia of unknown source due to extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*. *J Chemother* [Internet]. 2009;21(4):448–51. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cc97ccd7f48af9183419498f2fdb9352edd0a7a2>
- 27 namikawa h, yamada k, fujimoto h, ki o, tochino y, takemoto y, et al. clinical Characteristics of Bacteremia Caused by Extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at a tertiary hospital. *Intern Med* [Internet]. 2017;56(14):1807–15. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/69d44e6359d9047819e1da37c0134e8d551b2403>
- 28 Ng TM, Khong WX, Harris PNA, De PP, Chow A, Tambyah PA, et al. Empiric piperacillin-tazobactam versus carbapenems in the treatment of bacteraemia due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153696. doi: 10.1371/journal.pone.0153696.

- 29 Qureshi S, Maria N, Zeeshan M, Irfan S, FN Q. Prevalence and risk factors associated with multidrug resistant organisms (MDRO) carriage among pediatric patients at the time of admission in a tertiary care hospital of a developing country. A cross-sectional study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):547. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e7eb313a739b0906a16f604fe07db6473d1c2dcc>
- 30 Rodriguez-Bano J, MD N, Retamar P, Picón E, Pascual Á.  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012;54(2):167–74. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2e95d370f6292a00089230461fdc5af28068141d>
- 31 Gutiérrez-Gutiérrez B, Bonomo R, Carmeli Y, Paterson D, Almirante B, Martínez-Martínez L, et al. Ertapenem for the treatment of bloodstream infections due to ESBL-producing *Enterobacteriaceae*: a multinational pre-registered cohort study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2016;71(6):1672–80. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/5bbcb1c5df5f355405a5da35201add0de752d22a>
- 32 Yoon YK, Kim JH, Sohn JW, Yang KS, Kim MJ. Role of piperacillin/tazobactam as a carbapenem-sparing antibiotic for treatment of acute pyelonephritis due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Apr;49(4):410–5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.12.017.
- 33 Yoon YK, Kim JH, Sohn JW, Yang KS, Kim MJ, YK Y, et al. Role of piperacillin/tazobactam as a carbapenem-sparing antibiotic for treatment of acute pyelonephritis due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017 Apr;49(4):410–5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/7edcc2a136e25ccf58765debe6c11c959511537b>

- 34 Stewart AG, Paterson DL, Young B, Lye DC, Davis JS, Schneider K, et al. Meropenem versus piperacillin-tazobactam for definitive treatment of bloodstream infections caused by AmpC  $\beta$ -Lactamase-producing *Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp, or *Serratia marcescens*: A pilot multicenter rand. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2021 Aug;8(8): ofab387. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/de538f83f7157658358d69a2e9453e9d14ce1356>
- 35 Rattanaumpawan P, Werarak P, Jitmuang A, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of de-escalation therapy to ertapenem for treatment of infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an open-label randomized controlled trial. BMC Infect Dis [Internet]. 2017;17(1):183. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cc3aa711623e390af5b3703d262a05ef64a8f0f1>
- 36 Lee NY, Lee CC, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Carbapenem therapy for bacteremia due to extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*: implications of ertapenem susceptibility. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jun;56(6):2888–93. doi: 10.1128/AAC.06301-11
- 37 Collins VL, Marchaim D, Pogue JM, Moshos J, Bheemreddy S, Sunkara B, et al. Efficacy of ertapenem for treatment of bloodstream infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Apr;56(4):2173–7. doi: [10.1128/AAC.05913-11](https://doi.org/10.1128/AAC.05913-11)
- 38 Park JJ, Jung EJ, Kim JY, Seo Y Bin, Lee J, Jung Y. Thirty-day mortality rates in patients with Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing *Enterobacteriales* bacteremia receiving ertapenem versus other carbapenems. Antimicrob Agents Chemother. 2022 Jul;66(7):e0028722.
- 39 Wu UI, Chen WC, Yang CS, Wang JL, Hu FC, Chang SC, et al. Ertapenem in the treatment of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a propensity score analysis. Int J Infect Dis. 2012 Jan;16(1):e47-52. doi: 10.1016/j.ijid.2011.09.019.

- 40 Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013 Aug;57(3):349–58. doi: 10.1093/cid/cit253.
- 41 Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzaris K, Apostolopoulou O, et al. Colistin versus colistin combined with ampicillin-sulbactam for multiresistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-associated pneumonia treatment: An Open-label Prospective Study. *Indian J Crit Care Med*. 2018 Feb;22(2):67–77. doi: [10.4103/ijccm.IJCCM\\_302\\_17](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_302_17)
- 42 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. doi: 10.1128/AAC.02435-13
- 43 Sirijatuphat R, Thawornkaew S, Ruangkriengsin D, Thamlikitkul V. colistin monotherapy versus colistin plus sitafloxacin for therapy of carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii* infections: a preliminary study. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Nov;11(12). doi: 10.3390/antibiotics11121707.
- 44 Park SY, Si HJ, Eom JS, Lee JS. Survival of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: colistin monotherapy versus colistin plus meropenem. *J Int Med Res*. 2019 Dec;47(12):5977–85. doi: [10.1177/0300060519879336](https://doi.org/10.1177/0300060519879336)
- 45 Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr;18(4):391–400. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30099-9

- 46 Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect.* 2013 Jun;141(6):1214–22. doi: 10.1017/S095026881200194X.
- 47 Abdelsalam MFA, Abdalla MS, El-Abhar HSED. Prospective, comparative clinical study between high-dose colistin monotherapy and colistin-meropenem combination therapy for treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018 Dec;15:127–35. doi: 10.1016/j.jgar.2018.07.003.
- 48 Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Jan;19(1): E23–30. doi: 10.1111/1469-0691.12070
- 49 Kalin G, Alp E, Akin A, Coskun R, Doganay M. Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infection.* 2014 Feb;42(1):37–42. doi: 10.1007/s15010-013-0495-y.
- 50 Katip W, Uitrakul S, Oberdorfer P. A comparison of colistin versus colistin plus meropenem for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a propensity score-matched analysis. *Antibiotics (Basel).* 2020 Sep;9(10). doi: [10.3390/antibiotics9100647](https://doi.org/10.3390/antibiotics9100647)
- 51 Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, Maragos A, Kioumis I, Trika-Graphakos E, et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Feb;20(2):O117-23. doi: 10.1111/1469-0691.12341.

- 52 López-Cortés LE, Cisneros JM, Fernández-Cuenca F, Bou G, Tomás M, Garnacho-Montero J, et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Nov;69(11):3119–26. doi: 10.1093/jac/dku233.
- 53 Parchem NL, Bauer KA, Cook CH, Mangino JE, Jones CD, Porter K, et al. Colistin combination therapy improves microbiologic cure in critically ill patients with multi-drug resistant Gram-negative pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Sep;35(9):1433–9. doi: 10.1007/s10096-016-2681-1.
- 54 Batirel A, Balkan II, Karabay O, Agalar C, Akalin S, Alici O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Aug;33(8):1311–22. doi: 10.1007/s10096-014-2070-6
- 55 Porwal R, Gopalakrishnan R, Rajesh NJ, Ramasubramanian V. Carbapenem resistant Gram-negative bacteremia in an Indian intensive care unit: A review of the clinical profile and treatment outcome of 50 patients. *Indian J Crit Care Med.* 2014 Nov;18(11):750–3. doi: 10.4103/0972-5229.144021.
- 56 Jang H, Kim MN, Lee K, Hong SB, Lim CM, Koh Y. the comparative efficacy of colistin monotherapy and combination therapy based on in vitro antimicrobial synergy in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2009 Sep 1;67. doi:[10.4046/trd.2009.67.3.212](https://doi.org/10.4046/trd.2009.67.3.212)
- 57 Shi H, Lee JS, Park SY, Ko Y, Eom JS. Colistin Plus Carbapenem versus colistin monotherapy in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Infect Drug Resist.* 2019;12:3925–34. doi: [10.2147/IDR.S234211](https://doi.org/10.2147/IDR.S234211)
- 58 Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase / *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in

Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Dec;31(12):1250–6. doi: 10.1086/657135

- 59 Yilmaz GR, Guven T, Guner R, Kocak Tufan Z, Izdes S, Tasyaran MA, et al. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries*. 2015 May;9(5):476–85. doi: 10.3855/jidc.6195
- 60 Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Christofidou M, Fligou F, Bartzavali C, Panteli ES, et al. Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in the intensive care unit. *Scand J Infect Dis*. 2014 Sep;46(9):642–8. doi: 10.3109/00365548.2014.923106.
- 61 Petrosillo N, Giannella M, Antonelli M, Antonini M, Barsic B, Belancic L, et al. Clinical experience of colistin-glycopeptide combination in critically ill patients infected with Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):851–8. doi: 10.1128/AAC.00871-13
- 62 Amat T, Gutiérrez-Pizarra A, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Torre-Giménez Á, et al. The combined use of tigecycline with high-dose colistin might not be associated with higher survival in critically ill patients with bacteraemia due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jun;24(6):630–4. doi: 10.1016/j.cmi.2017.09.016.
- 63 Ghafur A, Devarajan V, Raja T, Easow J, Raja MA, Sreenivas S, et al. Monotherapy versus combination therapy against nonbacteremic carbapenem-resistant Gram-negative infections: a retrospective observational study. *Indian J Crit Care Med*. 2017 Dec;21(12):825–9. doi: [10.4103/ijccm.IJCCM\\_243\\_17](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_243_17)
- 64 Özvatan T, Akalin H, Sınırtaş M, Ocakoğlu G, Yılmaz E, Heper Y, et al. Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia: Treatment and prognostic factors in 356 cases. *Respirology*. 2016 Feb;21(2):363–9. doi: 10.1111/resp.12698.

- 65 Simon MS, Sfeir MM, Calfee DP, Satlin MJ. Cost-effectiveness of ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteremia and pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Sep;63(12). doi: 10.1128/AAC.00897-19.
- 66 Bianchini ML, Jeffres MN, Campbell JD. Cost-Effectiveness analysis of new beta-lactam Beta-Lactamase inhibitor antibiotics versus colistin for the treatment of carbapenem-resistant infections. *Hosp Pharm*. 2022 Feb; 57(1): 93–100. doi: 10.1177/0018578720985436
- 67 Matthaiou DK, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE, Papaioannou V, Ntani G, et al. Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study. *Crit Care Med*. 2008 Mar; 36(3): 807–11. doi: 10.1097/CCM.0B013E3181652FAE
- 68 Zaidi STR, Al Omran S, Al Aithan ASM, Al Sultan M. Efficacy and safety of low-dose colistin in the treatment for infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Jun;39(3):272–6. doi: 10.1111/jcpt.12138.
- 69 Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, et al. Difficult-to-treat resistance in gram-negative bacteremia at 173 us hospitals: retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. *Clin Infect Dis*. 2018 Nov; 67(12):1803–14. doi: 10.1093/cid/ciy378.
- 70 Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmettre T, et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(8):e41290. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/c8622a883f83304f35012150515b200839bb927b>
- 71 Chastre J, Wolff M, JY F, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* [Internet]. 2003;290(19):2588–98. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/59088dd41134cce8bee78882300ca0afeed86651>

- 72 Fekih Hassen M, Ayed S, Ben Sik Ali H, Gharbi R, Marghli S, Elatrous S. [Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: comparison of 7 and 10 days. A pilot study]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009 Jan;28(1):16–23. doi: 10.1016/j.annfar.2008.10.021.
- 73 Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2012 Nov;16(6):R218. doi: 10.1186/cc11862.
- 74 Molina J, Montero-Mateos E, Praena-Segovia J, León-Jiménez E, Natera C, LE LC, et al. Seven-versus 14-day course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by *Enterobacterales*: a randomized, controlled trial. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2022;28(4):550–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/11b363d98a18f9ac4f88cce5164826a6f8411419>
- 75 Peterson J, Kaul S, Khashab M, AC F, JB K. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* [Internet]. 2008;71(1):17–22. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b17ae42a4d9af390f4cf80df2ab706a34c7b2cf1>
- 76 Prokocimer P, C DA, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* [Internet]. 2013;309(6):559–69. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/119145cba23965a349c29d5dccdb1654c49589f0>
- 77 Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriadiadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology.* 1991 Jun; 100(6): 1737–42. doi: 10.1016/0016-5085(91)90677-d.

- 78 Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015 May;372(21):1996–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1411162.
- 79 Singh N, Rogers P, CW A, MM W, VL Y. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000;162(2 Pt 1):505–11. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/bfeb956792703d3c0746c30a613f76dfe339a693>
- 80 Von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, et al. Effect of C-reactive protein-guided antibiotic treatment duration, 7-day treatment, or 14-day treatment on 30-day clinical failure rate in patients with uncomplicated Gram-negative bacteremia: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2020 Jun 2 [cited 2024 Apr 9];323(21):2160–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32484534/>
- 81 Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al. Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated Gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019;69(7):1091–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/98d9828de9402c510061024f51a0b6ffe0d7f1f8>
- 82 Sandberg T, Skoog G, AB H, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergård A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9840):484–90. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b828c5288afa15d492573322544583441dcc22f6>
- 83 Bouglé A, Tuffet S, Federici L, Leone M, Monsel A, Dessalle T, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2022;48(7):841–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f01ea60f45622fb33b463fd3f0aec98a29e6fc63>

- 84 Bae M, Jeong Y, Bae S, Kim M, Chong Y, Kim S, et al. Short versus prolonged courses of antimicrobial therapy for patients with uncomplicated *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2021; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/d238f4d5fb0dc7af9cf3322a36dc6e8fce8b5a64>
- 85 Chotiprasitsakul D, JH H, SE C, AD H, Lautenbach E, AT C, et al. Comparing the outcomes of adults with *Enterobacteriaceae* bacteremia receiving short-course versus prolonged-course antibiotic therapy in a multicenter, propensity score-matched cohort. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018;66(2):172–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/6e87291ab1654f411059679e7b6df74b08380782>
- 86 Fabre V, Amoah J, SE C, PD T. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections: How Long Is Long Enough? *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019;69(11):2011–4. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/511da65013c3e6fde4d957d04f8af809bb76272e>
- 87 Park SH, Milstone AM, Diener-west M, Nussenblatt V, Cosgrove SE, Tamma PD. Short versus prolonged courses of antibiotic therapy for children with uncomplicated Gram-negative bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2014 Mar [cited 2024 Apr 9];69(3):779–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24159153/>
- 88 Sousa A, MT PR, Suárez M, Val N, Martínez-Lamas L, Nodar A, et al. Short- versus long-course therapy in Gram-negative bacilli bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2019; 38(5): 851–7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f3e12884dc4f33df9da468ac6b18ab50e20f4c77>
- 89 Giannella M, Pascale R, Toschi A, Ferraro G, Graziano E, Furi F, et al. Treatment duration for *Escherichia coli* bloodstream infection and outcomes: retrospective single-centre study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2018;24(10):1077–83. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f300d3fbc0bd3c66cc84a39eac272531a5a505a7>

- 90 Mercurio NJ, Stogsdill P, Wungwattana M. Retrospective analysis comparing oral stepdown therapy for *Enterobacteriaceae* bloodstream infections: fluoroquinolones versus  $\beta$ -lactams. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 May;51(5):687–92. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.12.007.
- 91 Avendano EE, Raman G, Chan J, McCann E. Burden of carbapenem non-susceptible infections in high-risk patients: systematic literature review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Dec;9(1):193. doi: 10.1186/s13756-020-00858-8.
- 92 Turjeman A, E von D, Molina J, Franceschini E, Koppel F, Yelin D, et al. Duration of antibiotic treatment for Gram-negative bacteremia - Systematic review and individual participant data (IPD) meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2023;55:101750. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/5cbf1c5ca22afeed605a5b4599038030a8d7c410>
- 93 Cai B, Echols R, Rudin D, Morgan G, Nagata T. 2163. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bloodstream infections (BSI) in U.S. Hospitals (2010–2015). Vol. 5, *Open Forum Infect Dis*. 2018. p. S638. doi: [10.1093/ofid/ofy210.1819](https://doi.org/10.1093/ofid/ofy210.1819)
- 94 Gouel-Cheron A, Swihart BJ, Warner S, Mathew L, Strich JR, Mancera A, et al. Epidemiology of ICU-onset bloodstream infection: prevalence, pathogens, and risk factors among 150,948 ICU patients at 85 U.S. hospitals. *Crit Care Med*. 2022 Dec;50(12):1725–36. doi: 10.1097/CCM.0000000000005662
- 95 Nielsen RT, Andersen CØ, Schönheyder HC, Petersen JH, Knudsen JD, Jarløv JO, et al. Differences in the distribution of pathogens and antimicrobial resistance in bloodstream infections in migrants compared with non-migrants in Denmark. *Infect Dis (Lond)*. 2023 Mar;55(3):165–74. doi: 10.1080/23744235.2022.2151643.
- 96 Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb;2(2): CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4

- 97 Daneman N, Rishu AH, Pinto R, Arabi Y, Belley-Cote EP, Cirone R, et al. A pilot randomized controlled trial of 7 versus 14 days of antibiotic treatment for bloodstream infection on non-intensive care versus intensive care wards. *Trials* [Internet]. 2020;21(1):92. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e6b774cec9dac5e4b060b89f39bc83b8827c5083>
- 98 Balmes P, Clerc G, Dupont B, Labram C, Pariente R, Poirier R. Comparative study of azithromycin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 1991;10(5):437–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/afe1f666c0eb086c2856be9b73dc4e1ede3793af>
- 99 Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, Zadeikis N, Xiang JX, Tennenberg AM. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin*. 2004 Apr; 20(4): 555–63. doi: 10.1185/030079904125003304.
- 100 Leophonte P, Choutet P, Gaillat J, Petitpretz P, Portier H, Montestruc F, et al. Efficacy of a ten day course of ceftriaxone compared to a shortened five day course in the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized adults with risk factors. *Med Mal Infect* [Internet]. 2002;32(7):369–81. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/5b19c0197130627cd1db823cea1d355d9751d9a9>
- 101 Rizzato G, Montemurro L, Fraioli P, Montanari G, Fanti D, Pozzoli R, et al. Efficacy of a three days course of azithromycin in moderately severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* [Internet]. 1995; 8(3): 398–402. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/a28e5320452ab01e6e3a12eaf92dfad0d49b6f6f>
- 102 Siegel RE, Alicea M, Lee A, Blaiklock R. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: a prospective, randomized, double-blind study. *Am J Ther*. 1999 Jul;6(4): 217–22. doi: 10.1097/00045391-199907000-00007.

- 103 Medina J, Perez Protto S, Paciel D, Pontet J, Saldun P, Berro M. Antibiotic treatment for the ventilator-associated pneumonia: 8 vs. 12 days randomized trial preliminary data. In: Proceedings of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007. In: Proceedings of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2007; Chicago, IL: p 361.
- 104 Fang Y, Zhong Q, Chen Y, Hang Y, Fang X, Xiao Y, et al. Ceftazidime/Avibactam, Polymyxin or tigecycline as a rescue strategy for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in bloodstream infection: a retrospective cohort Study. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2023; 16: 2963–71. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/64347cceb07ece232a4ca6dfb84b77cbc7526cbe>
- 105 Shi Y, Hu J, Liu P, Wang T, Wang H, Liu Y, et al. Ceftazidime–avibactam-based versus tigecycline-based regimen for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*-Induced pneumonia in critically ill patients. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2021;10(4):2721–34. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/56801b1037ccfadbf785ab8edf54748a1d4f5ba>
- 106 Wang W, Wang R, Zhang Y, Zeng L, Kong H, Bai X, et al. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy in pediatric liver transplantation patients with infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacterales*. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2022; 15: 3323–32. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/0bc22b40364a9cf983354d7237568b6212480039>
- 107 Dos Santos WM, Aromataris E, Secoli SR, Matuoka JY. Cost-effectiveness of antimicrobial treatment for inpatients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a systematic review of economic evidence. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2019 Dec;17(12):2417–51. doi: 10.11124/JBISRIR-D-18-00019.
- 108 Gatti M, Viaggi B, GM R, Pea F, Viale P. An evidence-based multidisciplinary approach focused at creating algorithms for targeted therapy of BSIs, cUTIs, and cIAls caused by *Enterobacterales* in critically ill adult patients. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2021; 14: 2461–98. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/65dd4fb630d5886eb1d732d87a625bd06718a64a>

- 109 Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escobresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* [Internet]. 2014;40(1):32–40. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/f670b01718f9f376e6264f83835364fcddd9bf77>
- 110 Lee CC, Wang JL, Lee CH, Hung YP, Hong MY, Tang HJ, et al. Clinical benefits of antimicrobial de-escalation in adults with community-onset monomicrobial *Escherichia coli*, *Klebsiella* species and *Proteus mirabilis* bacteremia. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Sep;50(3):371–6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.03.024
- 111 Leone M, Bechis C, Baumstarck K, JY L, Albanèse J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2014;40(10):1399–408. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/da57cbff4f183bde7b13a75adcaabd593d0d4821>
- 112 Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, JP B, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2014;40(1):41–9. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/be80085226c0e37f1374bc1fb39b3050f8ae1586>
- 113 Wu CT, Chen CL, Lee HY, Chang CJ, Liu PY, Li CY, et al. Decreased antimicrobial resistance and defined daily doses after implementation of a clinical culture-guided antimicrobial stewardship program in a local hospital. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017 Dec; 50(6): 846–56. doi: 10.1016/j.jmii.2015.10.006
- 114 Shime N, Satake S, Fujita N. De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. *Infection* [Internet]. 2011; 39(4): 319–25. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/7c008935f95e0680c32f6bf6d2994b52ca5ef029>

- 115 Shime N, Kosaka T, Fujita N. De-escalation of antimicrobial therapy for bacteraemia due to difficult-to-treat Gram-negative bacilli. *Infection* [Internet]. 2013;41(1):203–10. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/743a61b705fd55a152e69c844dee5c5a52f5a315>
- 116 Gupte V, Gogtay J, RK M. A questionnaire-based survey of physician perceptions of the prevalence of antimicrobial resistance and their antibiotic prescribing patterns. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2018;22(7):491–7. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/6609d0f4830df07ca620f2c11f9dcffb2bef7721>
- 117 Hibbard ML, Kopelman TR, O'Neill PJ, Maly TJ, Matthews MR, Cox JC, et al. Empiric, broad-spectrum antibiotic therapy with an aggressive de-escalation strategy does not induce gram-negative pathogen resistance in ventilator-associated pneumonia. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010 Oct; 11(5): 427–32. doi: 10.1089/sur.2009.046.
- 118 Montravers P, Augustin P, Grall N, Desmard M, Allou N, JP M, et al. Characteristics and outcomes of anti-infective de-escalation during health care-associated intra-abdominal infections. *Crit Care* [Internet]. 2016; 20: 83. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/e8a1c5977f4f50307b6a9d8d0e0e5b62568437ed>
- 119 Pilmis B, Delory T, Groh M, Weiss E, Emirian A, Lecuyer H, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) infections: are carbapenem alternatives achievable in daily practice? *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015; 39: 62–7. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/3759dfbd7d38b300a73a3b3f7b62c38b7e420f8c>
- 120 Falcone M, GL D, Tiseo G, Bassoulis D, Giordano C, Galfo V, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacterales*. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021; 72(11): 1871–8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/930fddbe6a3c04f5a0fde8375494975f07ff5262>

- 121 Falcone M, Tiseo G, Antonelli A, Giordano C, V DP, Bertolucci P, et al. Clinical features and outcomes of bloodstream infections caused by new delhi metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacterales* during a regional outbreak. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2020;7(2): ofaa011. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e538b01ba9c849154128303524b6226292dbf6eb>
- 122 Larcher R, Laffont-Lozes P, Roger C, Doncesco R, Groul-Viaud C, Martin A, et al. Last resort beta-lactam antibiotics for treatment of New-Delhi Metallo-Beta-Lactamase producing *Enterobacterales* and other difficult-to-treat resistance in Gram-negative bacteria: A real-life study. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2022; 12: 1048633. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/c6a0f0fc01fdcc9626ce4277a10adddd1bf39c2f>
- 123 FDA. Highlights of prescribing information. FETROJA (cefiderocol) for injection, for intravenous use. 2019. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/209445s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209445s002lbl.pdf)
- 124 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 Feb; 21(2): 226–40. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9.
- 125 Naiim CM, Elmazar MM, Sabri NA, Bazan NS. Extended infusion of piperacillin-tazobactam versus intermittent infusion in critically ill egyptian patients: a cost-effectiveness study. Sci Rep. 2022 Jun; 12(1): 10882. doi: 10.1038/s41598-022-12861-7
- 126 Angus BJ, Smith MD, Suputtamongkol Y, Mattie H, Walsh AL, Wuthiekanun V, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicemic melioidosis. Br J Clin Pharmacol. 2000 Aug;50(2):184–91. doi: [10.1111/j.1365-2125.2000.00179.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2000.00179.x)

- 127 Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb; 21(2): 213–25. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30731-3
- 128 Laterre PF, Wittebole X, Van de Velde S, Muller AE, Mouton JW, Carryn S, et al. Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Mar; 70(3): 891–8. doi: 10.1093/jac/dku465.
- 129 Cotrina-Luque J, MV GN, Acosta-García H, ER AL, Luque-Márquez R, Beltrán-García M, et al. Continuous versus intermittent piperacillin/tazobactam infusion in infection due to or suspected *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2016;38(1):70–9. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/ea66469364b35f6b14baf20795be725032e4dcf9>
- 130 Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-lactam infusion in severe sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2016 Oct;42(10):1535–45. doi: 10.1007/s00134-015-4188-0
- 131 Chytra I, Stepan M, Benes J, Pelnar P, Zidkova A, Bergerova T, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care* [Internet]. 2012; 16(3): R113. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/eb4dee72e353df4ff1851ac063384df275326b7b>
- 132 De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Feb;61(2):382–8. doi: 10.1093/jac/dkm467.

- 133 Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, Kinzig-Schippers M, Pfister W, Drusano GL, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Sep; 51(9): 3304–10. doi: 10.1128/AAC.01318-06.
- 134 Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration? *Crit Care Med.* 2009 Mar; 37(3): 926–33. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181968e44.
- 135 Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2013 Jan; 56(2): 236–44. doi: 10.1093/cid/cis856.
- 136 Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. A Multicenter randomized trial of continuous versus intermittent  $\beta$ -lactam infusion in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Dec; 192(11): 1298–305. doi: 10.1164/rccm.201505-0857OC.
- 137 Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Tavakoli H, Gholami K, et al. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 Aug; 28(2): 122–7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.02.020.
- 138 Georges B, JM C, Cougot P, JF D, Archambaud M, Seguin T, et al. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2005;43(8):360–9. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/d4e804930068c34c7d513e1c2316fadd6933e325>

- 139 Lü Y, Yan Z, DH W, WL D, Yang Y, Xia R. Treatment study of hospital acquired pneumonia by optimizing dosing regimen of piperacillin/tazobactam: prolonged vs. regular infusion. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* [Internet]. 2013; 25(8): 479–83. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/88615d2576bee3f6eed53ab01aa5716a2b2b42cd>
- 140 Wang D. Experience with extended-infusion meropenem in the management of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2009; 33(3): 290–1. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/639a8bd7c7df5c7a6f2819ce667b6a156660abb1>
- 141 Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Jun; 17(6): 497–504. doi: 10.1016/s0924-8579(01)00329-6.
- 142 Bauer KA, West JE, O'Brien JM, Goff DA. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jul; 57(7):2907–12. doi: 10.1128/AAC.02365-12
- 143 Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL. Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on beta-lactam antibiotics: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2006 Sep; 26(9): 1320–32. doi: 10.1592/phco.26.9.1320.
- 144 Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy*. 2002 Apr; 22(4): 471–83. doi: 10.1592/phco.22.7.471.33665.
- 145 Fournier A, Eggimann P, Pantet O, Pagani JL, Dupuis-Lozeron E, Pannatier A, et al. Impact of real-time therapeutic drug monitoring on the prescription of antibiotics in burn patients requiring admission to the Intensive Care Unit. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(3). doi: 10.1128/AAC.01818-17.

- 146 Hagel S, Bach F, Brenner T, Bracht H, Brinkmann A, Annecke T, et al. Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2022; 48(3): 311–21. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2138ec4165ff119326fd486e3482623129393234>
- 147 De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2014 Mar; 40(3): 380–7. doi: 10.1007/s00134-013-3187-2.
- 148 Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, et al. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Aug; 70(8): 2369–75. doi: 10.1093/jac/dkv123.
- 149 Van Lent-Evers NA, Mathôt RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit*. 1999 Feb; 21(1): 63–73. doi: 10.1097/00007691-199902000-00010.
- 150 Destache CJ, Meyer SK, Padomek MT, Ortmeier BG. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides for Gram-negative infections. *DICP*. 1989 Jan; 23(1): 33–8. doi: 10.1177/106002808902300106.
- 151 Diasinos N, Baysari M, Kumar S, RO D. Does the availability of therapeutic drug monitoring, computerised dose recommendation and prescribing decision support services promote compliance with national gentamicin prescribing guidelines? *Intern Med J* [Internet]. 2015; 45(1): 55–62. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/ce1bfd4a262d5760ecdd21e735cef92238e8063c>

- 152 Bradley J, Broadhurst H, Cheng K, Mendez M, Newell P, Prchlik M, et al. Safety and Efficacy of Ceftazidime-avibactam plus metronidazole in the treatment of children  $\geq 3$  months to  $< 18$  years with complicated intra-abdominal infection: results from a Phase 2, randomized, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2019; 38(8): 816–24. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/eb67edaa782857b86844f5397e75c43afc3d5c4c>
- 153 Gribble MJ, Chow AW, Naiman SC, Smith JA, Bowie WR, Sacks SL, et al. Prospective randomized trial of piperacillin monotherapy versus carboxypenicillin-aminoglycoside combination regimens in the empirical treatment of serious bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983 Sep; 24(3): 388–93. doi: 10.1128/AAC.24.3.388.
- 154 Wiecek A, Kokot F, Andrzejowska H, Grzeszczak W. [Clinical evaluation of ceftazidime and the combined administration of cefotaxime and tobramycin in the treatment of urinary tract infections. Prospective and randomized studies]. *Pol Tyg Lek* [Internet]. 1986; 41(39): 1242–6. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b7257aa9b024ccf3113729858bfe54179fd33e6f>
- 155 Koehler C, Arnold H. Controlled clinical study of ceftazidime (3 x 1 g daily) versus piperacillin + tobramycin in patients with nosocomial pneumonia. *Int J Exp Clin Chemother*. 1990;3(4): 211–8. <https://www.cochranelibrary.com/es/web/cochrane/content?templateType=full&urlTitle=%2Fcentral%2Fdoi%2F10.1002%2Fcentral%2FCN-00194432&doi=10.1002%2Fcentral%2FCN-00194432&type=central&contentLanguage=>
- 156 Stille W, Ullmann U, HoMstedt B, Kreisl C, Bommersbach B, et al. SPM. Randomized multicenter clinical trial with imipenem/cilastatin versus cefotaxime/gentamicin in the treatment of patients with non-life-threatening infections. German and Austrian Imipenem/Cilastatin Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 1992; 11(8): 683–92. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f2436caef4fa197f67c59d5713adfe4e0cd8a9ef>
- 157 Mouton YJ, Beuscart C. Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother*. 1995 Jul;36 Suppl A:145–56. doi: 10.1093/jac/36.suppl\_a.145.

- 158 Cometta A, Baumgartner J, Lew D, Zimmerli W, Pittet D, Chopart P, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in non neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1994; 38(6): 1309–13. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/a77d4e825cbe6275973940e43888fcf51d9cfc49>
- 159 Sieger B, SJ B, RW G, SA F. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. Meropenem Lower Respiratory Infection Group. *Crit Care Med* [Internet]. 1997; 25(10): 1663–70. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/6998bfdef484b59c3271b25d47f502c8b85b5bab>
- 160 Alvarez Lerma F. and Serious Infection Study Group. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Chemother*. 2001 Feb; 13(1): 70–81. doi: 10.1179/joc.2001.13.1.70.
- 161 Rapp RP, Young B, Foster TS, Tibbs PA, O'Neal W. Ceftazidime versus tobramycin/ticarcillin in treating hospital acquired pneumonia and bacteremia. *Pharmacotherapy*. 1984; 4(4): 211–5. doi: 10.1002/j.1875-9114.1984.tb03360.x.
- 162 Chaudhary M, Shrivastava SM, Varughese L, Sehgal R. Efficacy and safety evaluation of fixed dose combination of cefepime and amikacin in comparison with cefepime alone in treatment of nosocomial pneumonia patients. *Curr Clin Pharmacol*. 2008 May; 3(2): 118–22. doi: 10.2174/157488408784293660.
- 163 Sukoh M, Inoue T, Morita Y, Ito K, Togano Y, Yamanaka K, et al. [Clinical evaluation of combination therapy of sulbactam/cefoperazone and aminoglycoside in respiratory tract infections]. *Jpn J Antibiot*. 1994 Feb; 47(2): 170–80. PMID: 8151910

- 164 Takamoto M, Ishibashi T, Toyoshima H, Tanaka H, Tamaru N, Watanabe K, et al. Imipenem/cilastatin sodium alone or combined with amikacin sulfate in respiratory infections. *Jpn J Antibiot*. 1994 Sep; 47(9): 1131–44. PMID: 7990255
- 165 Limson BM, Navarro-Almario E, Litam P, Que E, Kua LT. Ceftazidime versus a combination of amikacin and ticarcillin in the treatment of severe infections. *Clin Ther*. 1988; 10(5): 589–93. PMID: 2856601
- 166 Kwee F, Walker SAN, Elligsen M, Palmay L, Simor A, Daneman N. Outcomes in documented *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia treated with intermittent iv infusion of ceftazidime, meropenem, or piperacillin-tazobactam: a retrospective Study. *Can J Hosp Pharm*. 2015; 68(5): 386–94. doi: 10.4212/cjhp.v68i5.1485.
- 167 Yahav D, Shepshelovich D, Tau N. Cost analysis of new antibiotics to treat multidrug-resistant bacterial infections: mind the gap. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar; 10(1): 621–30. doi: 10.1007/s40121-021-00412-y
- 168 Adam D, Lingl6f T, Floret D, Kirsch T. Piperacillin/tazobactam versus cefotaxime plus metronidazole for the treatment of severe intra-abdominal infection in hospitalized pediatric patients. *Curr Ther Res [Internet]*. 2001; 62(6): 488–502. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011393X0180059X>
- 169 Shamsrizi P, Gladstone BP, Carrara E, Luise D, Cona A, Bovo C, et al. Variation of effect estimates in the analysis of mortality and length of hospital stay in patients with infections caused by bacteria-producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Jan; 10(1): e030266. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030266.

- 170 Sfeir MM, Askin G, Christos P. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Nov; 52(5): 554–70. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.07.021.
- 171 Acosta García H, Victoria Gil-Navarro M, Cotrina Luque J, Cisneros Herreros JM, Lepe Jiménez JA, Bautista Paloma J. Piperacillin-tazobactam in continuous or expanded perfusion vs intermittent perfusion. *Farm Hosp*. 2012; 36(5): 424–9. <https://www.revistafarmaciahospitalaria.es/es-vol-36-num-5-sumario-S1130634312X00059>
- 172 Mandal A, Sengupta A, Kumar A, Singh UK, Jaiswal AK, Das P, et al. Molecular epidemiology of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing *Escherichia coli* pathotypes in diarrheal children from low socioeconomic status communities in Bihar, India: Emergence of the CTX-M Type. *Infect Dis*. 2017; 10: 1178633617739018. doi: [10.1177/1178633617739018](https://doi.org/10.1177/1178633617739018)
- 173 Sloth LB, Nielsen RT, Østergaard C, Nellums LB, Hargreaves S, Friedland JS, et al. Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* in migrants vs non-migrants: a study of 14 561 urine samples. *J Travel Med*. 2019 Dec; 26(8). doi: 10.1093/jtm/taz080.
- 174 Pallares CJ, Cataño JC. Impact of rational use of antibiotics in a third level clinic in Colombia. *Rev Chilena Infectol*. 2017 Jun; 34(3): 205–11. doi: 10.4067/S0716-10182017000300001.
- 175 Velaphi S, Wadula J, Nakwa F. Mortality rate in neonates infected with extended-spectrum beta lactamase-producing *Klebsiella* species and selective empirical use of meropenem. *Ann Trop Paediatr* [Internet]. 2009 ;29(2): 101–10. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/30ad7dc14bc592d1a55f597113735127448ff51a>
- 176 Lutsar I, Chazallon C, Trafojer U, VM de C, Auriti C, Bertaina C, et al. Meropenem vs standard of care for treatment of neonatal late onset sepsis (NeoMero1): A randomised controlled trial. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(3): e0229380. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/91d5058b55b6dbe4f021348532d5405666e0b568>

## Anexos

### Anexo 1. Estrategias de búsqueda.

#### Recomendaciones para pacientes adultos

##### Pregunta 1.

	Término de búsqueda	Estrategia de búsqueda
#1	Infections by extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing <i>Enterobacteriales</i>	(enterobacter* OR Escherichia* OR "E. coli" OR Klebsiella* OR proteus*) AND (ESBL* OR ((extended* OR produc* OR express*) AND (betalactamase* OR Blactamase* OR $\beta$ lactamase* OR "beta-lactamase" OR "beta-lactamases" OR " $\beta$ -lactamase" OR " $\beta$ -lactamases" OR "B-lactamase" OR "B-lactamases"))) OR "extended-spectrum- $\beta$ -lactamase" OR "extended-spectrum-b-lactamase" OR "extended-spectrum-beta-lactamase" OR "extended-spectrum- $\beta$ -lactamases" OR "extended-spectrum-b-lactamases" OR "extended-spectrum-beta-lactamases" OR "beta-lactamase-producing" OR "B-lactamase-producing" OR " $\beta$ -lactamase-producing" OR "extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing" OR "extended-spectrum-B-lactamase-producing" OR "extended-spectrum-Beta-lactamase-producing") AND (febrile* OR fever* OR infectio* OR sepsis* OR septic* OR communicable* OR tropical* OR "vector-borne" OR "vector borne" OR pathogen OR pathogens OR bacteria* OR viral OR virus)

#2	Aminoglycosides	(aminoglycosid*) OR (gentamicin* OR cidomycin* OR genticyn* OR garamycin*) OR (tobramycin* OR Tobrex*) OR (paromomycin* OR monomycin* OR aminosidine* OR Catenulin* OR Humatin*) OR (amikacin* OR amikin* OR amiglyde* OR arikayce*) OR (neomycin*) OR (framycetin*) OR (ribostamycin*) OR (kanamycin*) OR (arbekacin* OR Habekacin*) OR (bekanamycin*) OR (dibekacin*) OR (spectinomycin*) OR (hygromycin* OR Hygromix*) OR (totomycin* OR "Hygromycin A" OR homomycin*) OR (apramycin* OR "nebramycin ii" OR "nebramycin 2" OR "nebramycin-ii" OR "nebramycin-2" OR Apralan*) OR (nourseothricin*) OR (netilmicin* OR Netromycin*) OR (sisomicin* OR bactoCeaze* OR ensamycin* OR rickamicin* OR Baymicin* OR BactoC*) OR (micronomicin*) OR (plazomicin* OR Zemdri*) OR (isepamicin* OR isepamycin*) OR (verdamicin*) OR (astromicin* OR fortimicin*) OR (butirosin* OR Ambutyrosin* OR Butyrosin*) OR (streptoduocin*)
#3	Terms combined (with 'AND')	#1 AND #2

**Nota:** EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy) es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes. Cada término EET tiene adjunto una estrategia booleana predesarrollada, la cual es utilizada para construir las búsquedas de manera más eficiente.

Pregunta 2.

	Término de búsqueda	Estrategia de búsqueda
#1	Infections by extended-spectrum $\beta$ -	(enterobacter* OR Escherichia* OR "E. coli" OR Klebsiella* OR proteus*) AND (ESBL* OR ((extended* OR produc* OR express*) AND (betalactamase*

	lactamase-producing <i>Enterobacterales</i>	OR Blactamase* OR $\beta$ lactamase* OR "beta-lactamase" OR "beta-lactamases" OR " $\beta$ -lactamase" OR " $\beta$ -lactamases" OR "B-lactamase" OR "B-lactamases")) OR "extended-spectrum- $\beta$ -lactamase" OR "extended-spectrum-b-lactamase" OR "extended-spectrum-beta-lactamase" OR "extended-spectrum- $\beta$ -lactamases" OR "extended-spectrum-b-lactamases" OR "extended-spectrum-beta-lactamases" OR "beta-lactamase-producing" OR "B-lactamase-producing" OR " $\beta$ -lactamase-producing" OR "extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing" OR "extended-spectrum-B-lactamase-producing" OR "extended-spectrum-Beta-lactamase-producing") AND (febrile* OR fever* OR infectio* OR sepsis* OR septic* OR communicable* OR tropical* OR "vector-borne" OR "vector borne" OR pathogen OR pathogens OR bacteria* OR viral OR virus)
#2	Piperacillin	piperacillin* OR Pipracil
#3	Tazobactam	tazobactam*
#4	Carbapenems	(carbapenem*) OR (meropenem* OR Merrem) OR (imipenem* OR Primaxin) OR (ertapenem* OR Invanz ) OR (doripenem* OR Doribax OR Finibax) OR (biapenem*) OR (tebipenem* OR Orapenem) OR (panipenem*)
#5	Terms combined (with 'AND')	#1 AND (#2 OR #3) AND #4

**Nota:** EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy) es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes. Cada término EET tiene adjunto una estrategia booleana predesarrollada, la cual es utilizada para construir las búsquedas de manera más eficiente.

Pregunta 3.

	Término de búsqueda	Estrategia de búsqueda
#1	Infections by extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing <i>Enterobacterales</i>	(enterobacter* OR Escherichia* OR "E. coli" OR Klebsiella* OR proteus*) AND (ESBL* OR ((extended* OR produc* OR express*) AND (betalactamase* OR Blactamase* OR $\beta$ lactamase* OR "beta-lactamase" OR "beta-lactamases" OR " $\beta$ -lactamase" OR " $\beta$ -lactamases" OR "B-lactamase" OR "B-lactamases"))) OR "extended-spectrum- $\beta$ -lactamase" OR "extended-spectrum-b-lactamase" OR "extended-spectrum-beta-lactamase" OR "extended-spectrum- $\beta$ -lactamases" OR "extended-spectrum-b-lactamases" OR "extended-spectrum-beta-lactamases" OR "beta-lactamase-producing" OR "B-lactamase-producing" OR " $\beta$ -lactamase-producing" OR "extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing" OR "extended-spectrum-B-lactamase-producing" OR "extended-spectrum-Beta-lactamase-producing") AND (febrile* OR fever* OR infectio* OR sepsis* OR septic* OR communicable* OR tropical* OR "vector-borne" OR "vector borne" OR pathogen OR pathogens OR bacteria*)

		OR viral OR virus)
#2	Ertapenem	ertapenem* OR Invanz
#3	Imipenem	imipenem* OR Primaxin
#4	Meropenem	meropenem* OR Merrem
#5	Terms combined (with 'AND')	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)

**Nota:** EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy) es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes. Cada término EET tiene adjunto una estrategia booleana predesarrollada, la cual es utilizada para construir las búsquedas de manera más eficiente.

#### Pregunta 4.

	Término de búsqueda	Estrategia de búsqueda
#1	Antimicrobial-resistant Gram-negative infections	(((carbapenem* AND (resistan* OR producer* OR producing*)) OR "carbapenem-resistant" OR carbapenemresistant* OR "carbapenem-resistance" OR klebsiella* OR "k pneumoniae" OR carabapenemresistant* OR "carbapenemase-producing" OR "acinetobacter baumannii" OR "pseudomonas aeruginosa")) OR (enterobacter* OR Escherichia* OR "E. coli" OR Klebsiella* OR proteus*) AND (ESBL* OR ((extended* OR produc* OR express*) AND (betalactamase* OR Blactamase* OR $\beta$ lactamase* OR "beta-

		lactamase" OR "beta-lactamases" OR "β-lactamase" OR "β-lactamases" OR "B-lactamase" OR "B-lactamases")) OR "extended-spectrum-β-lactamase" OR "extended-spectrum-b-lactamase" OR "extended-spectrum-beta-lactamase" OR "extended-spectrum-β-lactamases" OR "extended-spectrum-b-lactamases" OR "extended-spectrum-beta-lactamases" OR "beta-lactamase-producing" OR "B-lactamase-producing" OR "β-lactamase-producing" OR "extended-spectrum-β-lactamase-producing" OR "extended-spectrum-B-lactamase-producing" OR "extended-spectrum-Beta-lactamase-producing") AND (febrile* OR fever* OR infectio* OR sepsis* OR septic* OR communicable* OR tropical* OR "vector-borne" OR "vector borne" OR pathogen OR pathogens OR bacteria* OR viral OR virus)
#2	colistin	colistin* OR "polymyxin E" OR Xylistin* OR "Coly-Mycin M" OR Colobreathe*
#3	Terms combined (with 'AND')	#1 AND #2

**Nota:** EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy) es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes. Cada término EET tiene adjunto una estrategia booleana predesarrollada, la cual es utilizada para construir las búsquedas de manera más eficiente.

Pregunta 5.

Componente	#	Estrategia de búsqueda
Población	#1	"Gram-negative sepsis"[EET]

#2	(enterobacterales*) OR (Escherichia* OR "E. coli") OR (Klebsiella*) OR (klebsiella* OR "K. pneumoniae" ) OR (proteus*) OR (Proteus* OR "P. mirabilis") OR (enterobacter*)
#3	metallo*
#4	betalactamase* OR Blactamase* OR $\beta$ lactamase* OR "beta-lactamase" OR "beta-lactamases" OR " $\beta$ -lactamase" OR " $\beta$ -lactamases" OR "B-lactamase" OR "B-lactamases"
#5	#3 AND #4
#6	"metallo-beta-lactamase" OR "metallo-beta-lactamases" OR "metallo-betalactamase" OR "metallo-betalactamases" OR "metallo-b-lactamase" OR "metallo-b-lactamases" OR "metallo-blactamase" OR "metallo-blactamases" OR "metallo- $\beta$ -lactamase" OR "metallo- $\beta$ -lactamases" OR "metallo- $\beta$ lactamase" OR "metallo- $\beta$ lactamases" OR "metallo-beta-lactamase-1" OR "metallo-betalactamase-1" OR "metallo beta-lactamase-1" OR "metallo betalactamase-1" OR "metallo-b-lactamase-1" OR "metallo-blactamase-1" OR "metallo b-lactamase-1" OR "metallo blactamase-1" OR "metallo- $\beta$ -lactamase-1" OR "metallo- $\beta$ lactamase-1" OR "metallo $\beta$ -lactamase-1" OR "metallo $\beta$ lactamase-1" OR "metallo-beta-lactamase-producing" OR "metallo-betalactamase-producing" OR "metallo beta-lactamase-producing" OR "metallo betalactamase-producing" OR "metallo-b-lactamase-producing" OR "metallo-blactamase-producing" OR "metallo b-lactamase-producing" OR "metallo blactamase-producing" OR "metallo- $\beta$ -lactamase-producing" OR "metallo- $\beta$ lactamase-producing" OR "metallo $\beta$ -lactamase-producing" OR "metallo $\beta$ lactamase-producing" OR blaNDM* OR "bla-NDM" OR "bla NDM" OR "NDM-1" OR "NDM 1" OR NDM1*
#7	#5 OR #6
#8	sepsis* OR septic* OR SIRS OR "systemic inflammatory response syndrome" OR ("multiple organ" OR "multi-organ" OR multiorgan*) AND (failure* OR dysfunct*) OR MOF OR MODS OR bacteremia OR bacteraemia* OR bacteraemia* OR septicemia* OR

		endotoxemia* OR "bloodstream infection" OR "relative adrenal insufficiency"
	#9	#2 AND #7 AND #8
	#10	("Gram negative" OR "Gram-negative") OR (("Gram-negative" OR "Gram negative") AND bacil*) OR (shigel* OR shiga* ) OR ((Shigella* AND dysenteriae*) OR "S. dysenteriae") OR ((Shigella* AND flexneri*) OR "S. flexneri") OR ((Shigella* AND sonnei*) OR "S. sonnei") OR ((Shigella* AND boydii*) OR "S. boydii") OR (salmonell*) OR ("non-typhoidal" OR nontyph*) AND salmonell*) OR (typhoidal* AND salmonella) OR (campylobacter*) OR (Yersinia*) OR ((Yersinia AND enterocolitica) OR "y. enterocolitica") OR ((Yersinia AND pestis) OR "y. pestis") OR ((Yersinia AND pseudotuberculosis) OR "Y. pseudotuberculosis") OR (vibrio*) OR (cholera*) OR (enterobacterales*) OR (Escherichia* OR "E. coli") OR (Klebsiella*) OR (klebsiella* OR "K. pneumoniae" ) OR (proteus*) OR (Proteus* OR "P. mirabilis") OR (enterobacter*) OR (helicobacter* OR pylori OR "hp infection" ) OR (pseudomona*) OR ((pseudomona* AND aeruginosa) OR "p. aeruginosa") OR (acinetobacter*) OR ((Acinetobacter* AND baumannii*) OR "A. baumannii") OR (Burkholderia*) OR ((Burkholderia* AND cepacia*) OR "B. cepacia" OR "Pseudomonas cepacia" OR "P. cepacia")
	#11	#8 AND #10
	#12	#9 OR #11
	#13	#8 AND #12
	#14	#1 OR #13
Intervención	#16	"Duration of antimicrobials"[EET]
	#17	duration* OR extended* OR indefinite* OR "long-term" OR "long term" OR "short-term" OR "short term" OR lifelong* OR stopping* OR withdrawal* OR discontinu* OR "short

		course" OR "short-course" OR "prolonged course" OR "prolonged-course"
	#18	(antimicrob* OR "anti-microbial" OR "anti-microbials" OR "anti microbial" OR "anti microbials" OR antiinfectiv* OR "anti-infective" OR "anti-infectives" OR "anti infective" OR "anti infectives" ) OR (antibiot* OR antibacteri* OR "anti-bacterial" OR "anti-bacterials" OR "anti bacterial" OR "anti bacterials" ) OR (aminoglycosid*) OR (amikacin* OR amikin* OR amiglyde* OR arikayce*) OR (apramycin* OR "nebramycin ii" OR "nebramycin 2" OR "nebramycin-ii" OR "nebramycin-2" OR Apralan*) OR (arbekacin* OR Habekacin*) OR (astromicin* OR fortimicin*) OR (bekanamycin*) OR (butirosin* OR ambutyrosin* OR butyrosin*) OR (dibekacin*) OR (framycetin*) OR (gentamicin* OR cidomycin* OR genticyn* OR garamycin*) OR (hygromycin* OR Hygromix*) OR (isepamicin* OR isepamycin*) OR (kanamycin*) OR (micronomicin*) OR (neomycin*) OR (netilmicin* OR Netromycin*) OR (nourseothricin*) OR (paromomycin* OR monomycin* OR aminosidine* OR Catenulin* OR Humatin*) OR (plazomicin* OR Zemdri*) OR (ribostamycin*) OR (sisomicin* OR bactoCeaze* OR ensamycin* OR rickamicin* OR Baymicin* OR BactoC*) OR (spectinomycin*) OR (streptoduocin*) OR (streptomycin*) OR (tobramycin* OR Tobrex*) OR (totomycin* OR hygromycin* OR homomycin*) OR (verdamicin*) OR ("beta-lactam" OR betalactam* OR "β-lactam" OR "beta-lactams" OR "β-lactams") OR (ceftazidime* OR Fortaz) OR ("beta-lactamase" OR betalactamase* OR "β-lactamase") OR (avibactam*)
	#19	#17 AND #18
	#20	#16 OR #19
Combinación de términos	#21	#14 AND #20

**Nota:** EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy) es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes. Cada término EET tiene adjunto una estrategia booleana predesarrollada, la cual es utilizada para construir las búsquedas de manera más eficiente.

Pregunta 6.

Componente	#	Estrategia de búsqueda
Población	#1	"Gram-negative pneumonia"[EET]
	#2	"Gram negative" OR "Gram-negative"
	#3	acinetobacter*
	#4	"A. baumannii"
	#5	Burkholderia*
	#6	"B. cepacia" OR "Pseudomonas cepacia" OR "P. cepacia"
	#7	campylobacter*
	#8	pseudomona*
	#9	"p. aeruginosa"
	#10	salmonell*
	#11	Yersinia*

#12	"y. enterocolitica"
#13	enterobacter*
#14	Escherichia* OR "E. coli"
#15	Klebsiella*
#16	"K. pneumoniae"
#17	proteus*
#18	"P. mirabilis"
#19	"S. boydii"
#20	"S. dysenteriae"
#21	"S. flexneri"
#22	"S. sonnei"
#23	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
#24	pneumon* OR bronchopneumon* OR ((pulmonar* OR (lower AND respiratory) OR "lower-respiratory" OR lung OR chest) AND (infect* OR sepsis)) OR LRTI* OR ALRI*
#25	#23 AND #24

	#26	#1 OR #25
Interventions	#27	"Antimicrobial dose adjustment"[EET]
	#28	((antimicrob* OR "anti-microbial" OR "anti-microbials" OR "anti microbial" OR "anti microbials" OR antiinfectiv* OR "anti-infective" OR "anti-infectives" OR "anti infective" OR "anti infectives" ) OR (antibiot* OR antibacteri* OR "anti-bacterial" OR "anti-bacterials" OR "anti bacterial" OR "anti bacterials" ) OR (aminoglycosid*) OR (amikacin* OR amikin* OR amiglyde* OR arikayce*) OR (apramycin* OR "nebramycin ii" OR "nebramycin 2" OR "nebramycin-ii" OR "nebramycin-2" OR Apralan*) OR (arbekacin* OR Habekacin*) OR (astromicin* OR fortimicin*) OR (bekanamycin*) OR (butirosin* OR ambutyrosin* OR butyrosin*) OR (dibekacin*) OR (framycetin*) OR (gentamicin* OR cidomycin* OR genticyn* OR garamycin*) OR (hygromycin* OR Hygromix*) OR (isepamicin* OR isepamycin*) OR (kanamycin*) OR (micronomicin*) OR (neomycin*) OR (netilmicin* OR Netromycin*) OR (nourseothricin*) OR (paromomycin* OR monomycin* OR aminosidine* OR Catenulin* OR Humatin*) OR (plazomicin* OR Zemdri*) OR (ribostamycin*) OR (sisomicin* OR bactoCeaze* OR ensamycin* OR rickamicin* OR Baymicin* OR BactoC*) OR (spectinomycin*) OR (streptoduocin*) OR (streptomycin*) OR (tobramycin* OR Tobrex*) OR (totomycin* OR hygromycin* OR homomycin*) OR (verdamicin*) OR ("beta-lactam" OR betalactam* OR "β-lactam" OR "beta-lactams" OR "β-lactams") OR (ceftazidime* OR Fortaz) OR (avibactam*) OR (betalactamase* OR Blactamase* OR βlactamase* OR "beta-lactamase" OR "beta-lactamases" OR "β-lactamase" OR "β-lactamases" OR "B-lactamase" OR "B-lactamases") OR (avibactam*) OR (clavulan*) OR (sulbactam*) OR (tazobactam*) OR (vaborbactam*) OR (relebactam* OR MK7655* OR "MK-7655" OR "MK 7655"))
	#29	((dose OR doses OR dosage* OR dosing* OR pharmacokinetic* OR pharmacodynamic* OR pharmacogenetic* ) AND (adjust* OR algorithm*)) OR ((drug* OR medication*) AND (pattern* OR monitoring*)) OR (target* AND concentration*)
	#30	#28 AND #29

	#31	#27 OR #30
Combinación de términos	#32	#26 AND #31

**Nota:** EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy) es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes. Cada término EET tiene adjunto una estrategia booleana predesarrollada, la cual es utilizada para construir las búsquedas de manera más eficiente.

Pregunta 7.

Componente	#	Estrategia booleana
Población	#1	"KPC-producing <i>Enterobacterales</i> "[EET]
	#2	klebsiella* OR "K. pneumoniae"
	#3	carbapenemase*
	#4	#2 AND #3
	#5	KPC*
	#6	#4 OR #5

	#7	enterobacteriales*
	#8	#6 AND #7
	#9	#1 OR #8
Intervención	#10	"Tigecycline"[EET]
	#11	tigecycline* OR Tygacil*
	#12	#10 OR #11
Combinación de términos	#13	#9 AND #12

**Nota:** EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy) es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes. Cada término EET tiene adjunto una estrategia booleana predesarrollada, la cual es utilizada para construir las búsquedas de manera más eficiente.

Pregunta 8.

Componente	#	Estrategia booleana
Población	#1	"Gram-negative infections"[EET]
	#2	"Gram negative" OR "Gram-negative"
	#3	("Gram-negative" OR "Gram negative") AND bacil*
	#4	acinetobacter*
	#5	(Acinetobacter* AND baumannii*) OR "A. baumannii"
	#6	Burkholderia*
	#7	(Burkholderia* AND cepacia*) OR "B. cepacia" OR "Pseudomonas cepacia" OR "P. cepacia"
	#8	campylobacter*
	#9	helicobacter* OR pylori OR "hp infection"
	#10	pseudomona*
	#11	(pseudomona* AND aeruginosa) OR "p. aeruginosa"
	#12	salmonell*

#13	("non-typhoidal" OR nontyph*) AND salmonell*
#14	typhoidal* AND salmonella
#15	Stenotrophomonas* OR maltophilia*
#16	vibrio*
#17	choler*
#18	Yersinia*
#19	(Yersinia AND enterocolitica) OR "y. enterocolitica"
#20	(Yersinia AND pestis) OR "y. pestis"
#21	(Yersinia AND pseudotuberculosis) OR "Y. pseudotuberculosis"
#22	enterobacterales*
#23	Citrobacter*
#24	enterobacter*
#25	Escherichia* OR "E. coli"
#26	Klebsiella* OR "K. pneumoniae"
#27	Morganella*

#28	proteus*
#29	Proteus* OR "P. mirabilis"
#30	Providencia*
#31	serratia*
#32	marcescens*
#33	shigel* OR shiga*
#34	(Shigella* AND boydii*) OR "S. boydii"
#35	(Shigella* AND dysenteriae*) OR "S. dysenteriae"
#36	(Shigella* AND flexneri*) OR "S. flexneri"
#37	(Shigella* AND sonnei*) OR "S. sonnei"
#38	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37
#39	febrile* OR fever* OR infect* OR sepsis* OR septic* OR communicable* OR tropical* OR "vector-borne" OR "vector borne" OR pathogen OR pathogens OR bacteremi* OR viral OR virus
#40	#38 AND #39

	#41	#1 OR #40
Intervención	#42	"Deescalation of antibiotic therapy"[EET]
	#43	deescalat* OR "de-escalation" OR "de-escalate"
	#44	antibiot* OR antibacteri* OR "anti-bacterial" OR "anti-bacterials" OR "anti bacterial" OR "anti bacterials"
	#45	antimicrob* OR "anti-microbial" OR "anti-microbials" OR "anti microbial" OR "anti microbials" OR antiinfectiv* OR "anti-infective" OR "anti-infectives" OR "anti infective" OR "anti infectives"
	#46	#44 OR #45
	#47	#43 AND #46
	#48	#42 OR #47
Combinación de términos	#49	#41 AND #48
<p><b>Nota:</b> EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy) es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes. Cada término EET tiene adjunto una estrategia booleana predesarrollada, la cual es utilizada para construir las búsquedas de manera más eficiente.</p>		

Pregunta 9.

Componente	#	Estrategia booleana
Población	#1	"Sepsis"[EET]
	#2	sepsis* OR septic* OR SIRS OR "systemic inflammatory response syndrome" OR ("multiple organ" OR "multi-organ" OR multiorgan*) AND (failure* OR dysfunct*) OR MOF OR MODS OR bacteremia OR bacteraemia* OR bacteraemia* OR septicemia* OR endotoxemia* OR "bloodstream infection" OR "relative adrenal insufficiency"
	#3	#1 OR #2
Intervención	#4	"Ceftazidime/Avibactam"[EET]
	#5	ceftazidime* OR Fortaz
	#6	avibactam*
	#7	#5 AND #6

Componente	#	Estrategia booleana
Población	#1	"Sepsis"[EET]
	#2	sepsis* OR septic* OR SIRS OR "systemic inflammatory response syndrome" OR ("multiple organ" OR "multi-organ" OR multiorgan*) AND (failure* OR dysfunct*) OR MOF OR MODS OR bacteremia OR bacteraemia* OR bacteraemia* OR septicemia* OR endotoxemia* OR "bloodstream infection" OR "relative adrenal insufficiency"
	#3	#1 OR #2
	#8	"ceftazidime/avibactam" OR "ceftazidime-avibactam" OR "CAZ/AVI" OR "caz-avi" OR "avi-caz" OR CZA OR zavicefta* OR avycaz*
	#9	#7 OR #8
	#10	#4 OR #9
	#11	"Aztreonam"[EET]
	#12	aztreonam* OR Azactam
Combinación de términos	#13	#3 AND #12

**Nota:** EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy) es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes. Cada término EET tiene adjunto una estrategia booleana predesarrollada, la cual es utilizada para construir las búsquedas de manera más eficiente.

Pregunta 10.

Componente	#	Estrategia booleana
Población	#1	"Gram-negative infections"[EET]
	#2	"Gram-negative" OR "Gram negative"
	#3	bacil*
	#4	#2 AND #3
	#5	Shigella* AND dysenteriae*
	#6	Shigella* AND flexneri*

#7	Shigella* AND sonnei*
#8	Shigella* AND boydii*
#9	"non-typhoidal" OR nontyph*
#10	salmonell*
#11	#9 AND #10
#12	typhoidal* AND salmonella
#13	Yersinia AND enterocolitica
#14	Yersinia AND pestis
#15	Yersinia AND pseudotuberculosis
#16	pseudomona* AND aeruginosa
#17	Acinetobacter* AND baumannii*
#18	Burkholderia* AND cepacia*
#19	neisseria* AND meningit*
#20	"Gram negative" OR "Gram-negative" OR shigel* OR shiga* OR "S. dysenteriae" OR "S. flexneri" OR "S. sonnei" OR "S. boydii" OR salmonell* OR campylobacter* OR Yersinia* OR "y. enterocolitica" OR "y. pestis" OR "Y. pseudotuberculosis" OR vibrio* OR cholera* OR enterobacter* OR Klebsiella* OR Klebsiella* OR "K. pneumoniae" OR proteus* OR Proteus* OR "P. mirabilis" OR enterobacter* OR serratia* OR

		marcescens* OR Morganella* OR Providencia* OR Citrobacter* OR Escherichia* OR Escherichia* OR "E. coli" OR helicobacter* OR pylori* OR pseudomona* OR "p. aeruginosa" OR acinetobacter* OR "A. baumannii" OR Burkholderia* OR "B. cepacia" OR "Pseudomonas cepacia" OR "P. cepacia" OR Stenotrophomonas* OR maltophilia* OR neisseria* OR neisseria* OR gono* OR "n. gonorrhoeae" OR "n gonorrhoeae" OR gonococc* OR "N. meningitidis" OR "N meningitidis" OR meningococc*
	#21	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20
	#22	febrile* OR fever* OR infect* OR sepsis* OR septic* OR communicable* OR tropical* OR "vector-borne" OR "vector borne" OR pathogen OR pathogens OR bacteremi* OR viral OR virus
	#23	#21 AND #22
	#24	#1 OR #23
Intervención	#25	"Prolonged infusions of antimicrobials"[EET]
	#26	antibiot* OR antibacteri* OR "anti-bacterial" OR "anti-bacterials" OR "anti bacterial" OR "anti bacterials"
	#27	intervention* OR therap* OR treat* OR administration* OR medicati* OR drug* OR agent* OR formulation* OR prevent* OR prophyla* OR "pre-emptive" OR preemptive*
	#28	#26 AND #27
	#29	antimicrob* OR "anti-microbial" OR "anti-microbials" OR "anti microbial" OR "anti microbials" OR antiinfectiv* OR "anti-infective" OR "anti-infectives" OR "anti

		infective" OR "anti infectives"
	#30	#28 OR #29
	#31	slow* OR continuous* OR prolonged*
	#32	infus* OR administration*
	#33	#31 AND #32
	#34	"extended-infusion" OR "prolonged-infusion"
	#35	#33 OR #34
	#36	#30 AND #35
	#37	#25 OR #36
Combinación de términos	#38	#24 AND #37
<p><b>Nota:</b> EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy) es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes. Cada término EET tiene adjunto una estrategia booleana predesarrollada, la cual es utilizada para construir las búsquedas de manera más eficiente.</p>		

Pregunta 11.

Componente	#	Estrategia booleana
Intervención	#1	"Drug dose monitoring"[EET]
	#2	dose OR doses OR dosage* OR dosing* OR pharmacokinetic* OR pharmacodynamic* OR pharmacogenetic*
	#3	adjust* OR algorithm*
	#4	#2 AND #3
	#5	drug* OR medication*
	#6	pattern* OR monitoring*
	#7	#5 AND #6
	#8	target* AND concentration*
	#9	#1 OR #4 OR #7 OR #8
Población	#10	"Gram-negative infections"[EET]
	#11	"Gram-negative" OR "Gram negative"
	#12	bacil*

#13	#11 AND #12
#14	Shigella* AND dysenteriae*
#15	Shigella* AND flexneri*
#16	Shigella* AND sonnei*
#17	Shigella* AND boydii*
#18	"non-typhoidal" OR nontyph*
#19	salmonell*
#20	#18 AND #19
#21	typhoidal* AND salmonella
#22	Yersinia AND enterocolitica
#23	Yersinia AND pestis
#24	Yersinia AND pseudotuberculosis
#25	pseudomona* AND aeruginosa
#26	Acinetobacter* AND baumannii*
#27	Burkholderia* AND cepacia*

#28	neisseria* AND meningit*
#29	"Gram negative" OR "Gram-negative" OR shigel* OR shiga* OR "S. dysenteriae" OR "S. flexneri" OR "S. sonnei" OR "S. boydii" OR salmonell* OR campylobacter* OR Yersinia* OR "y. enterocolitica" OR "y. pestis" OR "Y. pseudotuberculosis" OR vibrio* OR cholera* OR enterobacter* OR Klebsiella* OR Klebsiella* OR "K. pneumoniae" OR proteus* OR Proteus* OR "P. mirabilis" OR enterobacter* OR serratia* OR marcescens* OR Morganella* OR Providencia* OR Citrobacter* OR Escherichia* OR Escherichia* OR "E. coli" OR helicobacter* OR pylori* OR pseudomona* OR "p. aeruginosa" OR acinetobacter* OR "A. baumannii" OR Burkholderia* OR "B. cepacia" OR "Pseudomonas cepacia" OR "P. cepacia" OR Stenotrophomonas* OR maltophilia* OR neisseria* OR neisseria* OR gono* OR "n. gonorrhoeae" OR "n gonorrhoeae" OR gonococc* OR "N. meningitidis" OR "N meningitidis" OR meningococc*
#30	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
#31	febrile* OR fever* OR infect* OR sepsis* OR septic* OR communicable* OR tropical* OR "vector-borne" OR "vector borne" OR pathogen OR pathogens OR bacteremi* OR viral OR virus
#32	#30 AND #31
#33	#10 OR #32
#34	"5d1f2398daeedf054a2e004b"[EET]
#35	"5d3af62adaeedf163921b987"[EET]
#36	aminoglycosid*

	#37	intervention* OR therap* OR treat* OR administration* OR medicati* OR drug* OR agent* OR formulation*
	#38	#36 AND #37
	#39	"beta-lactam" OR betalactam* OR "β-lactam" OR "beta-lactams" OR "β-lactams"
	#40	#34 OR #35 OR #38 OR #39
Combinación de términos	#41	#9 AND #33 AND #40
<p><b>Nota:</b> EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy) es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes. Cada término EET tiene adjunto una estrategia booleana predesarrollada, la cual es utilizada para construir las búsquedas de manera más eficiente.</p>		

## Recomendaciones para pacientes pediátricos

Pregunta 1.

Componente	#	Estrategia booleana
Población	#1	"Pseudomona aeruginosa infections"[EET]
	#2	(pseudomona* AND aeruginosa) OR "p. aeruginosa"
	#3	febrile* OR fever* OR infect* OR sepsis* OR septic* OR communicable* OR tropical* OR "vector-borne" OR "vector borne" OR pathogen OR pathogens OR bacteremi* OR viral OR virus
	#4	#2 AND #3
	#5	#1 OR #4
Intervención	#6	"Number of agents"[EET]
	#7	(monotherap* OR polytherapy OR bitherap* ((single* OR dual* OR combin* OR double* OR triple*) AND (intervention* OR therap* OR treatment* OR medic* OR agent* OR preparation*)) OR "combined treatment" OR "combined therapy")
	#8	#6 OR #7
Combinación de	#9	#5 AND 8

términos		
----------	--	--

**Nota:** EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy) es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes. Cada término EET tiene adjunto una estrategia booleana predesarrollada, la cual es utilizada para construir las búsquedas de manera más eficiente.

Pregunta 2.

Componente	#	Estrategia booleana
Población	#1	"ESBL infection"[EET]
	#2	enterobacteriales*
	#3	ESBL*
	#4	(extended*)
	#5	(betalactamase* OR Blactamase* OR $\beta$ lactamase* OR "beta-lactamase" OR "beta-lactamases" OR " $\beta$ -lactamase" OR " $\beta$ -lactamases" OR "B-lactamase" OR "B-lactamases")
	#6	#4 AND #5
	#7	("extended-spectrum- $\beta$ -lactamase" OR "extended-spectrum-b-lactamase" OR "extended-spectrum-beta-lactamase" OR "extended-spectrum- $\beta$ -lactamases" OR "extended-spectrum-b-lactamases" OR "extended-spectrum-beta-lactamases")
	#8	#3 OR #6 OR #7

	#9	(produc* OR express*)
	#10	(betalactamase* OR Blactamase* OR $\beta$ lactamase* OR "beta-lactamase" OR "beta-lactamases" OR " $\beta$ -lactamase" OR " $\beta$ -lactamases" OR "B-lactamase" OR "B-lactamases")
	#11	#9 AND #10
	#12	("beta-lactamase-producing" OR "B-lactamase-producing" OR " $\beta$ -lactamase-producing" OR "extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing" OR "extended-spectrum-B-lactamase-producing" OR "extended-spectrum-Beta-lactamase-producing")
	#13	#8 OR #11 OR #12
	#14	febrile* OR fever* OR infectio* OR sepsis* OR septic* OR communicable* OR tropical* OR "vector-borne" OR "vector borne" OR pathogen OR pathogens OR bacteremi* OR viral OR virus
	#15	#2 AND #13 AND #14
	#16	#1 OR #15
Intervención	#17	"Carbapenems"[EET]
	#18	carbapenem* OR meropenem* OR Merrem OR imipenem* OR Primaxin OR ertapenem* OR Invanz OR doripenem* OR Doribax OR Finibax OR biapenem* OR tebipenem* OR Orapenem OR panipenem*
	#19	#17 OR #18
Combinación de términos	#20	#16 AND #19

**Nota:** EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy) es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes. Cada término EET tiene adjunto una estrategia booleana predesarrollada, la cual es utilizada para construir las búsquedas de manera más eficiente.

### Pregunta 3.

	Término de búsqueda	Estrategia de búsqueda
#1	Antimicrobial-resistant Gram-negative infections	(((carbapenem* AND (resistan* OR producer* OR producing*)) OR "carbapenem-resistant" OR carbapenemresistant* OR "carbapenem-resistance" OR klebsiella* OR "k pneumoniae" OR carabapenemresistant* OR "carbapenemase-producing" OR "acinetobacter baumannii" OR "pseudomonas aeruginosa")) OR (enterobacter* OR Escherichia* OR "E. coli" OR Klebsiella* OR proteus*) AND (ESBL* OR (extended* OR produc* OR express*) AND (betalactamase* OR Blactamase* OR $\beta$ lactamase* OR "beta-lactamase" OR "beta-lactamases" OR " $\beta$ -lactamase" OR " $\beta$ -lactamases" OR "B-lactamase" OR "B-lactamases")) OR "extended-spectrum- $\beta$ -lactamase" OR "extended-spectrum-b-lactamase" OR "extended-spectrum-beta-lactamase" OR "extended-spectrum- $\beta$ -lactamases" OR "extended-spectrum-b-lactamases" OR "extended-spectrum-beta-lactamases" OR "beta-lactamase-producing" OR "B-lactamase-producing" OR " $\beta$ -lactamase-producing" OR "extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing" OR "extended-spectrum-B-lactamase-producing" OR "extended-spectrum-Beta-lactamase-producing") AND (febrile* OR fever* OR infectio* OR sepsis* OR septic* OR communicable* OR tropical* OR "vector-borne" OR "vector borne" OR pathogen OR pathogens OR bacteria* OR viral OR virus)

#2	colistin	colistin* OR "polymyxin E" OR Xylistin* OR "Coly-Mycin M" OR Colobreathe*
#3	Terms combined (with 'AND')	#1 AND #2

**ENota:** EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy) es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes. Cada término EET tiene adjunto una estrategia booleana predesarrollada, la cual es utilizada para construir las búsquedas de manera más eficiente.

## **Anexo 2. Tablas de resumen de hallazgos y tablas de la evidencia a la decisión.**

### **Recomendaciones para pacientes adultos**

Pregunta 1.

**Tabla. Resumen de hallazgos para los efectos del uso de aminoglucósidos.**

Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Con Carbapenémicos	Con Aminoglucósidos		
<b>Mortalidad (ECA)</b>	El uso de aminoglucósidos podría resultar en poca o ninguna diferencia en la mortalidad.	0 por 1000	1 por 1000	<b>RR 2,97</b> (0,12 a 72,64)	 Baja <sup>a,b</sup>
		1 paciente más por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		1 estudio (datos de 609 pacientes)	
<b>Mortalidad (Observacionales)-Terapia empírica</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de los aminoglucósidos como terapia empírica en la mortalidad.	231 por 1000	211 por 1000	<b>OR 0,89</b> (0,34 a 2,35)	 Muy baja <sup>a,c,d</sup>
		20 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		6 estudios (datos de 327 pacientes)	
<b>Mortalidad (Observacionales)-Terapia definitiva</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de los aminoglucósidos como terapia definitiva en la mortalidad.	98 por 1000	182 por 1000	<b>OR 2,05</b> (0,77 a 5,43)	 Muy baja <sup>a,c,e</sup>
		84 pacientes más por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		4 estudios (datos de 201 pacientes)	
<b>Cura compuesta (ECA)</b>	El uso de aminoglucósidos probablemente aumenta la cura compuesta (cura clínica y erradicación microbiológica)	604 por 1000	767 por 1000	<b>RR 1,27</b> (1,11 a 1,46)	 Moderada <sup>b</sup>
		163 pacientes más por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		1 estudio (datos de 388 pacientes)	
<b>Recaída clínica (ECA)</b>	El uso de aminoglucósidos podría resultar en poca o ninguna diferencia en la recaída clínica.	20 por 1000	16 por 1000	<b>RR 0,77</b> (0,18 a 3,41)	 Baja <sup>a,b</sup>
		4 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		1 estudio (datos de 388 pacientes)	
	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de los	552 por 1000	399 por 1000	<b>OR 0,54</b> (0,15 a 1,92)	

<b>Fracasos en la terapia (Observacionales)</b>	aminoglucósidos en los fracasos de la terapia.	<p>153 pacientes menos por 1000</p> <p>(IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)</p>	1 estudio (datos de 44 pacientes)	Muy baja <sup>a,f</sup>								
<b>Hospitalización (Observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de los aminoglucósidos en la hospitalización.	Una cohorte prospectiva comparó el tratamiento sin carbapenémicos (piperacilina/tazobactam 31,9 %, cefalosporinas 11,7 %, quinolonas 10,6 %y aminoglucósido 1,0 %) versus carbapenémicos (ertapenem, imipenem, doripenem, meropenem) como tratamiento antibiótico inicial. Los resultados del estudio indicaron que la mediana de días de hospitalización fue de 30.5 días en el grupo de terapia no carbapenémica y 39 días en el grupo de terapia carbapenémica (Falcone M, 2014).		 Muy baja <sup>e,h,i</sup>								
<b>Duración de la terapia (Observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de los aminoglucósidos en la duración de la terapia.	Una cohorte prospectiva comparó el tratamiento sin carbapenémicos (piperacilina/tazobactam 31,9 %, cefalosporinas 11,7 %, quinolonas 10,6 %y aminoglucósido 1,0 %) versus carbapenémicos (ertapenem, imipenem, doripenem, meropenem) como tratamiento antibiótico inicial. Los resultados del estudio indicaron que la mediana de días de duración de la terapia fue de 12 días en el grupo de terapia no carbapenémica y 14 días en el grupo de terapia carbapenémica (Falcone M, 2014).		 Muy baja <sup>e,h,i</sup>								
<b>Eventos adversos serios (ECA)</b>	El uso de aminoglucósidos podría resultar en poca o ninguna diferencia en la aparición de eventos adversos serios.	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;">17</td> <td style="text-align: center; width: 50%;">16</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">por 1000</td> <td style="text-align: center;">por 1000</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; padding-top: 10px;">1 paciente menos por 1000</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">(IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)</td> </tr> </table>	17	16	por 1000	por 1000	1 paciente menos por 1000		(IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		<p><b>RR 0,99</b></p> <p>(0,29 a 3,39)</p> <p>1 estudio (datos de 609 pacientes)</p>	 Baja <sup>a,b</sup>
17	16											
por 1000	por 1000											
1 paciente menos por 1000												
(IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)												

<b>Eventos adversos (Observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de los aminoglucósidos en la aparición de eventos adversos.	Una cohorte retrospectiva comparó el uso de amikacina en los últimos 3 meses antes de la infección, versus uso de carbapenémico en los últimos 3 meses antes de la infección. Los resultados del estudio indicaron que, entre los 28 receptores de trasplante de riñón que estaban vivos después de 30 días de tratamiento, uno probablemente tuvo pérdida del injerto asociada a nefrotoxicidad por amikacina (Freire MP, 2019).		 Muy baja <sup>e,h,i</sup>
---	--	---	--	--

RR: Riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza al 95%; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

**EXPLICACIONES**

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión porque los límites del intervalo de confianza al 95% estimado cruzan el umbral del efecto.
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta dado que el ensayo incluido compara plazomicina contra meropenem.
- c. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a la posibilidad de sesgo de selección, comparabilidad y resultado presentado en algunos de los estudios incluidos.
- d. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta dado que 1/6 estudios presentaban los datos de los aminoglucósidos agrupados con otros fármacos.
- e. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta dado que 1/4 estudios presentaban los datos de los aminoglucósidos agrupados con otros fármacos.
- f. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a la posibilidad de sesgo de selección y resultado presentado en el estudio incluido.
- g. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a la posibilidad de sesgo de selección, comparabilidad y resultado presentado en el estudio incluido.
- h. Se disminuyó un nivel por imprecisión porque no se alcanzó el tamaño de información óptimo en el estudio o estudios incluidos
- i. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta dado que el estudio presentó los datos de los aminoglucósidos agrupados con otros fármacos.

**Tabla. Resumen de los juicios del marco EtD para el uso de aminoglucósidos.**

<b>Problema</b>		No lo sé	Es variable	<b>Sí</b>	Probablemente sí	Probablemente no	No	
<b>Efectos deseados</b>		No lo sé	Es variable	Trivial	<b>Pequeña</b>	Moderada	Grande	
<b>Efectos no deseados</b>		No lo sé	Es variable	<b>Trivial</b>	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Certeza de la evidencia</b>		No hay estudios incluidos	<b>Muy Baja</b>	Baja	Moderada	Alta		
<b>Valores</b>		Existe incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente existe incertidumbre o variabilidad importante	<b>Probablemente no existe incertidumbre o variabilidad importante</b>	No existe incertidumbre o variabilidad importante			
<b>Balace de los efectos</b>		No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	<b>Probablemente favorece a la intervención</b>	Favorece a la intervención
<b>Recursos requeridos</b>		No lo sé	Es variable	Alto costo	Costo Moderado	Costo mínimo o incluso ahorro	<b>Ahorro moderado</b>	Ahorro de gran magnitud
<b>Certeza de la evidencia de los recursos requeridos</b>		<b>No hay estudios incluidos</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
<b>Costo efectividad</b>		No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	<b>Probablemente favorece a la intervención</b>	Favorece a la intervención

						comparación		
<b>Equidad</b>		No lo sé	Es variable	Se reducirá	Probablemente se reducirá	Probablemente no habrá impacto	<b>Probablemente aumentará</b>	Aumentará
<b>Aceptabilidad</b>		No lo sé	Es variable	Sí	<b>Probablemente sí</b>	Probablemente no	No	
<b>Factibilidad</b>		No lo sé	Es variable	Sí	<b>Probablemente sí</b>	Probablemente no	No	

Pregunta 2.

**Tabla. Resumen de hallazgos para los efectos del uso de piperacilina/tazobactam.**

Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Con Carbapenémicos	Con Piperacilina/tazobactam		
<b>Mortalidad (ECA)</b>	El uso de piperacilina/tazobactam puede resultar en un ligero aumento en la mortalidad.	43 por 1000	59 por 1000	<b>RR 1,36</b> (0,33 a 5,67)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
		16 pacientes más por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		3 estudios (datos de 458 pacientes)	
<b>Mortalidad (Observacionales)- Terapia empírica</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de piperacilina/tazobactam como terapia empírica en la mortalidad.	196 por 1000	222 por 1000	<b>OR 1,17</b> (0,73 a 1,88)	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c,d,e</sup>
		26 pacientes más por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		12 estudios (datos de 1080 pacientes)	
<b>Mortalidad (Observacionales) - Terapia definitiva</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de piperacilina/tazobactam como terapia definitiva en la mortalidad.	151 por 1000	112 por 1000	<b>OR 0,71</b> (0,33 a 1,55)	⊕○○○ Muy baja <sup>c,d,f</sup>
		39 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		9 estudios (datos de 1380 pacientes)	
<b>Hospitalización (ECA)</b>	El uso de piperacilina/tazobactam puede resultar en poca o ninguna diferencia en la hospitalización.	176 por 1000	106 por 1000	<b>RR 0,6</b> (0,18 a 1,94)	⊕⊕○○ Baja <sup>b,g</sup>
		70 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		1 estudio (datos de 72 pacientes)	
<b>Hospitalización (Observacionales) - Terapia empírica</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de piperacilina/tazobactam como terapia empírica en la hospitalización.	173 por 1000	133 por 1000	<b>OR 0,73</b> (0,43 a 1,26)	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c,h</sup>
		40 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		5 estudios (datos de 685 pacientes)	

<b>Hospitalización (Observacionales) - Terapia definitiva</b>	El uso de piperacilina/tazobactam como terapia definitiva puede disminuir la hospitalización.	144 por 1000	64 por 1000	<b>OR 0,41</b> (0,21 a 0,82)  3 estudios (datos de 1026 pacientes)	⊕⊕○○ Baja <sup>c,h</sup>
		80 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)			
<b>Falla clínica (ECA)</b>	El uso de piperacilina/tazobactam puede resultar en poca o ninguna diferencia en la falla clínica.	118 por 1000	211 por 1000	<b>RR 1,79</b> (0,59 a 5,42)  1 estudio (datos de 72 pacientes)	⊕⊕○○ Baja <sup>b,i</sup>
<b>Falla clínica (Observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de piperacilina/tazobactam en la falla clínica.	233 por 1000	437 por 1000	<b>OR 2,55</b> (0,22 a 29,07)  2 estudios (datos de 176 pacientes)	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c,j,k</sup>
<b>Duración de la terapia (ECA)</b>	El uso de piperacilina/tazobactam puede resultar en un ligero aumento de los días de terapia.	5.79 días	6.15 días	1 estudio (datos de 72 pacientes)	⊕⊕○○ Baja <sup>b,i</sup>
0.36 días más (IC 95 % 2.07 menos a 2.79 más)  MD 0.36 (-2.07 a 2.79)					
<b>Duración de la terapia (Observacional)</b>	El uso de piperacilina/tazobactam puede resultar en poca o ninguna diferencia en los días de terapia.	9.3 días	10 días	1 estudio (datos de 150 pacientes)	⊕⊕○○ Baja <sup>b,c</sup>
0.7 días más (IC 95 % 0.76 menos a 2.16 más)					

		MD 0.70 (-0.76 a 2.16)			
<b>Resolución de síntomas</b>	El uso de piperacilina/tazobactam puede resultar en poca o ninguna diferencia en la resolución de síntomas.	Un RCT que comparó el uso de piperacilina-tazobactam versus uso de carbapenémico (meropenem) indicó que el tiempo hasta la resolución clínica de la infección fue similar entre los grupos; la mediana de días de resolución después de la aleatorización fue de 1 (RIQ 0–1) en ambos grupos (Stewart AG, 2021)			⊕⊕○○ Baja <sup>l,m</sup>
<b>Recaída microbiológica (ECA)</b>	El uso de piperacilina/tazobactam puede resultar en poca o ninguna diferencia en la recaída microbiológica.	88 por 1000	11 por 1000	<b>RR 0,13</b> (0,01 a 2,4)	⊕⊕○○ Baja <sup>b,g</sup>
		77 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		1 estudio (datos de 72 pacientes)	
<b>Recaída microbiológica (Observacionales) - Terapia empírica</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de piperacilina/tazobactam como terapia empírica en la recaída microbiológica.	37 por 1000	24 por 1000	<b>OR 0,66</b> (0,25 a 1,71)	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c,j,k</sup>
		13 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		2 estudios (datos de 275 pacientes)	
<b>Recaída microbiológica (Observacionales) - Terapia definitiva</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de piperacilina/tazobactam como terapia definitiva en la recaída microbiológica.	17 por 1000	25 por 1000	<b>OR 1,46</b> (0,08 a 28,3)	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c,h</sup>
		8 pacientes más por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		1 estudio (datos de 251 pacientes)	

<b>Eventos adversos</b>	El uso de piperacilina/tazobactam puede resultar en poca o ninguna diferencia en la aparición de eventos adversos.	Un RCT que comparó el uso de piperacilina-tazobactam versus uso de carbapenémico (meropenem) indicó que no se registraron eventos adversos graves no fatales para ninguno de los grupos de estudio. Ocurrieron dos muertes en el grupo de meropenem. Una muerte ocurrió 28 días después de la aleatorización y se atribuyó a falla multiorgánica y sepsis debido a infecciones del torrente sanguíneo por <i>S. marcescens</i> . La otra muerte ocurrió 8 días después de la aleatorización y fue secundaria a cardiopatía isquémica (Stewart AG, 2021).		⊕⊕○○ Baja <sup>l,m</sup>
-------------------------	--	--	--	-----------------------------

RR: Riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza al 95%; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

**EXPLICACIONES**

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo debido a la posibilidad de sesgo de selección, rendimiento, detección, deserción e informe presentado en algunos de los estudios incluidos.
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión porque los límites del intervalo de confianza al 95% estimado cruzan el umbral del efecto.
- c. Se disminuyó un nivel por el tipo de diseño debido a las limitaciones de los estudios por la ausencia de un grupo de control independiente.
- d. A pesar de que se identificaron algunas posibilidades de sesgo, no se consideró suficiente para disminuir la calidad de la evidencia.
- e. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta dado que 6/12 estudios presentaban los datos de piperacilina/tazobactam agrupados con otros fármacos.
- f. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta dado que 5/9 estudios presentaban los datos de piperacilina/tazobactam agrupados con otros fármacos.
- g. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo debido a la posibilidad de sesgo de rendimiento, detección, deserción e informe presentado en algunos de los estudios incluidos.
- h. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta dado que los estudios presentaban los datos de piperacilina/tazobactam agrupados con otros fármacos.
- i. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo debido a la posibilidad de sesgo de rendimiento, detección, deserción e informe presentado en algunos de los estudios incluidos.
- j. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta dado que 1/2 estudios presentaban los datos de piperacilina/tazobactam agrupados con otros fármacos.
- k. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia debido a la identificación de heterogeneidad considerable (>75 %) en los resultados agrupados ( $I^2 = 82\%$ ).
- l. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo debido a la posibilidad de sesgo de rendimiento, detección y deserción presentado en el estudio incluido.
- m. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia porque no se alcanzó el tamaño de información óptimo en el estudio.

**Tabla. Resumen de los juicios del marco EtD para el uso de piperacilina/tazobactam.**

<b>Problema</b>	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	
<b>Efectos deseados</b>	No lo sé	Es variable	Trivial	<b>Pequeña</b>	Moderada	Grande	
<b>Efectos no deseados</b>	No lo sé	Es variable	<b>Trivial</b>	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Certeza de la evidencia</b>	No hay estudios incluidos	<b>Muy baja</b>	Baja	Moderada	Alta		
<b>Valores</b>	Existe incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente existe incertidumbre o variabilidad importante	<b>Probablemente no existe incertidumbre o variabilidad importante</b>	No existe incertidumbre o variabilidad importante			
<b>Balance de los efectos</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	<b>Probablemente favorece a la comparación</b>	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
<b>Recursos requeridos</b>	No lo sé	Es variable	Alto costo	Costo moderado	<b>Costo mínimo o incluso ahorro</b>	Ahorro moderado	Ahorro de gran magnitud
<b>Certeza de la evidencia sobre los recursos requeridos</b>	<b>No hay estudios incluidos</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
<b>Costo efectividad</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	<b>Probablemente favorece a la comparación</b>	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
<b>Equidad</b>	No lo sé	Es variable	Se reducirá	Probablemente se reducirá	<b>Probablemente no habrá impacto</b>	Probablemente aumentará	Aumentará
<b>Aceptabilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	<b>Probablemente no</b>	No	
<b>Factibilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	<b>Probablemente sí</b>	Probablemente no	No	

Pregunta 3.

**Tabla. Resumen de hallazgos para los efectos del uso de ertapenem.**

Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Con IMI o MER	Con ERT		
<b>Mortalidad (ECA)</b>	El uso de ertapenem probablemente resulte en una gran reducción en la mortalidad.	294 por 1000	94 por 1000	<b>RR 0,32</b> (0,1 a 1,05)  1 estudio (datos de 66 pacientes)	 Moderada <sup>a, b</sup>
<b>Mortalidad - Terapia empírica (observacionales)</b>	El uso de ertapenem como terapia empírica puede resultar en una gran reducción de la mortalidad.	233 por 1000	32 por 1000	<b>OR 0,11</b> (0,01 a 0,8)  1 estudio (datos de 195 pacientes)	 Baja <sup>c, d</sup>
<b>Mortalidad - Terapia definitiva (observacionales)</b>	El uso de ertapenem como terapia definitiva puede resultar en una gran reducción de la mortalidad.	196 por 1000	87 por 1000	<b>OR 0,39</b> (0,28 a 0,55)  5 estudios (datos de 1549 pacientes)	 Baja <sup>c, d</sup>
<b>Cura clínica (ECA)</b>	El uso de ertapenem probablemente resulte en un gran aumento en la cura clínica.	706 por 1000	939 por 1000	<b>RR 1,33</b> (1,05 a 1,68)  1 estudio (datos de 66 pacientes)	 Moderada <sup>a, e</sup>
<b>Cura clínica - Terapia empírica (observacionales)</b>	El uso de ertapenem como terapia empírica puede resultar en un	233 por 1000	844 por 1000	<b>OR 17,76</b> (6,4 a 49,31)	 Baja <sup>c, d</sup>

	gran aumento en la cura clínica.	611 pacientes más por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)	1 estudio (datos de 195 pacientes)	
<b>Cura clínica - Terapia definitiva (observacionales)</b>	El uso de ertapenem como terapia definitiva puede incrementar la cura clínica.	789 por 1000 878 por 1000  89 pacientes más por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)	<b>OR 1,92</b> (1,16 a 3,17)  1 estudio (datos de 509 pacientes)	 Baja <sup>c, d</sup>
<b>Duración de la terapia (ECA)</b>	El uso de ertapenem probablemente resulte en una ligera reducción en la duración de la terapia.	16.5 días 14.4 días  2.1 días menos (IC 95 % 6.2 menos a 2 más)  MD -2.10 (-6.2 a 2)	1 estudio (datos de 66 pacientes)	 Moderada <sup>a, e</sup>
<b>Duración de la terapia (observacionales)</b>	El uso de ertapenem puede resultar en una ligera reducción en la duración de la terapia.	15.3 días 13.13 días  2.17 días menos (IC 95 % 3.59 menos a 0.75 menos)  MD -2.17 (-3.59 a -0.75)	1 estudio (datos de 603 pacientes)	 Baja <sup>a, e</sup>
<b>Eventos adversos (ECA)</b>	El uso de ertapenem probablemente resulte en poca o ninguna diferencia en la aparición de eventos adversos.	No se reportaron diferencias significativas en los eventos adversos entre grupos, sin embargo se discontinuó el uso de ertapenem en un paciente del grupo intervenido debido al desarrollo de eventos adversos neurológicos (mareos y dolor de cabeza) que		 Moderada <sup>a, e</sup>

		remitieron al cambiar a meropenem (Rattanaumpawan, 2017).			
<b>Hospitalización (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de ertapenem en la hospitalización.	514 por 1000	673 por 1000	<b>OR 1,95</b> (0,96 a 3,95)	 Muy baja <sup>c, d, f</sup>
		159 pacientes más por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		1 estudio (datos de 158 pacientes)	
<b>Admisión a UCI - Terapia empírica (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de ertapenem como terapia empírica en la admisión a UCI.	160 por 1000	31 por 1000	<b>OR 0,17</b> (0,02 a 1,3)	 Muy baja <sup>c, d, f</sup>
		129 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		1 estudio (datos de 195 pacientes)	
<b>Admisión a UCI - Terapia definitiva (observacionales)</b>	El uso de ertapenem como terapia definitiva puede reducir la admisión a UCI.	306 por 1000	123 por 1000	<b>OR 0,32</b> (0,23 a 0,44)	 Baja <sup>c, d</sup>
		183 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)		2 estudios (datos de 1112 pacientes)	
<b>Días de estadía hospitalaria (observacionales)</b>	El uso de ertapenem puede reducir los días de estadía hospitalaria.	21.5 días	15.7 días	1 estudio (datos de 603 pacientes)	 Baja <sup>c, d</sup>
		5.8 días menos (IC 95 % 9.97 menos a 2.63 menos)			
		MD -5.80 (-8.97 a -2.63)			

<p><b>Días de estadía en UCI (observacionales)</b></p>	<p>La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de ertapenem en los días de estadía en UCI.</p>	<p>10.2 días</p>	<p>8.5 días</p>	<p>1 estudio (datos de 603 pacientes)</p>	<p>⊕○○○ Muy baja<sup>c, d, f</sup></p>
		<p>1.7 días menos (IC 95 % 4.17 menos a 0.77 más)</p> <p>MD -1.70 (-4.17 a 0.77)</p>			
<p><b>Recaída microbiológica (ECA)</b></p>	<p>El uso de ertapenem probablemente resulte en poca o ninguna diferencia en la recaída microbiológica.</p>	<p>353 por 1000</p> <p>166 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 43 menos a 40 más pacientes)</p>	<p>187 por 1000</p>	<p><b>RR 0,53</b> (0,23 a 1,25)</p> <p>1 estudio (datos de 66 pacientes)</p>	<p>⊕⊕⊕○ Moderada<sup>a, e</sup></p>

RR: Riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza al 95%; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

**EXPLICACIONES**

- a. A pesar de que se identificaron algunas posibilidades de sesgo, no se consideró suficiente para disminuir la calidad de la evidencia.
- b. Se disminuyeron dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión debido a que no se alcanzó el tamaño de información óptimo en el estudio incluido y porque los límites del intervalo de confianza del 95 % estimado cruzan el umbral del efecto.
- c. Se disminuye un nivel de evidencia por el tipo de diseño debido a las limitaciones de los estudios por la ausencia de un grupo de control independiente.
- d. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a la posibilidad de sesgo de selección presentado en algunos de los estudios incluidos.
- e. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión debido a que no se alcanzó el tamaño de información óptimo en el estudio incluido.
- f. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión porque los límites del intervalo de confianza del 95 % estimado cruzan el umbral del efecto.

**Tabla. Resumen de los juicios del marco EtD para el uso de ertapenem.**

<b>Problema</b>	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	
<b>Efectos deseados</b>	No lo sé	Es variable	Trivial	Pequeña	<b>Moderada</b>	Grande	
<b>Efectos no deseados</b>	No lo sé	Es variable	<b>Trivial</b>	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Certeza de la evidencia</b>	No hay estudios incluidos	<b>Muy baja</b>	Baja	Moderada	Alta		
<b>Valores</b>	Existe incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente existe incertidumbre o variabilidad importante	<b>Probablemente no existe incertidumbre o variabilidad importante</b>	No existe incertidumbre o variabilidad importante			
<b>Balance de los efectos</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	<b>Probablemente favorece a la intervención</b>	Favorece a la intervención
<b>Recursos requeridos</b>	No lo sé	Es variable	Alto costo	<b>Costo moderado</b>	Costo mínimo o incluso ahorro	Ahorro moderado	Ahorro de gran magnitud
<b>Certeza de la evidencia sobre los recursos requeridos</b>	<b>No hay estudios incluidos</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
<b>Costo efectividad</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	<b>Probablemente favorece a la intervención</b>	Favorece a la intervención
<b>Equidad</b>	No lo sé	Es variable	Se reducirá	Probablemente se reducirá	Probablemente no habrá impacto	<b>Probablemente aumentará</b>	Aumentará
<b>Aceptabilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	<b>Probablemente sí</b>	Probablemente no	No	
<b>Factibilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	

Pregunta 4.

**Tabla. Resumen de hallazgos para los efectos del uso de colistin en monoterapia.**

Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Con COL+ otro antimicrobiano	Con COL		
<b>Mortalidad (ECA)</b>	El uso de colistin en monoterapia puede aumentar la mortalidad.	429 por 1000  25 pacientes más por 1000 (IC 95%: 34 menos a 94 más pacientes)	454 por 1000	<b>RR 1,06</b> (0,92 a 1,22)  8 estudios (datos de 916 pacientes)	 Baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Mortalidad (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de colistin en monoterapia en la mortalidad.	467 por 1000  10 pacientes más por 1000 (IC 95%: 67 menos a 91 más pacientes)	477 por 1000	<b>OR 1,04</b> (0,76 a 1,44)  19 estudios (datos de 1879 pacientes)	 Muy baja <sup>b,c,d,e</sup>
<b>Éxito clínico (ECA)</b>	El uso de colistin en monoterapia puede reducir el éxito clínico.	436 por 1000  74 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 153 menos a 26 más pacientes)	362 por 1000	<b>RR 0,83</b> (0,65 a 1,06)  7 estudios (datos de 707 pacientes)	 Baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Éxito clínico (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de colistin en monoterapia en el éxito clínico.	558 por 1000  56 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 171 menos a 62 más pacientes)	502 por 1000	<b>OR 0,8</b> (0,5 a 1,29)  7 estudios (datos de 893 pacientes)	 Muy baja <sup>b,c,d,e,f</sup>
<b>Eventos adversos (ECA)</b>	El uso de colistin en monoterapia puede resultar en poca o ninguna diferencia en la aparición de eventos adversos.	174 por 1000  11 pacientes más por 1000 (IC 95%: 30 menos a 65 más pacientes)	185 por 1000	<b>RR 1,06</b> (0,83 a 1,37)  4 estudios (datos de 758 pacientes)	 Baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Eventos adversos</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del colistin en	293 por 1000	378 por 1000	<b>OR 1,47</b> (0,99 a 2,19)	 Muy baja <sup>b,c,d,e</sup>

<b>(observacionales )</b>	monoterapia en la aparición de eventos adversos.	85 pacientes más por 1000 (IC 95%: 2 menos a 183 más pacientes)		4 estudios (datos de 530 pacientes)	
<b>Duración de la terapia (ECA)</b>	El uso de colistin en monoterapia puede resultar en poca o ninguna diferencia en los días de terapia.	10.16 días	9.54 días  0.62 días menos (IC 95 % 1.63 menos a 1.87 más)  MD 0.62 (-1.63 a 2.87)	2 estudios (datos de 150 pacientes)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Duración de la ventilación mecánica (observacionales )</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de colistin en monoterapia en los días de ventilación mecánica.	23.66 días	19 días  4.66 días menos (IC 95 % 12.62 menos a 3.43 más)  MD -4.60 (-12.62 a 3.43)	2 estudios (datos de 131 pacientes)	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c,d,e</sup>
<b>Estadía hospitalaria (ECA)</b>	El uso de colistin en monoterapia puede resultar en poca o ninguna diferencia en los días de estadía hospitalaria.	42.66 días	43.31 días  0.65 días más (IC 95 % 5.19 menos a 6.5 más)  MD 0.65 (-5.19 a 6.5)	3 estudios (datos de 359 pacientes)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Estadía hospitalaria (observacionales )</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de colistin en monoterapia en los días de estadía hospitalaria.	29.33 días	29.08 días  0.25 días menos (IC 95 % 7.75 menos a 7.26 más)	4 estudios (datos de 316 pacientes)	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c,d,e</sup>

		MD -0.25 (-7.75 a 7.26)			
<b>Erradicación microbiológica (ECA)</b>	El uso colistin en monoterapia puede resultar en poca o ninguna diferencia en la erradicación microbiológica.	580 por 1000	470 por 1000	<b>RR 0,81</b> (0,63 a 1,03)	 Baja <sup>a,b,c</sup>
		110 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 215 menos a 17 más pacientes)		4 estudios (datos de 402 pacientes)	
<b>Erradicación microbiológica (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de colistin en monoterapia en la erradicación microbiológica.	570 por 1000	430 por 1000	<b>OR 0,57</b> (0,39 a 0,83)	 Muy baja <sup>b,c,d,e</sup>
		140 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 229 a 46 menos pacientes)		5 estudios (datos de 662 pacientes)	
<b>Recaída microbiológica (ECA)</b>	El uso de colistin en monoterapia puede resultar en poca o ninguna diferencia en la erradicación microbiológica.	80 por 1000	69 por 1000	<b>RR 0,9</b> (0,69 a 1,17)	 Baja <sup>a,b,c</sup>
		11 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 105 menos a 58 más pacientes)		2 estudios (datos de 462 pacientes)	
<b>Recaída microbiológica (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del colistin en la recaída microbiológica.	339 por 1000	305 por 1000	<b>OR 2,29</b> (0,73 a 7,19)	 Muy baja <sup>b,c,d,e</sup>
		34 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 34 menos a 402 más pacientes)		1 estudio (datos de 82 pacientes)	

RR: Riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza al 95%; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

#### EXPLICACIONES

- a. A pesar de que se identificaron algunas posibilidades de sesgo, no se consideró suficiente para disminuir la calidad de la evidencia.
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta, ya que algunos de los estudios incluidos presentaron poblaciones diferentes a la de interés (adultos hospitalizados con infecciones graves por Gram negativos resistentes).
- c. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión porque los límites del intervalo de confianza al 95% estimado cruzan el umbral del efecto.

d. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por el tipo de diseño debido a las limitaciones de los estudios por la ausencia de un grupo control independiente.

e. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a la posibilidad de sesgo de selección, comparabilidad y resultado presentado en algunos de los estudios incluidos.

f. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a la identificación de heterogeneidad sustancial (>60 %) en los resultados agrupados ( $I^2 = 61\%$ ).

**Tabla. Resumen de los juicios del marco EtD para el uso de colistin en monoterapia.**

<b>Problema</b>	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	
<b>Efectos deseados</b>	No lo sé	Es variable	Trivial	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Efectos no deseados</b>	No lo sé	Es variable	Trivial	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Certeza de la evidencia</b>	No hay estudios incluidos	<b>Muy baja</b>	Baja	Moderada	Alta		
<b>Valores</b>	Existe incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente existe incertidumbre o variabilidad importante	<b>Probablemente no existe incertidumbre o variabilidad importante</b>	No existe incertidumbre o variabilidad importante			
<b>Balace de los efectos</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	<b>Probablemente favorece a la comparación</b>	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
<b>Recursos requeridos</b>	No lo sé	Es variable	Alto costo	Costo moderado	<b>Costo mínimo o incluso ahorro</b>	Ahorro moderado	Ahorro de gran magnitud
<b>Certeza de la evidencia sobre los recursos requeridos</b>	<b>No hay estudios incluidos</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
<b>Costo efectividad</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	<b>No favorece ni a la intervención ni a la comparación</b>	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
<b>Equidad</b>	No lo sé	Es variable	Se reducirá	Probablemente se reducirá	<b>Probablemente no habrá impacto</b>	Probablemente aumentará	Aumentará
<b>Aceptabilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	<b>Probablemente no</b>	No	
<b>Factibilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	<b>Probablemente no</b>	No	

Pregunta 5.

**Tabla. Resumen de hallazgos para los efectos del uso de tratamiento abreviado de 7 días.**

Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Con 14 días	Con 7 días		
<b>Mortalidad (ECA)</b>	El uso del tratamiento abreviado por 7 días puede resultar en poca o ninguna diferencia en la mortalidad.	55 por 1000	54 por 1000	<b>RR 0,99</b> (0,78 a 1,24)  12 estudios (datos de 4452 pacientes)	 Baja <sup>b,c</sup>
<b>Mortalidad (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del tratamiento abreviado por 7 días en la mortalidad.	71 por 1000	82 por 1000	<b>OR 1,18</b> (0,85 a 1,64)  5 estudios (datos de 2046 pacientes)	 Muy baja <sup>a,b,c,d</sup>
<b>Éxito clínico (ECA)</b>	El uso del tratamiento abreviado por 7 días puede resultar en poca o ninguna diferencia en el éxito clínico.	611 por 1000	623 por 1000	<b>RR 1,02</b> (0,96 a 1,08)  6 estudios (datos de 2314 pacientes)	 Baja <sup>b,c</sup>
<b>Éxito clínico (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del tratamiento abreviado por 7 días en el éxito clínico.	811 por 1000	817 por 1000	<b>OR 1,04</b> (0,8 a 1,36)  3 estudios (datos de 1475 pacientes)	 Muy baja <sup>a,b,c,d</sup>
<b>Duración de la ventilación mecánica (ECA)</b>	El uso del tratamiento abreviado por 7 días puede resultar en poca o ninguna diferencia en los días de ventilación mecánica.	18.9 días	18.87 días	2 estudios (datos de 216 pacientes)	 Baja <sup>b,c</sup>
			0.03 días menos (IC 95 % 2.33 menos a 2.27 más)		
			MD -0.03 (-2.33 a 2.27)		

<b>Eventos adversos (ECA)</b>	El uso del tratamiento abreviado por 7 días puede resultar en poca o ninguna diferencia en la aparición de eventos adversos.	157 por 1000  9 pacientes menos por 1000 <small>(IC 95%: 28 menos a 13 más pacientes)</small>	148 por 1000  <b>RR 0,94</b> <small>(0,82 a 1,08)</small>  8 estudios <small>(datos de 3407 pacientes)</small>	 Baja <sup>b,c</sup>
<b>Estadía hospitalaria (ECA)</b>	El uso del tratamiento abreviado por 7 días puede resultar en poca o ninguna diferencia en los días de estadía hospitalaria.	1.6 días  0.02 días más <small>(IC 95 % 0.42 menos a 0.45 más)</small>  MD 0.02 <small>(-0.42 a 0.45)</small>	4 estudios <small>(datos de 1212 pacientes)</small>	 Baja <sup>b,c</sup>
<b>Estadía en UCI (ECA)</b>	El uso del tratamiento abreviado por 7 días puede resultar en poca o ninguna diferencia en los días de estadía en UCI.	37.66 días  1.66 días menos <small>(IC 95 % 8.93 menos a 5.61 más)</small>  MD -1.66 <small>(-8.93 a 5.61)</small>	1 estudio (datos de 186 pacientes)	 Baja <sup>b,c</sup>
<b>Reingreso hospitalario (ECA)</b>	El uso del tratamiento abreviado por 7 días puede resultar en poca o ninguna diferencia en el reingreso hospitalario.	169 por 1000  6 pacientes menos por 1000 <small>(IC 95%: 42 menos a 39 más pacientes)</small>	163 por 1000  <b>RR 0,96</b> <small>(0,75 a 1,23)</small>  3 estudios <small>(datos de 1182 pacientes)</small>	 Moderada <sup>c</sup>
<b>Recaída microbiológica (ECA)</b>	El uso del tratamiento abreviado por 7 días puede resultar en poca o ninguna diferencia en la	32 por 1000  11 pacientes más por 1000	43 por 1000  <b>RR 1,37</b> <small>(0,91 a 2,06)</small>	 Baja <sup>b,c</sup>

	recaída microbiológica.	(IC 95%: 3 menos a 33 más pacientes)		6 estudios (datos de 2382 pacientes)	
<b>Recaída microbiológica (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del tratamiento abreviado por 7 días en la recaída microbiológica.	54 por 1000	56 por 1000	<b>OR 1,03</b> (0,65 a 1,64)	 Muy baja <sup>a,b,c,d</sup>
		2 pacientes más por 1000 (IC 95%: 18 menos a 32 más pacientes)		4 estudios (datos de 2217 pacientes)	
<b>Erradicación microbiológica (ECA)</b>	El uso del tratamiento abreviado por 7 días puede resultar en poca o ninguna diferencia en la erradicación microbiológica.	433 por 1000	472 por 1000	<b>RR 1,09</b> (0,95 a 1,24)	 Baja <sup>b,c</sup>
				1 estudio (datos de 1093 pacientes)	

RR: Riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza al 95%; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

#### EXPLICACIONES

a. A pesar de que se identificaron algunas posibilidades de sesgo, no se consideró suficiente para disminuir la calidad de la evidencia.

b. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta, ya que los estudios incluidos presentaron comparaciones entre distintos esquemas de tratamientos diferentes al de interés (7 vs 14 días).

c. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión porque los límites del intervalo de confianza del 95 % estimado cruzan el umbral del efecto.

d. Se disminuye un nivel de evidencia por el tipo de diseño debido a las limitaciones de los estudios por la ausencia de un grupo de control independiente.

**Tabla. Resumen de los juicios del marco EtD para el uso de tratamiento abreviado de 7 días.**

<b>Problema</b>	No lo sé	Es variable	<b>Sí</b>	Probablemente sí	Probablemente no	No	
<b>Efectos deseados</b>	No lo sé	Es variable	Trivial	<b>Pequeña</b>	Moderada	Grande	
<b>Efectos no deseados</b>	No lo sé	Es variable	<b>Trivial</b>	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Certeza de la evidencia</b>	No hay estudios incluidos	<b>Muy baja</b>	Baja	Moderada	Alta		
<b>Valores</b>	Existe incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente existe incertidumbre o variabilidad importante	<b>Probablemente no existe incertidumbre o variabilidad importante</b>	No existe incertidumbre o variabilidad importante			
<b>Balance de los efectos</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	<b>Probablemente favorece a la intervención</b>	Favorece a la intervención
<b>Recursos requeridos</b>	No lo sé	Es variable	Alto costo	Costo moderado	Costo mínimo o incluso ahorro	<b>Ahorro moderado</b>	Ahorro de gran magnitud
<b>Certeza de la evidencia sobre los recursos requeridos</b>	<b>No hay estudios incluidos</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
<b>Costo efectividad</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	<b>Probablemente favorece a la intervención</b>	Favorece a la intervención
<b>Equidad</b>	No lo sé	Es variable	Se reducirá	Probablemente se reducirá	Probablemente no habrá impacto	<b>Probablemente aumentará</b>	Aumentará
<b>Aceptabilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	<b>Probablemente sí</b>	Probablemente no	No	
<b>Factibilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	<b>Probablemente sí</b>	Probablemente no	No	

Pregunta 6.

**Tabla. Resumen de hallazgos para los efectos del uso de tratamiento abreviado de 7 días.**

Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Con 14 días	Con 7 días		
<b>Mortalidad</b>	El tratamiento abreviado por 7 días probablemente resulta en un leve aumento de la mortalidad.	203 por 1000  16 pacientes más por 1000 (IC 95%: 35 menos a 83 más pacientes)	219 por 1000  44 pacientes más por 1000 (IC 95%: 2 a 99 más pacientes)	<b>RR 1,08</b> (0,83 a 1,41)  6 estudios (datos de 1150 pacientes)	 Moderada <sup>a,b</sup>
<b>Falla clínica</b>	El tratamiento abreviado por 7 días probablemente resulta en un leve aumento de la falla clínica.	165 por 1000  44 pacientes más por 1000 (IC 95%: 2 a 99 más pacientes)	209 por 1000  44 pacientes más por 1000 (IC 95%: 2 a 99 más pacientes)	<b>RR 1,27</b> (1,01 a 1,6)  9 estudios (datos de 1267 pacientes)	 Moderada <sup>a,c</sup>
<b>Éxito clínico</b>	El tratamiento abreviado por 7 días puede resultar en poca o ninguna diferencia en el éxito clínico.	726 por 1000  0 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 80 menos a 87 más pacientes)	726 por 1000  0 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 80 menos a 87 más pacientes)	<b>RR 1</b> (0,89 a 1,12)  6 estudios (datos de 580 pacientes)	 Baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Sobreinfección</b>	El tratamiento abreviado por 7 días puede disminuir la sobreinfección.	226 por 1000  140 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 192 a 7 menos pacientes)	86 por 1000  140 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 192 a 7 menos pacientes)	<b>RR 0,38</b> (0,15 a 0,97)  2 estudios (datos de 121 pacientes)	 Baja <sup>a,c,d</sup>
<b>Días de estadía hospitalaria</b>	La evidencia es muy incierta sobre el uso de tratamiento abreviado por 7 días en los días de estadía hospitalaria.	14.3 días  1.6 días menos desde (IC 95 % 5.76 menos a 2.56 más)  MD -1.60 (-5.76 a 2.56)	12.7 días  1.6 días menos desde (IC 95 % 5.76 menos a 2.56 más)  MD -1.60 (-5.76 a 2.56)	1 estudio (datos de 40 pacientes)	 Muy baja <sup>a,b,c,d</sup>

<b>Recaída microbiológica</b>	El tratamiento abreviado por 7 días probablemente resulta en poca o ninguna diferencia en la recaída microbiológica.	78 por 1000	108 por 1000  30 pacientes más por 1000 <small>(IC 95%: 5 menos a 81 más pacientes)</small>	<b>RR 1,38</b> <small>(0,94 a 2,03)</small>  4 estudios (datos de 1039 pacientes)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>b</sup>
-------------------------------	--	----------------	---	--	-------------------------------

RR: Riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza al 95%; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

**EXPLICACIONES**

- a. A pesar de que se identificaron algunas posibilidades de sesgo, no se consideró suficiente para disminuir la calidad de la evidencia.
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión porque los límites del intervalo de confianza al 95% estimado cruzan el umbral del efecto.
- c. Se disminuyó un nivel porque los estudios incluyeron diferentes comparaciones respecto a la duración del tratamiento.
- d. Se disminuyó un nivel porque no se cumplió con el tamaño de información óptimo en los estudios incluidos.

**Tabla. Resumen de los juicios del marco EtD para el uso de tratamiento abreviado de 7 días.**

<b>Problema</b>	No lo sé	Es variable	<b>Sí</b>	Probablemente sí	Probablemente no	No	
<b>Efectos deseados</b>	No lo sé	Es variable	<b>Trivial</b>	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Efectos no deseados</b>	No lo sé	Es variable	Trivial	<b>Pequeña</b>	Moderada	Grande	
<b>Certeza de la evidencia</b>	No hay estudios incluidos	<b>Muy baja</b>	Baja	Moderada	Alta		
<b>Valores</b>	Existe incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente existe incertidumbre o variabilidad importante	<b>Probablemente no existe incertidumbre o variabilidad importante</b>	No existe incertidumbre o variabilidad importante			
<b>Balance de los efectos</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	<b>Probablemente favorece a la intervención</b>	Favorece a la intervención
<b>Recursos requeridos</b>	No lo sé	Es variable	Alto costo	Costo moderado	Costo mínimo o incluso ahorro	<b>Ahorro moderado</b>	Ahorro de gran magnitud
<b>Certeza de la evidencia sobre los recursos requeridos</b>	<b>No hay estudios incluidos</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
<b>Costo efectividad</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	<b>Probablemente favorece a la intervención</b>	Favorece a la intervención
<b>Equidad</b>	No lo sé	Es variable	Se reducirá	Probablemente se reducirá	Probablemente no habrá impacto	<b>Probablemente aumentará</b>	Aumentará
<b>Aceptabilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	<b>Probablemente sí</b>	Probablemente no	No	
<b>Factibilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	<b>Probablemente sí</b>	Probablemente no	No	

Pregunta 7.

**Tabla. Resumen de hallazgos para los efectos del uso de tigeciclina.**

Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Con CAZ/AVI	Con tigeciclina		
<b>Mortalidad</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la tigeciclina en la mortalidad.	486 por 1000	538 por 1000	<b>OR 1,23</b> (0,52 a 2,95)  2 estudios (datos de 178 pacientes)	 Muy baja <sup>a, b, c</sup>
		52 pacientes más por 1000 (IC 95%: 156 menos a 250 más pacientes)			
<b>Cura clínica</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la tigeciclina en la cura clínica.	512 por 1000	290 por 1000	<b>OR 0,39</b> (0,17 a 0,88)  1 estudio (datos de 105 pacientes)	 Muy baja <sup>a, b, d</sup>
		222 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 360 a 32 menos pacientes)			
<b>Ventilación mecánica</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la tigeciclina en la ventilación mecánica.	860 por 1000	952 por 1000	<b>OR 3,19</b> (0,75 a 13,54)  1 estudio (datos de 105 pacientes)	 Muy baja <sup>a, b, e</sup>
		92 pacientes más por 1000 (IC 95%: 38 menos a 128 más pacientes)			
<b>Cura microbiológica</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la tigeciclina en la cura microbiológica.	744 por 1000	344 por 1000	<b>OR 0,18</b> (0,07 a 0,42)  1 estudio (datos de 105 pacientes)	 Muy baja <sup>a, b, d</sup>
		400 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 575 a 194 menos pacientes)			
<b>Falla clínica</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la tigeciclina en la falla clínica.	En una serie de casos de pacientes pediátricos con trasplante hepático, la terapia basada en tigeciclina se usó como tratamiento inicial y se retiró debido a fracaso clínico (5 casos) o colestasia (1 caso). Después de la infección por Enterobacteriales			 Muy baja <sup>d, f, g</sup>

		<p>resistentes a carbapenémicos, la mediana del tiempo para convertir a CAZ/AVI fue de 7,5 días (IQR 7,0 a 8,8) y la mediana de duración del tratamiento con CAZ/AVI fue de 21,0 días (IQR 20,3 a 28,5) (Wang 2022).</p>		
<p>RR: Riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza al 95%; ECA: ensayo clínico aleatorizado.</p> <p><b>EXPLICACIONES</b></p> <p>a. A pesar de que se identificaron algunas posibilidades de sesgo, no se consideró suficiente para disminuir la calidad de la evidencia.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel debido a diferencias entre la población incluida en el estudio de Shi 2021 (personas con neumonía) y la población de interés.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel porque los límites del intervalo de confianza al 95% estimado cruzan el umbral del efecto.</p> <p>d. Se disminuyó un nivel porque no se cumplió con el tamaño de información óptimo en el estudio incluido.</p> <p>e. Se disminuyó dos niveles porque los límites del intervalo de confianza al 95% estimado cruzan el umbral del efecto y no se cumplió con el tamaño de información óptimo en el estudio incluido.</p> <p>f. Se disminuyó un nivel debido a la posibilidad de sesgo de selección, comparabilidad y resultado presentado en el estudio incluido.</p> <p>g. Se disminuyó un nivel debido a diferencias entre la población incluida (personas &lt;12 años) y la población de interés.</p>				

Tabla. Resumen de los juicios del marco EtD para el uso de tigeciclina.

<b>Problema</b>	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	
<b>Efectos deseados</b>	No lo sé	Es variable	Trivial	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Efectos no deseados</b>	No lo sé	Es variable	Trivial	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Certeza de la evidencia</b>	No hay estudios incluidos	<b>Muy baja</b>	Baja	Moderada	Alta		
<b>Valores</b>	Existe incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente existe incertidumbre o variabilidad importante	<b>Probablemente no existe incertidumbre o variabilidad importante</b>	No existe incertidumbre o variabilidad importante			
<b>Balance de los efectos</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	<b>Probablemente favorece a la comparación</b>	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
<b>Recursos requeridos</b>	No lo sé	Es variable	Alto costo	Costo moderado	<b>Costo mínimo o incluso ahorro</b>	Ahorro moderado	Ahorro de gran magnitud
<b>Certeza de la evidencia sobre los recursos requeridos</b>	<b>No hay estudios incluidos</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
<b>Costo efectividad</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	<b>Probablemente favorece a la comparación</b>	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
<b>Equidad</b>	No lo sé	Es variable	Se reducirá	Probablemente se reducirá	Probablemente no habrá impacto	<b>Probablemente aumentará</b>	Aumentará
<b>Aceptabilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	<b>Probablemente sí</b>	Probablemente no	No	
<b>Factibilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	<b>Probablemente sí</b>	Probablemente no	No	

Pregunta 8.

**Tabla. Resumen de hallazgos para los efectos de desescalar la terapia antimicrobiana.**



Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Con No desescalar	Con Desescalar		
<b>Mortalidad</b>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de desescalar en la mortalidad.	298 por 1000	194 por 1000	<b>RR 0,65</b> (0,39 a 1,09)  5 estudios (datos de 832 pacientes)	 Muy baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Cura clínica</b>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de desescalar en la cura clínica.	706 por 1000	938 por 1000	<b>RR 1,33</b> (1,05 a 1,68)  1 estudio (datos de 66 pacientes)	 Muy baja <sup>c,d,e</sup>
<b>Estadía hospitalaria</b>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de desescalar en la estadía hospitalaria.	17.2 días	13.8 días	2 estudios (datos de 233 pacientes)  3.4 días menos (IC 95 % 15.97 menos a 9.18 más)  MD -3.40 (-15.97 a 9.18)	 Muy baja <sup>b,c,f</sup>
<b>Estadía en UCI</b>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de desescalar en la estadía en UCI.	5.9 días	6.39 días	2 estudios (datos de 283 pacientes)  0.49 días más (IC 95 % 4.34 menos a 5.33 más)  MD 0.49 (-4.34 a 5.33)	 Muy baja <sup>b,c,g</sup>

RR: Riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza al 95%; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

**EXPLICACIONES**

- a. Se disminuyó un nivel por inconsistencia porque se identificó una heterogeneidad sustancial.
- b. Se disminuyó un nivel por imprecisión porque los límites del intervalo de confianza al 95% estimado cruzan el umbral del efecto.
- c. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta porque las intervenciones incluidas en los estudios tienen varias diferencias o variaciones.
- d. Se disminuyó un nivel por imprecisión porque no se cumplió con el tamaño de información óptimo en el estudio incluido.
- e. Se disminuyó un nivel debido a la posibilidad de sesgo de realización y detección presentado en el estudio incluido.
- f. Se disminuyó un nivel por inconsistencia porque se identificó una heterogeneidad considerable en los resultados agrupados ( $I^2 = 79\%$ ).
- g. Se disminuyó un nivel por inconsistencia porque se identificó una heterogeneidad sustancial en los resultados agrupados ( $I^2 = 64\%$ ).

**Tabla. Resumen de los juicios del marco EtD para desescalar la terapia antimicrobiana.**

<b>Problema</b>	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	
<b>Efectos deseados</b>	No lo sé	Es variable	Trivial	<b>Pequeña</b>	Moderada	Grande	
<b>Efectos no deseados</b>	No lo sé	Es variable	<b>Trivial</b>	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Certeza de la evidencia</b>	No hay estudios incluidos	<b>Muy baja</b>	Baja	Moderada	Alta		
<b>Valores</b>	Existe incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente existe incertidumbre o variabilidad importante	<b>Probablemente no existe incertidumbre o variabilidad importante</b>	No existe incertidumbre o variabilidad importante			
<b>Balance de los efectos</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	<b>Probablemente favorece a la intervención</b>	Favorece a la intervención
<b>Recursos requeridos</b>	No lo sé	Es variable	Alto costo	Costo moderado	Costo mínimo o incluso ahorro	<b>Ahorro moderado</b>	Ahorro de gran magnitud
<b>Certeza de la evidencia sobre los recursos requeridos</b>	<b>No hay estudios incluidos</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
<b>Costo efectividad</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	<b>Favorece a la intervención</b>
<b>Equidad</b>	No lo sé	Es variable	Se reducirá	Probablemente se reducirá	<b>Probablemente no habrá impacto</b>	Probablemente aumentará	Aumentará
<b>Aceptabilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	<b>Probablemente sí</b>	Probablemente no	No	
<b>Factibilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	

Pregunta 9.

**Tabla. Resumen de hallazgos para los efectos del uso de ceftazidima/avibactam más aztreonam.**

Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Con otras terapias	Con CAZ/AVI + aztreonam		
<b>Mortalidad (CAZ/AVI+AZT versus otras terapias)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de usar ceftazidima/avibactam más aztreonam en la mortalidad.	438 por 1000  249 pacientes menos por 1000  (IC 95%: 346 a 98 menos pacientes)	189 por 1000  269 pacientes menos por 1000  (IC 95%: 397 a 85 menos pacientes)	<b>OR 0,3</b> (0,13 a 0,66)  2 estudios (datos de 128 pacientes)	 Muy baja <sup>a</sup>
<b>Falla clínica (CAZ/AVI+AZT versus otras terapias)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de usar ceftazidima/avibactam más aztreonam en la falla clínica.	520 por 1000  269 pacientes menos por 1000  (IC 95%: 397 a 85 menos pacientes)	251 por 1000  269 pacientes menos por 1000  (IC 95%: 397 a 85 menos pacientes)	<b>OR 0,31</b> (0,13 a 0,71)  1 estudio (datos de 102 pacientes)	 Muy baja <sup>b</sup>
<b>Ventilación mecánica (CAZ/AVI+AZT versus otras terapias)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de usar ceftazidima/avibactam más aztreonam en la ventilación mecánica.	280 por 1000  47 pacientes más por 1000  (IC 95%: 106 menos a 251 más pacientes)	327 por 1000  47 pacientes más por 1000  (IC 95%: 106 menos a 251 más pacientes)	<b>OR 1,25</b> (0,54 a 2,91)  1 estudio (datos de 102 pacientes)	 Muy baja <sup>c</sup>
<b>Duración de la terapia (CAZ/AVI+AZT versus otras terapias)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de usar ceftazidima/avibactam más aztreonam en la duración de la terapia.	9.08 días  1.92 días más  (IC 95 % 0.03 más a 3.81 más)	11 días  1.92 días más  (IC 95 % 0.03 más a 3.81 más)	1 estudio (datos de 102 pacientes)	 Muy baja <sup>b</sup>

		MD 1.92 (0.03 a 3.81)		
<b>Eventos adversos (CAZ/AVI+AZT versus otras terapias)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de usar ceftazidima/avibactam más aztreonam en los eventos adversos.	200 por 1000 20 por 1000 180 pacientes menos por 1000  (IC 95%: 198 a 62 menos pacientes)	<b>OR 0,08</b> (0,01 a 0,64)  1 estudio (datos de 102 pacientes)	 Muy baja <sup>b</sup>
<b>Mortalidad (CAZ/AVI+AZT versus cefiderocol)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de usar ceftazidima/avibactam más aztreonam en la mortalidad.	Un estudio observacional comparó los efectos de tres esquemas antimicrobianos de última línea (ceftazidima/avibactam con aztreonam, n=3; cefiderocol, n=24; imipenem, n=3). Cuatro pacientes (13%) presentaron infecciones por <i>K. pneumoniae</i> productora de MBL y fueron tratados con CAZ/AVI+AZT o cefiderocol. La mortalidad por todas las causas fue de 67% (2/3) para el grupo CAZ/AVI+AZT y de 21% (5/24) para el grupo tratado con cefiderocol (Larcher R 2022).		 Muy baja <sup>d</sup>
<b>Falla clínica (CAZ/AVI+AZT versus cefiderocol)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de usar ceftazidima/avibactam más aztreonam en la falla clínica.	Un estudio observacional comparó los efectos de tres esquemas antimicrobianos de última línea (ceftazidima/avibactam con aztreonam, n=3; cefiderocol, n=24; imipenem, n=3). Cuatro pacientes (13%) presentaron infecciones por <i>K. pneumoniae</i> productora de MBL y fueron tratados con CAZ/AVI+AZT o cefiderocol. La falla clínica fue de 67% (2/3) para el grupo CAZ/AVI+AZT y de 29% (7/24) para el grupo tratado con cefiderocol (Larcher R 2022).		 Muy baja <sup>d</sup>
<b>Duración de la terapia (CAZ/AVI+AZT)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de usar ceftazidima/avibactam más	Un estudio observacional comparó los efectos de tres esquemas antimicrobianos de última línea (ceftazidima/avibactam con aztreonam, n=3; cefiderocol, n=24; imipenem, n=3). Cuatro pacientes (13%)		 Muy baja <sup>d</sup>

<p><b>versus cefiderocol)</b></p>	<p>aztreonam en la duración de la terapia.</p>	<p>presentaron infecciones por <i>K. pneumoniae</i> productora de MBL y fueron tratados con CAZ/AVI+AZT o cefiderocol. La mediana de días de terapia fue de 14 días (IQR:12-18) para el grupo CAZ/AVI+AZT y de 14 días (IQR: 12-31) para el grupo tratado con cefiderocol (Larcher R 2022).</p>		
<p><b>Eventos adversos (CAZ/AVI+AZT versus cefiderocol)</b></p>	<p>La evidencia es muy incierta acerca del efecto de usar ceftazidima/avibactam más aztreonam en los eventos adversos.</p>	<p>Un estudio observacional comparó los efectos de tres esquemas antimicrobianos de última línea (ceftazidima/avibactam con aztreonam, n=3; cefiderocol, n=24; imipenem, n=3). Cuatro pacientes (13%) presentaron infecciones por <i>K. pneumoniae</i> productora de MBL y fueron tratados con CAZ/AVI+AZT o cefiderocol. Se reportó que una persona presentó eventos adversos en el grupo CAZ/AVI+AZT y tres en el grupo tratado con cefiderocol (Larcher R 2022).</p>		<p> Muy baja<sup>d</sup></p>

RR: Riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza al 95%; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

**EXPLICACIONES**

- a. a. Se disminuyó un nivel por imprecisión porque no se cumplió con el tamaño de información óptimo en los estudios incluidos.
- b.
- c. b. Se disminuyó un nivel por imprecisión porque no se cumplió con el tamaño de información óptimo en el estudio incluido.
- d.
- e. c. Se disminuyó dos niveles por imprecisión porque los límites del intervalo de confianza al 95% estimado cruzan el umbral del efecto y no se cumplió con el tamaño de información óptimo en el estudio incluido.

d. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta porque la comparación (cefiderocol) es diferente al grupo de interés (otras terapias). Se disminuyó un nivel por imprecisión porque no se cumplió con el tamaño de información óptimo en el estudio incluido.

Tabla. Resumen de los juicios del marco EtD para el uso de ceftazidima/avibactam más aztreonam.

<b>Problema</b>	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	
<b>Efectos deseados</b>	No lo sé	Es variable	Trivial	Pequeña	<b>Moderada</b>	Grande	
<b>Efectos no deseados</b>	No lo sé	Es variable	<b>Trivial</b>	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Certeza de la evidencia</b>	No hay estudios incluidos	<b>Muy baja</b>	Baja	Moderada	Alta		
<b>Valores</b>	Existe incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente existe incertidumbre o variabilidad importante	<b>Probablemente no existe incertidumbre o variabilidad importante</b>	No existe incertidumbre o variabilidad importante			
<b>Balance de los efectos</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	<b>Probablemente favorece a la intervención</b>	Favorece a la intervención
<b>Recursos requeridos</b>	No lo sé	Es variable	Alto costo	<b>Costo moderado</b>	Costo mínimo o incluso ahorro	Ahorro moderado	Ahorro de gran magnitud
<b>Certeza de la evidencia sobre los recursos requeridos</b>	<b>No hay estudios incluidos</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
<b>Costo efectividad</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	<b>Probablemente favorece a la intervención</b>	Favorece a la intervención
<b>Equidad</b>	No lo sé	Es variable	Se reducirá	<b>Probablemente se reducirá</b>	Probablemente no habrá impacto	Probablemente aumentará	Aumentará
<b>Aceptabilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	<b>Probablemente sí</b>	Probablemente no	No	
<b>Factibilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	<b>Probablemente sí</b>	Probablemente no	No	

Pregunta 10.

**Tabla. Resumen de hallazgos para los efectos del uso de infusiones continuas/extendidas de betalactámicos.**

Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Con I. intermitente	Con I. continua		
<b>Mortalidad</b>	El uso de infusiones continuas de betalactámicos podría reducir la mortalidad.	236 por 1000	201 por 1000	<b>RR 0,85</b> (0,7 a 1,03)	 Baja <sup>a,b</sup>
		35 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 71 menos a 7 más pacientes)		13 estudios (datos de 1429 pacientes)	
<b>Éxito clínico</b>	El uso de infusiones continuas de betalactámicos podría aumentar ligeramente el éxito clínico.	509 por 1000	545 por 1000	<b>RR 1,07</b> (0,99 a 1,15)	 Baja <sup>a,b</sup>
		36 pacientes más por 1000 (IC 95%: 5 menos a 76 más pacientes)		14 estudios (datos de 1471 pacientes)	
<b>Duración de la ventilación mecánica</b>	El uso de infusiones continuas de betalactámicos probablemente reduce la duración de la ventilación mecánica.	15.6 días	13.45 días	2 estudios (datos de 293 pacientes)	 Moderada <sup>a</sup>
		2.15 días menos (IC 95 % 3.95 menos a 0.35 menos)			
		MD -2.15 (-3.95 a -0.35)			
<b>Eventos adversos serios</b>	El uso de infusiones continuas de betalactámicos probablemente resulta en poca o ninguna diferencia en los eventos adversos serios.	100 por 1000	79 por 1000	<b>RR 0,79</b> (0,45 a 1,39)	 Moderada <sup>b,c</sup>
		21 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 55 menos a 39 más pacientes)		2 estudios (datos de 492 pacientes)	
<b>Eventos adversos</b>	El uso de infusiones continuas de betalactámicos probablemente resulta en	393 por 1000	365 por 1000	<b>RR 0,93</b> (0,65 a 1,34)	 Moderada <sup>b,c</sup>

	poca o ninguna diferencia en los eventos adversos.	28 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 137 menos a 133 más pacientes)		3 estudios (datos de 790 pacientes)	
<b>Estadía hospitalaria</b>	El uso de infusiones continuas de betalactámicos podría aumentar ligeramente la estadía hospitalaria.	23 días	27 días	1 estudio (datos de 240 pacientes)	⊕○○○ Baja <sup>a,b</sup>
		4 días más (IC 95 % 0.18 menos a 8.18 más)			
		MD 4.00 (-0.18 a 8.18)			
<b>Estadía en UCI</b>	El uso de infusiones continuas de betalactámicos podría resultar en poca o ninguna diferencia en la estadía en UCI.	9.98 días	9.4 días	5 estudios (datos de 787 pacientes)	⊕○○○ Baja <sup>a,b</sup>
		0.58 días menos (IC 95 % 2.27 menos a 1.1 más)			
		MD 0.58 (-2.27 a 1.1)			
<b>Duración de la terapia antibiótica</b>	La evidencia es muy incierta acerca del uso de infusiones continuas de betalactámicos en la duración de la terapia antibiótica.	8.31 días	7.91 días	6 estudios (datos de 496 pacientes)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b,d</sup>
		0.4 días menos (IC 95 % 2.31 menos a 1.52 más)			
		MD -0.40 (-2.31 a 1.52)			
<b>Erradicación microbiológica</b>	La evidencia es muy incierta acerca del uso de infusiones continuas de betalactámicos	444 por 1000	551 por 1000	<b>RR 1,24</b> (0,85 a 1,81)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b,e</sup>

	en la erradicación microbiológica.	107 pacientes más por 1000 (IC 95%: 67 menos a 360 más pacientes)	4 estudios (datos de 575 pacientes)	
--	------------------------------------	--	-------------------------------------	--

RR: Riesgo relativo; IC: intervalo de confianza al 95%; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

**EXPLICACIONES**

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a la posibilidad de sesgo de realización y detección presentado en algunos de los estudios incluidos.
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión porque los límites del intervalo de confianza al 95% estimado cruzan el umbral del efecto.
- c. A pesar de que se identificaron algunas posibilidades de sesgo, no se consideró suficiente para disminuir la certeza de la evidencia.
- d. Se disminuyeron dos niveles por inconsistencia porque se identificó una heterogeneidad considerable en los resultados agrupados (I<sup>2</sup> = 96%) y una amplia variación en la dirección del efecto en los estudios incluidos.
- e. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia porque se identificó una heterogeneidad considerable en los resultados agrupados (I<sup>2</sup> = 75%).

**Tabla. Resumen de los juicios del marco EtD para el uso de infusiones continuas/extendidas de betalactámicos.**

Problema	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	
Efectos deseados	No lo sé	Es variable	Trivial	Pequeña	Moderada	Grande	
Efectos no deseados	No lo sé	Es variable	Trivial	Pequeña	Moderada	Grande	
Certeza de la evidencia	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
Valores	Existe incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente existe incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente no existe incertidumbre o variabilidad importante	No existe incertidumbre o variabilidad importante			
Balance de los efectos	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
Recursos requeridos	No lo sé	Es variable	Alto costo	Costo moderado	Costo mínimo o incluso ahorro	Ahorro moderado	Ahorro de gran magnitud
Certeza de la evidencia sobre los recursos requeridos	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
Costo efectividad	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
Equidad	No lo sé	Es variable	Se reducirá	Probablemente se reducirá	Probablemente no habrá impacto	Probablemente aumentará	Aumentará
Aceptabilidad	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	
Factibilidad	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	

Pregunta 11.

**Tabla. Resumen de hallazgos para los efectos del uso de monitorización de concentración plasmática de aminoglucósidos  $\beta$ -lactámicos.**

Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Sin monitorización de concentración plasmática	Con monitorización de concentración plasmática		
<b>Mortalidad</b>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la monitorización de concentración plasmática de aminoglucósidos y betalactámicos en la mortalidad.	239 por 1000	187 por 1000	<b>RR 0,78</b> (0,51 a 1,19)  3 estudios (datos de 328 pacientes)	 Muy baja <sup>a,b,c</sup>
		52 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 117 menos a 45 más pacientes)			
<b>Éxito clínico</b>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la monitorización de concentración plasmática de aminoglucósidos y betalactámicos en el éxito clínico.	315 por 1000	462 por 1000	<b>RR 1,47</b> (0,67 a 3,2)  2 estudios (datos de 169 pacientes)	 Muy baja <sup>a,b,c,d</sup>
		147 pacientes más por 1000 (IC 95%: 104 menos a 692 más pacientes)			
<b>Eventos adversos serios</b>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la monitorización de concentración plasmática de aminoglucósidos y betalactámicos en los eventos adversos serios.	65 por 1000	56 por 1000	<b>RR 0,87</b> (0,32 a 2,32)  1 estudio (datos de 249 pacientes)	 Muy baja <sup>a,b,c</sup>
		9 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 44 menos a 85 más pacientes)			
<b>Estadía hospitalaria</b>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la monitorización de concentración plasmática de aminoglucósidos y betalactámicos en la estadía hospitalaria.	22.66 días	22.44 días	2 estudios (datos de 287 pacientes)	 Muy baja <sup>a,b,c</sup>
		0.22 días menos (IC 95 % 2.61 menos a 2.18 más)			
		MD -0.22 (-2.61 a 2.18)			
<b>Duración de la terapia</b>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la monitorización de	4.8 días	4.8 días	1 estudio (datos de 128 pacientes)	 Muy baja <sup>a,b,c</sup>

	concentración plasmática de aminoglucósidos y betalactámicos en la duración de la terapia antibiótica.	<p>0 días menos (IC 95 % 1.01 menos a 1.01 más)</p> <p>MD 0.00 (-1.01 a 1.01)</p>			
<b>Estadía en UCI</b>	El monitorización de concentración plasmática de aminoglucósidos y betalactámicos podría resultar en una pequeña reducción en los días de estadía en UCI.	11.66 días	9.33 días	2 estudios (datos de 287 pacientes)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
		<p>2.33 días menos (IC 95 % 4.17 menos a 0.28 más)</p> <p>MD -2.22 (-4.17 a -0.28)</p>			
<b>Alcance de dosis objetivo</b>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de la monitorización de concentración plasmática de aminoglucósidos y betalactámicos en el alcance de dosis objetivo.	203 por 1000	494 por 1000	<b>RR 2,44</b> (0,99 a 6,03)	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b,e</sup>
		291 pacientes más por 1000 (IC 95%: 2 menos a 292 más pacientes)		3 estudios (datos de 317 pacientes)	

RR: Riesgo relativo; IC: intervalo de confianza al 95%; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

**EXPLICACIONES**

- a. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo debido a la posibilidad de sesgo de selección, realización, detección, deserción e informe presentado en algunos de los estudios incluidos.
- b. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta porque los estudios incluidos solo consideran monitorización de concentración plasmática de betalactámicos.
- c. Se disminuyó un nivel por imprecisión porque los límites del intervalo de confianza al 95% estimado cruzan el umbral del efecto.
- d. Se disminuyó un nivel por inconsistencia porque se identificó una heterogeneidad considerable en los resultados agrupados (I2 = 82%).
- e. Se disminuyó un nivel por inconsistencia porque identificó una heterogeneidad considerable en los resultados agrupados (I2 = 85%)

**Tabla. Resumen de los juicios del marco EtD para el uso de monitorización de concentración plasmática de aminoglucósidos y β-lactámicos.**

<b>Problema</b>	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	
<b>Efectos deseados</b>	No lo sé	Es variable	Trivial	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Efectos no deseados</b>	No lo sé	Es variable	Trivial	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Certeza de la evidencia</b>	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
<b>Valores</b>	Existe incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente existe incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente no existe incertidumbre o variabilidad importante	No existe incertidumbre o variabilidad importante			
<b>Balance de los efectos</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
<b>Recursos requeridos</b>	No lo sé	Es variable	Alto costo	Costo moderado	Costo mínimo o incluso ahorro	Ahorro moderado	Ahorro de gran magnitud
<b>Certeza de la evidencia sobre los recursos requeridos</b>	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
<b>Costo efectividad</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
<b>Equidad</b>	No lo sé	Es variable	Se reducirá	Probablemente se reducirá	Probablemente no habrá impacto	Probablemente aumentará	Aumentará
<b>Aceptabilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	
<b>Factibilidad</b>	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	

## **Recomendaciones para pacientes pediátricos**

Pregunta 1.

**Tabla. Resumen de hallazgos para los efectos del uso de antimicrobianos en monoterapia.**

Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Con Terapia combinada	Con Monoterapia		
<b>Mortalidad</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la monoterapia en la mortalidad.	132 por 1000  15 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 39 menos a 17 más pacientes)	117 por 1000  17 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 101 menos a 67 más pacientes)	<b>RR 0,86</b> (0,63 a 1,16)  9 estudios (datos de 1514 pacientes)	 Muy baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Éxito clínico</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la monoterapia en el éxito clínico.	862 por 1000  17 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 101 menos a 67 más pacientes)	845 por 1000  17 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 101 menos a 67 más pacientes)	<b>RR 0,98</b> (0,88 a 1,08)  5 estudios (datos de 501 pacientes)	 Muy baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Falla clínica</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la monoterapia en la falla clínica.	500 por 10000  65 pacientes más por 10000 (IC 95%: 65 menos a 272 más pacientes)	565 por 10000  65 pacientes más por 10000 (IC 95%: 65 menos a 272 más pacientes)	<b>RR 1,23</b> (0,77 a 1,97)  11 estudios (datos de 239 pacientes)	 Muy baja <sup>a,b,d</sup>
<b>Eventos adversos serios</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la monoterapia en los eventos adversos serios.	82 por 1000  37 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 76 menos a 86 más pacientes)	45 por 1000  37 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 76 menos a 86 más pacientes)	<b>RR 0,55</b> (0,07 a 4,49)  1 estudio (datos de 83 pacientes)	 Muy baja <sup>c,e,f</sup>
<b>Eventos adversos</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la monoterapia en los eventos adversos.	358 por 1000  31 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 79 menos a 27 más pacientes)	327 por 1000  31 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 79 menos a 27 más pacientes)	<b>RR 0,91</b> (0,77 a 1,08)  10 estudios (datos de 1645 pacientes)	 Muy baja <sup>a,b,c</sup>
	La evidencia es muy incierta acerca del efecto	913	815	<b>RR 0,89</b>	

<b>Erradicación microbiológica</b>	de la monoterapia en la erradicación microbiológica.	por 1000	por 1000	(0,67 a 1,19)	Muy baja <sup>b,d,f</sup>
		98 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 294 menos a 169 más pacientes)		2 estudios (datos de 70 pacientes)	

RR: Riesgo relativo; IC: intervalo de confianza al 95%.

**EXPLICACIONES**

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión porque los límites del intervalo de confianza al 95% estimado cruzan el umbral del efecto.
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a la posibilidad de sesgo de detección y/o realización presentado en algunos de los estudios incluidos.
- c. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta, ya que los estudios incluidos presentaron poblaciones diferentes a la de interés (adultos y MO agregados).
- d. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta, ya que los estudios incluidos presentaron poblaciones diferentes a la de interés (adultos).
- e. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a la posibilidad de sesgo de selección presentado en algunos de los estudios incluidos.
- f. Se disminuyeron dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión porque los límites del intervalo de confianza al 95% estimado cruzan el umbral del efecto y no se alcanzó el tamaño de información óptimo en el estudio incluido.

**Tabla. Resumen de los juicios del marco EtD para el uso de antimicrobianos en monoterapia.**

<b>Problema</b>	No lo sé	Es variable	<b>Sí</b>	Probablemente sí	Probablemente no	No	
<b>Efectos deseados</b>	No lo sé	Es variable	<b>Trivial</b>	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Efectos no deseados</b>	No lo sé	Es variable	<b>Trivial</b>	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Certeza de la evidencia</b>	No hay estudios incluidos	<b>Muy baja</b>	Baja	Moderada	Alta		
<b>Valores</b>	Existe incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente existe incertidumbre o variabilidad importante	<b>Probablemente no existe incertidumbre o variabilidad importante</b>	No existe incertidumbre o variabilidad importante			
<b>Balace de los efectos</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	<b>Probablement e favorece a la intervención</b>	Favorece a la intervención
<b>Recursos requeridos</b>	No lo sé	Es variable	Alto costo	Costo moderado	<b>Costo mínimo o incluso ahorro</b>	Ahorro moderado	Ahorro de gran magnitud
<b>Certeza de la evidencia sobre los recursos requeridos</b>	<b>No hay estudios incluidos</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
<b>Costo efectividad</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	<b>Probablement e favorece a la intervención</b>	Favorece a la intervención
<b>Equidad</b>	No lo sé	Es variable	Se reducirá	Probablemente se reducirá	<b>Probablemente no habrá impacto</b>	Probablement e aumentará	Aumentará
<b>Aceptabilidad</b>	No lo sé	Es variable	<b>Sí</b>	<b>Probablemente sí</b>	Probablemente no	No	
<b>Factibilidad</b>	No lo sé	Es variable	<b>Sí</b>	Probablemente sí	Probablemente no	No	

Pregunta 2.

**Tabla. Resumen de hallazgos para los efectos del uso de piperacilina/tazobactam.**

Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Con otros	Con Pip/tazo		
<b>Cura clínica (ECA)</b>	El uso de piperacilina/tazobactam podría resultar en poca o ninguna diferencia en la cura clínica.	895 por 1000	877 por 1000	<b>RR 0,98</b> (0,92 a 1,04)	 Baja <sup>a,b</sup>
		18 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 72 menos a 36 más pacientes)		1 estudio (datos de 521 pacientes)	
<b>Eventos adversos (ECA)</b>	El uso de piperacilina/tazobactam podría resultar en una ligera reducción en los eventos adversos.	320 por 1000	256 por 1000	<b>RR 0,8</b> (0,61 a 1,05)	 Baja <sup>a,b</sup>
		64 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 125 menos a 16 más pacientes)		1 estudio (datos de 542 pacientes)	
<b>Estadía hospitalaria (ECA)</b>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto del uso de piperacilina/tazobactam en la estadía hospitalaria.	La duración de la estadía hospitalaria fue significativamente menor en pacientes que recibieron pip/tazo en comparación con aquellos que recibieron cef + met (P < 0.011).			 Muy baja <sup>b,c</sup>
<b>Mortalidad (RS)</b>	La evidencia es muy incierta sobre el efecto del uso de piperacilina/tazobactam en la mortalidad.	Una revisión sistemática que incluyó 31 estudios que compararon pip/tazo vs carbapenémicos, determinó un OR de 1,18 (0,932 a 1,497) para mortalidad a 30 días (Sfeir 2018).			 Muy baja <sup>a,d</sup>

<b>Mortalidad (RS)</b>	<p>La evidencia es muy incierta sobre el efecto del uso de piperacilina/tazobactam en la mortalidad.</p>	<p>Una revisión sistemática que incluyó 56 estudios que compararon infecciones por BLEE vs infecciones por microorganismos susceptibles determinó un RR de 1,70 (1,52 a 1,90) para mortalidad (Shamsrizi 2020).</p>	 Muy baja <sup>d</sup>
<b>Estadía hospitalaria (RS)</b>	<p>La evidencia es muy incierta sobre el efecto del uso de piperacilina/tazobactam en la estadía hospitalaria.</p>	<p>Una revisión sistemática que incluyó 37 estudios que compararon infecciones por BLEE vs infecciones por microorganismos susceptibles determinó una WMD de 4,41 días (3,37 a 5,46) para estadía hospitalaria (Shamsrizi 2020).</p>	 Muy baja <sup>d</sup>
<b>Estadía en UCI (RS)</b>	<p>La evidencia es muy incierta sobre el efecto del uso de piperacilina/tazobactam en la estadía en UCI.</p>	<p>Una revisión sistemática que incluyó 37 estudios que compararon infecciones por BLEE vs infecciones por microorganismos susceptibles determinó una WMD de 3,07 días (1,61 a 4,54) para estadía en UCI (Shamsrizi 2020).</p>	 Muy baja <sup>d</sup>

RR: Riesgo relativo; IC: intervalo de confianza al 95%; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

#### **EXPLICACIONES**

- a. Se disminuyó un nivel por imprecisión porque los límites del intervalo de confianza al 95% estimado cruzan el umbral del efecto.
- b. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo debido a la posibilidad de sesgo de selección, realización y detección presentado en el estudio incluido.
- c. Dada la presentación del desenlace, no es posible evaluar la precisión ni la consistencia, por lo que se disminuyeron dos niveles.
- d. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta debido a diferencias entre la población incluida en los estudios (adulto) y la población a la que se extrapolan o aplican los resultados (pediátrica).

**Tabla. Resumen de los juicios del marco EtD para el uso de piperacilina/tazobactam.**

<b>Problema</b>	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	
<b>Efectos deseados</b>	No lo sé	Es variable	Trivial	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Efectos no deseados</b>	No lo sé	Es variable	Trivial	Pequeña	Moderada	Grande	
<b>Certeza de la evidencia</b>	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
<b>Valores</b>	Existe incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente existe incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente no existe incertidumbre o variabilidad importante	No existe incertidumbre o variabilidad importante			
<b>Balance de los efectos</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
<b>Recursos requeridos</b>	No lo sé	Es variable	Alto costo	Costo moderado	Costo mínimo o incluso ahorro	Ahorro moderado	Ahorro de gran magnitud
<b>Certeza de la evidencia sobre los recursos requeridos</b>	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
<b>Costo efectividad</b>	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
<b>Equidad</b>	No lo sé	Es variable	Se reducirá	Probablemente se reducirá	Probablemente no habrá impacto	Probablemente aumentará	Aumentará

Pregunta 3.

**Tabla. Resumen de hallazgos para los efectos del uso de colistin en monoterapia.**

Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Con COL+ otro antimicrobiano	Con COL		
<b>Mortalidad (ECA)</b>	El uso de colistin en monoterapia puede aumentar la mortalidad.	429 por 1000  25 pacientes más por 1000 (IC 95%: 34 menos a 94 más pacientes)	454 por 1000  10 pacientes más por 1000 (IC 95%: 67 menos a 91 más pacientes)	<b>RR 1,06</b> (0,92 a 1,22)  8 estudios (datos de 916 pacientes)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Mortalidad (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de colistin en monoterapia en la mortalidad.	467 por 1000  10 pacientes más por 1000 (IC 95%: 67 menos a 91 más pacientes)	477 por 1000  10 pacientes más por 1000 (IC 95%: 67 menos a 91 más pacientes)	<b>OR 1,04</b> (0,76 a 1,44)  19 estudios (datos de 1879 pacientes)	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c,d,e</sup>
<b>Éxito clínico (ECA)</b>	El uso de colistin en monoterapia puede reducir el éxito clínico.	436 por 1000  74 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 153 menos a 26 más pacientes)	362 por 1000  74 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 153 menos a 26 más pacientes)	<b>RR 0,83</b> (0,65 a 1,06)  7 estudios (datos de 707 pacientes)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Éxito clínico (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de colistin en monoterapia en el éxito clínico.	558 por 1000  56 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 171 menos a 62 más pacientes)	502 por 1000  56 pacientes menos por 1000 (IC 95%: 171 menos a 62 más pacientes)	<b>OR 0,8</b> (0,5 a 1,29)  7 estudios (datos de 893 pacientes)	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c,d,e,f</sup>
<b>Eventos adversos (ECA)</b>	El uso de colistin en monoterapia puede resultar en poca o ninguna diferencia en la aparición de eventos adversos.	174 por 1000  11 pacientes más por 1000 (IC 95%: 30 menos a 65 más pacientes)	185 por 1000  11 pacientes más por 1000 (IC 95%: 30 menos a 65 más pacientes)	<b>RR 1,06</b> (0,83 a 1,37)  4 estudios (datos de 758 pacientes)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Eventos adversos (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del colistin en	293 por 1000	378 por 1000	<b>OR 1,47</b> (0,99 a 2,19)	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c,d,e</sup>

	monoterapia en la aparición de eventos adversos.	85 pacientes más por 1000 (IC 95%: 2 menos a 183 más pacientes)		4 estudios (datos de 530 pacientes)	
<b>Duración de la terapia (ECA)</b>	El uso de colistin en monoterapia puede resultar en poca o ninguna diferencia en los días de terapia.	10.16 días 9.54 días 0.62 días menos (IC 95 % 1.63 menos a 1.87 más) MD 0.62 (-1.63 a 2.87)		2 estudios (datos de 150 pacientes)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Duración de la ventilación mecánica (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de colistin en monoterapia en los días de ventilación mecánica.	23.66 días 19 días 4.66 días menos (IC 95 % 12.62 menos a 3.43 más) MD -4.60 (-12.62 a 3.43)		2 estudios (datos de 131 pacientes)	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c,d,e</sup>
<b>Estadía hospitalaria (ECA)</b>	El uso de colistin en monoterapia puede resultar en poca o ninguna diferencia en los días de estadía hospitalaria.	42.66 días 43.31 días 0.65 días más (IC 95 % 5.19 menos a 6.5 más) MD 0.65 (-5.19 a 6.5)		3 estudios (datos de 359 pacientes)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Estadía hospitalaria (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de colistin en monoterapia en los días de estadía hospitalaria.	29.33 días 29.08 días 0.25 días menos (IC 95 % 7.75 menos a 7.26 más)		4 estudios (datos de 316 pacientes)	⊕○○○ Muy baja <sup>b,c,d,e</sup>

		MD -0.25 (-7.75 a 7.26)			
<b>Erradicación microbiológica (ECA)</b>	El uso colistin en monoterapia puede resultar en poca o ninguna diferencia en la erradicación microbiológica.	580 por 1000  110 pacientes menos por 1000 <small>(IC 95%: 215 menos a 17 más pacientes)</small>	470 por 1000	<b>RR 0,81</b> <small>(0,63 a 1,03)</small>  4 estudios (datos de 402 pacientes)	 Baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Erradicación microbiológica (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del uso de colistin en monoterapia en la erradicación microbiológica.	570 por 1000  140 pacientes menos por 1000 <small>(IC 95%: 229 a 46 menos pacientes)</small>	430 por 1000	<b>OR 0,57</b> <small>(0,39 a 0,83)</small>  5 estudios (datos de 662 pacientes)	 Muy baja <sup>b,c,d,e</sup>
<b>Recaída microbiológica (ECA)</b>	El uso de colistin en monoterapia puede resultar en poca o ninguna diferencia en la erradicación microbiológica.	80 por 1000  11 pacientes menos por 1000 <small>(IC 95%: 105 menos a 58 más pacientes)</small>	69 por 1000	<b>RR 0,9</b> <small>(0,69 a 1,17)</small>  2 estudios (datos de 462 pacientes)	 Baja <sup>a,b,c</sup>
<b>Recaída microbiológica (observacionales)</b>	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del colistin en la recaída microbiológica.	339 por 1000  34 pacientes menos por 1000 <small>(IC 95%: 34 menos a 402 más pacientes)</small>	305 por 1000	<b>OR 2,29</b> <small>(0,73 a 7,19)</small>  1 estudio (datos de 82 pacientes)	 Muy baja <sup>b,c,d,e</sup>

RR: Riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza al 95%; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

#### EXPLICACIONES

- a. A pesar de que se identificaron algunas posibilidades de sesgo, no se consideró suficiente para disminuir la calidad de la evidencia.
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta, ya que algunos de los estudios incluidos presentaron poblaciones diferentes a la de interés (adultos hospitalizados con infecciones graves por Gram negativos resistentes).
- c. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión porque los límites del intervalo de confianza al 95% estimado cruzan el umbral del efecto.

d. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por el tipo de diseño debido a las limitaciones de los estudios por la ausencia de un grupo control independiente.

e. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a la posibilidad de sesgo de selección, comparabilidad y resultado presentado en algunos de los estudios incluidos.

f. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia debido a la identificación de heterogeneidad sustancial (>60 %) en los resultados agrupados ( $I^2 = 61\%$ ).

**Tabla. Resumen de los juicios del marco EtD para el uso de colistin en monoterapia.**

Problema	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	Probablemente no	No	
Efectos deseados	No lo sé	Es variable	Trivial	Pequeña	Moderada	Grande	
Efectos no deseados	No lo sé	Es variable	Trivial	Pequeña	Moderada	Grande	
Certeza de la evidencia	No hay estudios incluidos	<b>Muy baja</b>	Baja	Moderada	Alta		
Valores	Existe incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente existe incertidumbre o variabilidad importante	<b>Probablemente no existe incertidumbre o variabilidad importante</b>	No existe incertidumbre o variabilidad importante			
Balance de los efectos	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	<b>Probablemente favorece a la comparación</b>	No favorece ni a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
Recursos requeridos	No lo sé	Es variable	Alto costo	Costo moderado	<b>Costo mínimo o incluso ahorro</b>	Ahorro moderado	Ahorro de gran magnitud
Certeza de la evidencia sobre los recursos requeridos	<b>No hay estudios incluidos</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		
Costo efectividad	No lo sé	Es variable	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	<b>No favorece ni a la intervención ni a la comparación</b>	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención
Equidad	No lo sé	Es variable	Se reducirá	Probablemente se reducirá	<b>Probablemente no habrá impacto</b>	Probablemente aumentará	Aumentará
Aceptabilidad	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	<b>Probablemente no</b>	No	
Factibilidad	No lo sé	Es variable	Sí	Probablemente sí	<b>Probablemente no</b>	No	

**Buena práctica 1.**

**Figura. Modelo lógico del uso de evidencia indirecta para respaldar la declaración de buena práctica.**

Uso de amikacina, piperacilina/tazobactam, cotrimoxazol o cefepime en comparación con carbapenémicos para pacientes pediátricos con infecciones no invasoras por bacilos gram negativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación (BLEE, AMP-C)

**01 Evidencia indirecta**

**Carbapenémicos en comparación con terapia estándar en recién nacidos con sepsis neonatal**

El uso de carbapenémicos podría aumentar la mortalidad, la cura compuesta y los eventos adversos serios, y podría resultar en poca o ninguna diferencia en la resolución de síntomas y la erradicación microbiológica. Sin embargo, podría disminuir los eventos adversos y la duración de la terapia.

La evidencia es muy incierta sobre el uso de carbapenémicos en la necesidad de ventilación mecánica.

**Aminoglucósidos en comparación con carbapenémicos en adultos hospitalizados con sepsis de foco urinario por enterobacterias productoras de BLEE**

El uso de aminoglucósidos probablemente resulte en poca o ninguna diferencia en la mortalidad, recaída clínica y eventos adversos. Sin embargo, probablemente aumente la cura compuesta.

La evidencia es muy incierta sobre el uso de aminoglucósidos en la mortalidad, hospitalización, duración de la terapia y fracasos en la terapia.

**Piperacilina/tazobactam en comparación con carbapenémicos en adultos con infección severa por gram negativos productores de BLEE**

El uso de piperacilina/tazobactam puede resultar en un ligero aumento en la mortalidad, un ligero aumento de los días de terapia y en poca o ninguna diferencia en la hospitalización, falla clínica, resolución de síntomas, recaída microbiológica y eventos adversos.

La evidencia es muy incierta sobre el uso de piperacilina/tazobactam como terapia empírica en la mortalidad, hospitalización, falla clínica y recaída microbiológica.

**02 Opción**

Elección del esquema antibiótico empírico en base al cuadro clínico, priorizando amikacina, piperacilina/tazobactam, cotrimoxazol o cefepime y evitando el uso de carbapenémicos.

**03 Impacto**

**Efectos esperados a nivel clínico**

Poca o ninguna diferencia en los desenlaces clínicos.

Disminución de eventos adversos asociados al uso de carbapenémicos.

Disminución de costos asociados al uso de carbapenémicos.

**Efectos esperados a nivel ecológico**

Disminución de la presión selectiva de bacterias resistentes.

**Supuestos**

- Usar un tratamiento antimicrobiano apropiado mejoraría los desenlaces clínicos y ecológicos.
- Los programas de uso racional de antimicrobianos están orientados a favorecer desenlaces clínicos, disminuir la resistencia antibiótica y disminuir los costos asociados a la atención de salud.

### Anexo 3. Declaración de conflictos de interés

A continuación, se resumen las declaraciones de conflicto de interés de los participantes del equipo elaborador de la guía.

Nombre	A. Intereses económicos personales	B. Intereses económicos no personales	C. Intereses no económicos personales	D. Intereses económicos personales de un familiar*
<b>Expertos médicos clínicos</b>				
Daniela Pavez	No	No	No	No
Catalina Gutiérrez <sup>1</sup>	Si	No	No	No
Claudio González	No	No	No	No
Dona Benadof	No	No	No	No
Felipe Bravo <sup>2</sup>	No	No	Si	No
Fernando Bernal	No	No	No	No
Francisco Pinto	No	No	No	No
Francisco Silva	No	No	No	No
José Miguel Arancibia	No	No	No	No
Jorge Amador	No	No	No	No

<sup>1</sup> Declara haber recibido financiamiento para asistir a reunión nacional de candidemias (Agosto 2018) por el laboratorio Pfizer.

<sup>2</sup> Declara estar realizando estudio relacionado directamente con el tema de la guía clínica, sin financiamiento ni patrocinio (estudio unicéntrico retrospectivo en Hospital San Juan de Dios de bacteriemias por BGN productores de carbapenemasas).

Loreto Rojas <sup>3</sup>	Si	No	No	No
Luis Bavestrello <sup>4</sup>	Si	No	No	No
Mirta Acuña <sup>5</sup>	Si	No	No	No
Regina Perez	No	No	No	No
Ruth Rosales <sup>6</sup>	Si	No	No	Si
<b>Equipo metodológico</b>				
Gabriel Rada	No	No	No	No
Javiera Peña	No	No	No	No
Francisco Novillo	No	No	No	No
Ana María Rojas	No	No	No	No
Iván Silva	No	No	No	No
Diana Biscay	No	No	No	No

<sup>3</sup> Declara haber realizado la charla VIH "*The role of current 2DR therapies on special populations*" financiada por el laboratorio GSK (Mayo 2022).

<sup>4</sup> Declara haber asistido al Evento GEMS Global HIV SASS 2023, patrocinado por el laboratorio MSD (25 y 26 de mayo 2023).

<sup>5</sup> Declara haber recibido financiamiento para dictar la charla infecciones del Sistema Nervioso Central en el congreso intensivo pediátrico (La Serena, Junio 2023) y la inscripción en el congreso ECCMID 2023 para la presentación de estudio clínico Film Array BJI (Copenhagen, Dinamarca) por parte del laboratorio Biomerieux. Declara haber recibido apoyo financiero del laboratorio Pfizer para la inscripción y alojamiento para el congreso ESPID para la presentación del estudio clínico epidemiológico de infecciones por *S. aureus* (Lisboa, Portugal) y realizar asesoría clínica en el desarrollo de software de apoyo para ProGramas de Uso Racional de antimicrobianos. Declara haber participado en los estudios clínicos MK1654-004 y MK1654-007 patrocinados por el laboratorio MSD.

<sup>6</sup> Declara haber recibido financiamiento para asistir a congresos y actividades educativas. Declara que su cónyuge trabaja desde hace 25 años en una compañía farmacéutica.

Nota: \*El familiar es de primer grado de consanguinidad, cónyuge, compañero (a) permanente.

Luego de la consideración del equipo elaborador de la guía, se decidió no limitar la participación de las personas con potenciales conflictos de interés.







