

## CONSENSO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PARA INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

SOLEDAD E. GONZÁLEZ<sup>1</sup>, ANA N. VARELA BAINO<sup>2</sup>, ANA CALABRIA<sup>1</sup>, FLORENCIA GIL<sup>1</sup>, CAROLINA OSUNA<sup>1</sup>, LORENA ABUSAMRA<sup>3</sup>, SOFÍA ESPOSTO<sup>4,5</sup>, MARÍA INÉS SORMANI<sup>4,5</sup>, NORMA CUDMANI<sup>6</sup>, GIANNINA CINQUI<sup>7,8</sup>, FLAVIA AMALFA<sup>9</sup>, ROLANDO SOLOAGA<sup>10</sup>, MAGDALENA MARESCA<sup>11</sup>, NATALIA CARRION<sup>12</sup>, MIRIAM BLANCO<sup>13</sup>, EUGENIA DI LÍBERO<sup>1,4</sup>, ELISA ESTENSSORO<sup>2,13,14</sup>

<sup>1</sup>Programa Provincial de Prevención y Control de las Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud (IACS) y Resistencia a los Antimicrobianos (RAM), Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, <sup>2</sup>Dirección de Investigación y Cooperación Técnica, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, <sup>3</sup>Hospital Dr. Diego Thompson, San Martín, Provincia de Buenos Aires, <sup>4</sup>Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Provincia de Buenos Aires, <sup>5</sup>Sociedad Argentina de Infectología Infantil (SADIP), Buenos Aires, <sup>6</sup>Departamento de Control de Infecciones y Gestión de Antimicrobianos del Ministerio de Salud Pública de Tucumán, Tucumán, <sup>7</sup>Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital (AAFH), Buenos Aires, <sup>8</sup>Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, <sup>9</sup>Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica (SADEBAC), Asociación Argentina de Microbiología (AAM), Buenos Aires, <sup>10</sup>Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Aires, <sup>11</sup>Hospital Público Materno Infantil, Salta, <sup>12</sup>Hospital Naval Pedro Mallo, Buenos Aires, <sup>13</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, Provincia de Buenos Aires, <sup>14</sup>Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI), Buenos Aires, Argentina

El siguiente documento ha sido realizado por el Programa de Control de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud y Resistencia Antimicrobiana del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, y avalado por las siguientes entidades científicas: Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI), Asociación Argentina de Microbiología (AAM), Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital (SAFH) y la Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica (SADIP)

**Dirección postal:** Soledad E. González, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Av. 51 N° 1120, 1900 La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** anavarelabaino@gmail.com

**Recibido:** 3-IV-2025

**Aceptado:** 26-V-2025

### Resumen

Desde el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires se propone dar solución a la creciente problemática de la resistencia antimicrobiana. Por esto, el Programa de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud (IACS) y Resistencia Antimicrobiana ha confeccionado el presente consenso de diagnóstico y tratamiento de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), teniendo en cuenta la disponibilidad de antibióticos, el costo de estos insumos y la evidencia científica disponible. En el documento se explica el proceso de diagnóstico de los distintos mecanismos de resistencia de las EPC y se detallan los puntos clave para realizar un informe acumulado de sensibilidad de patógenos prevalentes en los distintos hospitales, información local no registrada

adecuadamente hasta el momento. Adicionalmente, se recomiendan nuevos betalactámicos con inhibidores de betalactamasas (BL/IBL) para el tratamiento empírico inicial en pacientes con shock séptico en presencia de determinadas condiciones epidemiológicas y focos asociados como bacteriemia asociada a catéter venoso central o dispositivos endovasculares, endocarditis, mediastinitis, foco intraabdominal, infecciones post-neuroquirúrgicas; e independientemente del foco en neonatos y huéspedes inmunocomprometidos. Se recomiendan nuevos BL/IBL como terapia dirigida ante infecciones por EPC confirmadas microbiológicamente que cursen con shock séptico, o infecciones con cualquier foco y score de INCREMENT  $\geq 8$ , en bacteriemias en inmunocomprometidos graves o neonatos, endo-

carditis/foco endovascular no removido (implante), mediastinitis, infección del SNC post-neuroquirúrgica.

El presente consenso debe complementarse con la implementación de Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos y la vigilancia intensificada en áreas críticas según los lineamientos del Programa Nacional de Vigilancia y Control de IACS de Argentina.

**Palabras clave:** enterobacterias resistentes a carbapenémicos, programas de optimización del uso de los antimicrobianos, choque séptico

## Abstract

*Consensus on the diagnosis and treatment of carbapenemase-producing enterobacterial infections*

The Ministry of Health of the Province of Buenos Aires is committed to address the growing problem of antimicrobial resistance. For this reason, the Program for Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Resistance (HCAI/AMR) has developed these diagnostic and treatment recommendations for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE), considering the availability of antibiotics, the available scientific evidence and the cost of these supplies. Along the document the diagnostic processes of the different mechanisms of resistance of CRE are explained, and the key points for preparing a cumulative sensitivity report of prevalent pathogens in the different hospitals are detailed, a previously unregistered document in our environment. Novel  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors (BL/BLI) are recommended for initial empirical therapy in patients with septic shock and certain epidemiological conditions of each institution, with central venous catheters or endovascular devices-associated bacteremias, endocarditis, mediastinitis, intra-abdominal infections, and post-neurosurgical infections; and regardless of the source of infection in both neonates and immunocompromised hosts. BL/BLI is recommended as directed therapy for confirmed microbiological CRE infections for: septic shock, bacteremia/infections with any focus and INCREMENT score  $\geq 8$ , bacteremia in severely immunocompromised or neonatal patients, endocarditis/non-removed endovascular focus (implant), mediastinitis, and post-neurosurgical CNS infection. These recommendations should be complemented by the implementation of Antimicrobial Stewardship Programs and intensified surveillance in critical areas according to the guidelines of the National Program for Healthcare-Associated Infection Control.

**Key words:** carbapenem-resistant enterobacteriaceae, antimicrobial stewardship, septic shock

## PUNTOS CLAVE

### Conocimiento actual

- La resistencia a los antimicrobianos representa una amenaza para la salud pública.
- Considerando la escasa disponibilidad de antibióticos para enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), los costos de los nuevos antibióticos y el riesgo de la pandrogresistencia, resulta crucial optimizar su uso en el ámbito público de la Provincia de Buenos Aires (PBA).
- No se dispone de lineamientos locales para el tratamiento de EPC.

### Contribución del artículo al conocimiento actual

- Se incluyen recomendaciones para tratamiento empírico y dirigido de EPC y para la preparación de informes acumulados de sensibilidad, detección y optimización de antibiogramas para EPC.
- El objetivo es garantizar el acceso equitativo a nuevos betalactámicos con inhibidores de betalactamasas en el ámbito público de la PBA, priorizando su uso en escenarios de mayor impacto clínico.

El presente consenso centrado en infecciones por microorganismos multirresistentes (MOR), específicamente enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), tiene como objetivo promover un uso responsable de los antibióticos y contribuir al acceso equitativo de estos valiosos recursos en el sistema de salud.

## Objetivos

1) El presente documento técnico tiene la finalidad de emitir pautas para el tratamiento empírico inicial (TEI) y el tratamiento dirigido (TD) de pacientes con sospecha o infección confirmada por EPC para los hospitales públicos dependientes del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires (PBA).

2) Como objetivo secundario el consenso sugiere pautas de optimización para el desempeño del microbiólogo en infecciones producidas por EPC. Estas se desarrollan en dos partes: puntos claves para realizar un informe acumulado de

sensibilidad, y presentación de metodologías diagnósticas disponibles para la detección y tipificación de las carbapenemasas más frecuentes en los enterobacteriales en Argentina. En la segunda parte se incorporan pautas sobre la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos disponibles para el tratamiento de estas EPC (Material Suplementario 1).

## Fundamentación

El uso adecuado de antibióticos es crucial para garantizar una atención médica eficiente y equitativa. Un uso racional de estos medicamentos no solo prolonga su eficacia en la lucha contra las infecciones, sino que también optimiza la distribución de los recursos. Al administrar antibióticos de manera precisa y únicamente cuando son necesarios se evita la aparición de resistencia bacteriana, y se asegura la disponibilidad de estos medicamentos en los pacientes graves con síndromes clínicos asociados a EPC, en quienes la evidencia respalda su beneficio. La implementación de estas recomendaciones debe complementarse con la puesta en práctica progresiva de los Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) en todos los hospitales y la vigilancia intensificada en áreas críticas según los lineamientos del Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA). Los PROA son una herramienta fundamental para prevenir la presión selectiva de antibióticos y optimizar el uso de antimicrobianos guiando su uso apropiado para garantizar resultados clínicos óptimos. La implementación a nivel hospitalario de los PROA de forma articulada con los Programas de Control de Infecciones constituye una medida eficaz para la reducción del uso de antibióticos, duración de la estadía hospitalaria, costos, colonización e infecciones por MOR<sup>1</sup>.

Los destinatarios de las conclusiones del presente consenso son: médicas/os intensivistas, infectólogos/os, clínicas/os, pediatras, emergentólogos/os, microbiólogas/os, farmacéuticas/os de hospitales públicos dependientes del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Esta información se actualizará de forma anual y/o según la evidencia científica disponible, el desarrollo de nueva evidencia proveniente de estudios clínicos en curso, los datos epidemioló-

gicos y la disponibilidad de recursos.

Contextualizando el problema planteado, se encuentra bien establecido que la resistencia a los antimicrobianos (RAM) es una grave amenaza para la salud pública y causa alrededor de 5 millones de muertes en todo el mundo cada año<sup>2,3</sup>. Las infecciones producidas por enterobacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas constituyen un porcentaje considerable de las infecciones en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y de las Infecciones Asociadas a los Cuidados de la Salud (IACS). Se asocian a una morbilidad y mortalidad significativamente superior a las infecciones provocadas por microorganismos sensibles<sup>4</sup>. A principios del 2024, la OMS ha modificado la lista de patógenos prioritarios ascendiendo a las EPC al nivel de importancia crítica<sup>5</sup>.

La resistencia a los carbapenémicos aumentó más que a cualquier otra clase de antibióticos, pasando de 619 000 muertes asociadas (405 000 - 834 000) en 1990, a 1.03 millones (909 000 - 1.16 millones) en 2021, y de 127 000 muertes atribuibles (82 100 - 171 000) en 1990 a 216 000 (168 000 - 264 000) en 2021<sup>2,3,6,7</sup>. En la población pediátrica la mortalidad por infecciones por EPC varía entre el 14% y 30% según diferentes estudios<sup>8</sup>.

A pesar de que se han diseñado algunas herramientas para determinar el riesgo de mortalidad por infecciones debidas a EPC e iniciar tratamientos adecuados oportunamente, la mortalidad continúa siendo elevada. En la cohorte retrospectiva INCREMENT la mortalidad fue de 38.5% en la rama que recibió terapia antimicrobiana apropiada<sup>3,6,9-11</sup>. Entre los factores que influyen en la alta mortalidad, se deben considerar la escasez de antibióticos específicos, TEI inadecuados, disponibilidad limitada de nuevos antibióticos y la toxicidad de los antibióticos más antiguos<sup>12</sup>. El alto costo de los nuevos betalactámicos genera que el acceso a los mismos sea limitado; según una encuesta realizada en 59 establecimientos del ámbito público de la PBA, el 19% (n=11) accede a ceftazidima-avibactam para el TEI y el 49% (n=29) para el TD. (Abusamra L. Disponibilidad de ceftazidima/avibactam en Instituciones de Salud en Argentina. Más allá de lo ideal. Artículo no publicado aún).

Los enterobacteriales resistentes a los carbapenemes (ERC) comprenden un grupo heterogé-

neo de microorganismos con diferentes mecanismos de resistencia, que de forma general se dividen en productores y no productores de carbapenemasas. Los enterobacteriales resistentes a los carbapenemes que no producen carbapenemasas pueden ser el resultado de la adquisición de los genes  $\beta$ -lactamasa no-carbapenemasa (por ej. genes beta lactamasas de espectro extendido-BLEE), o de la desrepresión de AMPc plasmídico menos frecuentemente, con alteración de la permeabilidad<sup>12</sup>. Las carbapenemasas comúnmente se agrupan según el sistema de clasificación de Ambler y se dividen en clases Ambler A, B y D<sup>12</sup> (Material Suplementario 1).

Como ya se ha mencionado, la implementación de este consenso debe complementarse con la puesta en práctica progresiva de los PROA en todos los hospitales y la vigilancia intensificada en áreas críticas según los lineamientos del VIHDA.

## Métodos

Desde el Programa de Control de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud y Resistencia Antimicrobiana del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, se convocó y coordinó un panel de expertos en el tema de IACS/RAM constituido por representantes de distintas entidades científicas: Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI), Sociedad Argentina de Infectología (SADI), Asociación Argentina de Microbiología (AAM), Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital (SAFH) y la Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica (SADIP), que se reunieron para consensuar puntos clave de este documento.

Se establecieron dos grupos de trabajo: uno para la realización de la sección diagnóstico de EPC y el otro para la sección sobre tratamiento. En este último grupo colaboraron la mayoría de los profesionales del panel de expertos.

Este consenso se fundamenta en una revisión de la evidencia científica disponible, tomando en cuenta los lineamientos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (IDSA) y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID). Se revisaron las plataformas PubMed, Librería Cochrane y diferentes sitios web como ELSEVIER, entre otros. Se utilizaron términos en los idiomas es-

pañol como en inglés: “enterobacterias resistentes a carbapenémicos”; “programas de optimización del uso de los antimicrobianos”; “choque séptico/shock séptico”; “ceftadizima-avibactam”; “meropenem-vaborbactam”. Se priorizaron estudios de alta calidad metodológica para establecer lineamientos basados en la mejor evidencia disponible.

El consenso se basó en estudios clínicos aleatorizados controlados (varios de ellos fueron realizados por la industria farmacéutica), observacionales (Anexo - Tabla 1) y la discusión entre los expertos. En algunos aspectos, la evidencia de alta calidad resultó escasa. El objetivo fue proporcionar pautas para el manejo de las infecciones por EPC en áreas críticas del sistema de salud público de la provincia de Buenos Aires, fundamentadas en la medicina basada en la evidencia y considerando la disponibilidad de estos antimicrobianos.

La aplicación de estas pautas permitirá a los profesionales optimizar el uso de recursos, reduciendo costos médicos, financieros y ambientales asociados a prácticas inadecuadas, así como la sobre prescripción de antibióticos, o su utilización inadecuada y la realización de estudios diagnósticos inapropiados.

## Definiciones: Material Suplementario 2 Epidemiología

En Argentina, el 97.3% de las ERC son productoras de carbapenemasas según el estudio RECAPT-AR, siendo *Klebsiella pneumoniae* la especie más frecuente (76%). MBL (41.6%) y KPC (39.4%) representaron el 81% de las carbapenemasas, seguido de OXA-48 like (7.5%), y combinaciones de enzimas (8.8%). Según los datos WHONET Argentina en el 2023, las ERC fueron: *K. pneumoniae* (36.5%), *E. cloacae* (13.9%), y *E. coli* de origen hospitalario (2.5%)<sup>13</sup>.

Según los datos del último reporte del VIHDA, durante 2023 se registró que 50.4% de las *K. pneumoniae* aisladas de las 3 IACS vigiladas en áreas críticas son resistentes a carbapenemes. Respecto de los mecanismos de resistencia, a nivel nacional predominan KPC (25.5%), MBL (22.2%) y OXA-48-like (2.8%)<sup>14</sup>. En la Provincia de Buenos Aires, según los datos del VIHDA, se observa en el mismo período una tasa de *K. pneumoniae* RC mayor en comparación a la media nacional:

68.6% y un predominio de carbapenemasas tipo MBL en 37.2%, seguida de KPC 20.2%, y OXA-48 like 3.5%<sup>15,16</sup>.

### Resumen de la evidencia sobre tratamientos empíricos en pacientes con sospecha de infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas

La evaluación del TEI en pacientes con factores de riesgo para EPC o en unidades hospitalarias con altas tasas de infección o colonización por EPC es compleja y requiere considerar la epidemiología de la unidad, las características del huésped y su estado clínico.

También es importante considerar que en los pacientes con shock séptico, el retraso y el tratamiento antibiótico inadecuado se asocian a un aumento de la mortalidad, morbilidad y costos de atención médica<sup>17-19</sup>. Una revisión de más de 1000 pacientes con shock séptico causado por patógenos Gram-negativos encontró que la terapia antibiótica inadecuada (definida como la falta de administración de antibióticos activos dentro de las 6 horas) aumentaba independientemente la mortalidad en casi cuatro veces<sup>20</sup>.

Por otro lado, la sobreutilización de TEI de amplio espectro con cobertura para EPC puede facilitar el desarrollo de resistencia, incrementar costos en el sistema de salud, generar efectos adversos como diarrea asociada a *Clostridium difficile*, e insuficiencia renal aguda<sup>21</sup>. Existen reportes de mala evolución clínica tanto con esquemas inapropiadamente limitados como con inapropiadamente amplios<sup>22</sup>.

Un estudio multicéntrico que incluyó 229 320 aislamientos de enterobacterias con 1.7% de EPC, encontró una correlación entre una mayor mortalidad y un tratamiento dirigido iniciado luego de las 48 horas. Los focos asociados a mayor mortalidad fueron bacteriemia y neumonía en pacientes con sepsis. Al evaluar el impacto de nuevos BL/IBL, el inicio más tardío se asoció a mayor mortalidad en las infecciones por EPC<sup>17</sup>.

Por lo tanto, es imperativo lograr un equilibrio entre una cobertura adecuada y las consecuencias del uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro sobre el medio ambiente y la salud humana.

La modificación de los TEI en pacientes colonizados por EPC con sospecha de infección es controvertida. En algunos estudios esta medida no ha demostrado tener impacto clínico<sup>23</sup>. Varios estudios han documentado una asociación entre colonización reciente y riesgo más elevado de desarrollar bacteriemia por EPC. En un estudio prospectivo se informó que las infecciones se presentaron con mayor frecuencia en las primeras dos semanas inmediatamente después de la colonización<sup>24</sup>. Estos resultados coinciden con un estudio argentino realizado en pacientes inmunocomprometidos en el que se encontró un riesgo aumentado de bacteriemia por EPC en pacientes colonizados recientemente (dentro la primera semana) (OR 33.1, 95% CI 11.7-93.3)<sup>25</sup>.

Respecto a la ponderación de los focos clínicos para la consideración del uso de nuevos BL/IBL en el TEI, se consideraron los resultados del estudio argentino SATI-SEPSIS. Fueron incluidos 809 pacientes, de los cuales 29% presentaban sepsis y 40% shock séptico; la mortalidad hospitalaria fue 20% y 51%, respectivamente. Los predictores independientes fueron lactato > 2 mmol/L, SOFA elevado, las comorbilidades, la duración previa de los síntomas (horas), la necesidad de ventilación mecánica y la infección por MOR. Los focos con mayor riesgo de shock séptico fueron la infección intraabdominal y la bacteriemia primaria. La meningitis, la mediastinitis y la bacteriemia primaria presentaron la mayor mortalidad<sup>26</sup>.

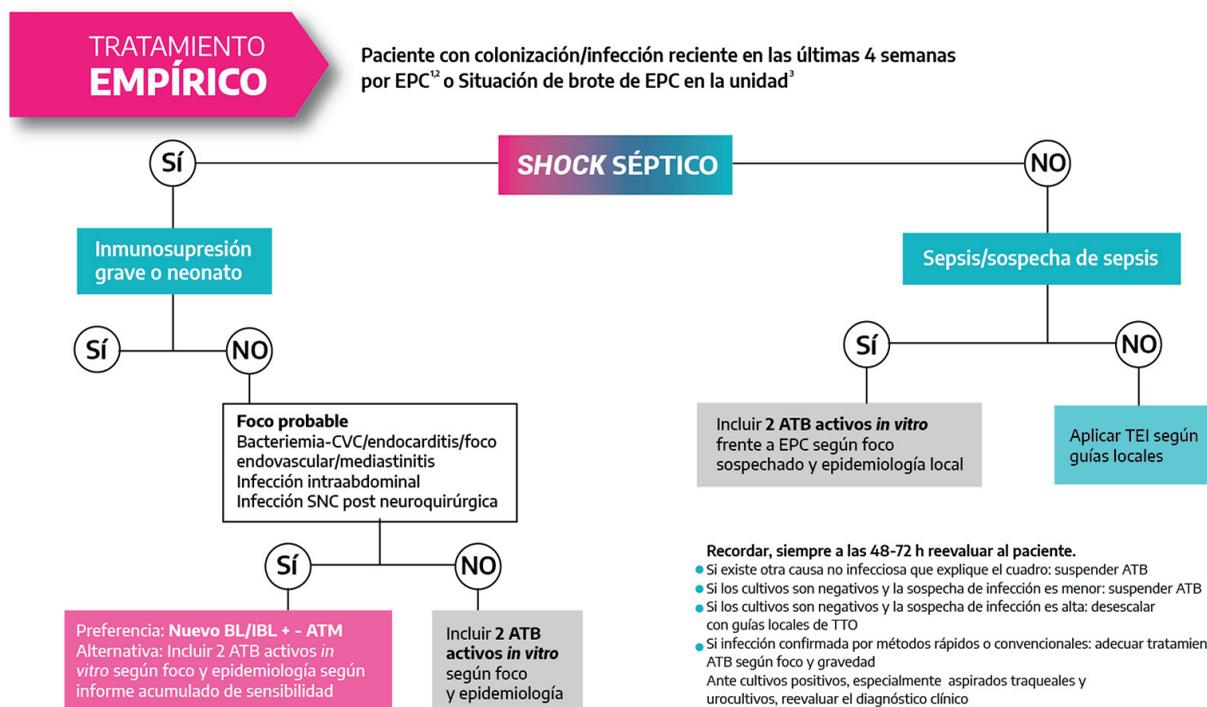
En la Tabla 2 del Anexo y en la Figura 1 (Algoritmo TEI) se resumen las recomendaciones de tratamientos empíricos según distintos escenarios.

### Resumen de la evidencia disponible sobre tratamiento dirigido de infecciones producidas por enterobacterias productoras de carbapenemasas (Anexo -Tabla 1).

La mayoría de las guías y revisiones sistemáticas sobre tratamiento de EPC se basan en estudios observacionales de diseño retrospectivo o prospectivo, actividad *in vitro*, y eficacia clínica principalmente evaluando mortalidad, y sugieren como primera línea de tratamiento a las nuevas combinaciones de agentes BL/IBL<sup>3,6,27-30</sup>.

Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la de

**Figura 1** | Algoritmo propuesto para el tratamiento empírico inicial de pacientes con infección sospechada por enterobacterias resistentes a carbapenemasas



EPC: enterobacterias productoras de carbapenemasas; CVC: catéter venoso central; SNC: sistema nervioso central; BL/IBL: betalactámicos con inhibidores de betalactamasas; ATM: aztreonam; ATB: antibióticos; TEI: tratamiento empírico inicial; TTO: tratamiento

EPC: enterobacterias productoras de carbapenemasas; CVC: catéter venoso central; SNC: sistema nervioso central; BL/IBL: betalactámicos con inhibidores de betalactamasas; ATM: aztreonam; ATB: antibióticos; TEI: tratamiento empírico inicial; TTO: tratamiento

1. Vigilancia semanal con hisopados rectales para EPC
2. Internación  $\geq 7$  días en unidad sin vigilancia con alta prevalencia de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en hemocultivos ( $> 10\text{-}15\%$ )
3. El brote debe ser denunciado al Programa de Prevención y Control de IACS y RAM de la Provincia de Buenos Aires

la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID), advirtiendo que se apoyan en evidencia de baja y muy baja certeza y dependiendo del mecanismo de resistencia y de la gravedad de la infección, sugieren que en infecciones graves por *Klebsiella* productora de carbapenemasas (KPC) u OXA se utilice meropenem-vaborbactam o ceftazidima-avibactam. Si se trata de una infección por EPC productor de metalobetalactamasas (MBL), se recomienda cefiderocol o ceftazidima-avibactam en combinación con aztreonam<sup>3,6,10,11,31,32</sup>. Ante infecciones no graves o ante falta de disponibilidad de nuevos BL/IBL, el uso de antibióticos clásicos con sensibilidad demostrada *in vitro* en combinación o en monoterapia se plantean como alternativa o de elección, en función de la gravedad y el foco clínico, aunque no se expiden

recomendaciones a favor o en contra de combinaciones específicas<sup>28</sup>. En Argentina actualmente se dispone de ceftazidima-avibactam, aztreonam e imipenem-relebactam<sup>33</sup>.

Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis basados en estudios observacionales, algunos de los cuales fueron esponsorizados por la industria farmacéutica, reportan una menor mortalidad a 30 días con ceftazidima-avibactam comparado con tratamientos basados en polimixinas en infecciones por EPC<sup>3,6,34,35</sup>. A su vez, cuando se trata de MBL específicamente, recomiendan la combinación de ceftazidima-avibactam y aztreonam<sup>36</sup>. Sin embargo, se requieren estudios clínicos aleatorizados controlados, multicéntricos a gran escala para confirmar los beneficios clínico-terapéuticos propuestos para ceftazidima-avibactam<sup>36</sup>. Al analizar particular-

mente los ensayos de mayor peso en los metaanálisis y a expensas de los cuales se observó una diferencia estadísticamente significativa en favor del tratamiento con ceftazidima-avibactam, pueden citarse algunas características destacables respecto de las condiciones de los pacientes. Dicho tratamiento parece ser especialmente beneficioso en los focos respiratorio, endovascular, abdominal o urinario; en pacientes internados en la UTI; en el shock séptico; hasta una edad máxima de 80 años, en pacientes con score de Charlson  $\geq 3$ ; con control de foco adecuado; y cuando el tiempo medio hasta la instauración del tratamiento antibiótico es  $< 7$  días (Anexo - Tabla 2). Algunos estudios han identificado un mayor impacto en la reducción de la mortalidad utilizando tratamientos con nuevos BL/IBL en el subgrupo de pacientes cursando infecciones por EPC graves, definidas por scores como el INCREMENT-EPC (Anexo - Tabla 3) o el SOFA<sup>9,10,37</sup>.

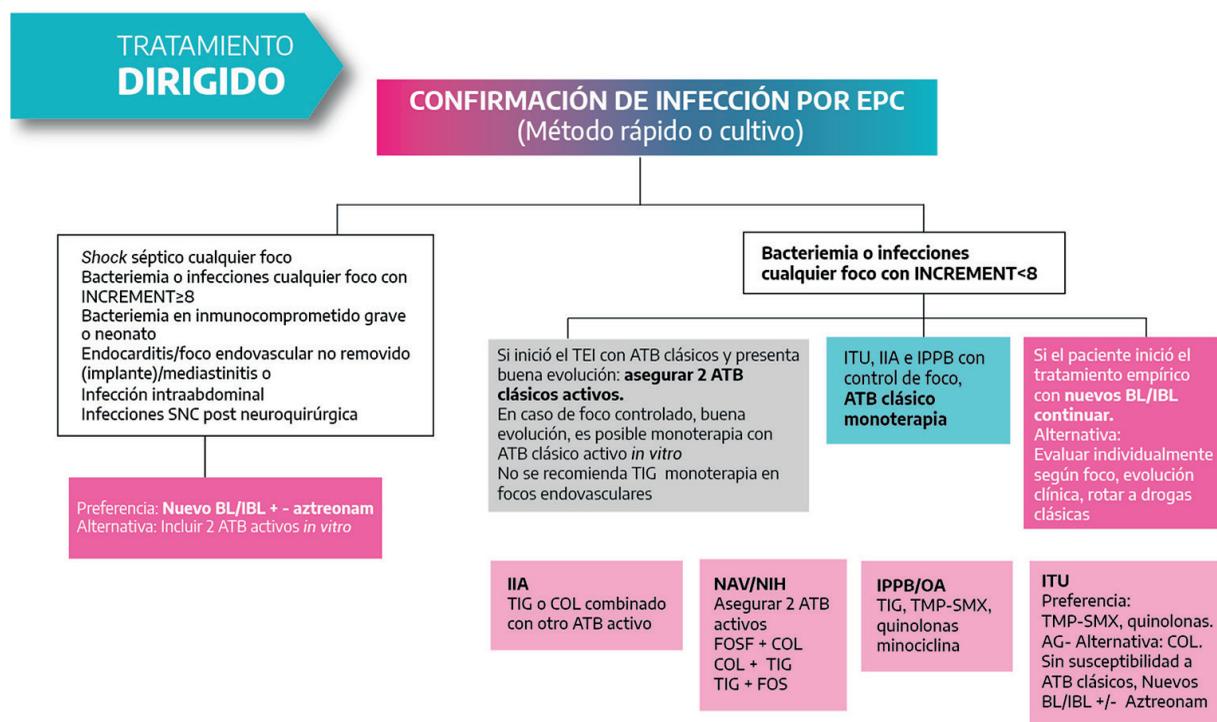
El estudio multicéntrico observacional CAVIGOR incluyó a 339 pacientes con infecciones por EPC (KPC y OXA) y analizó el impacto de la terapia con ceftazidima-avibactam en comparación con antibióticos clásicos. Incluyó un grupo de 189 (55.8%) pacientes con ceftazidima-avibactam y 150 (44.2%) que recibieron antibióticos clásicos<sup>37</sup>. La mortalidad a los 30 días fue menor en el grupo que recibió ceftazidima-avibactam (26/189, 13.7% versus 33/150, 22%;  $p = 0.04$ ). Al analizar las diferencias en mortalidad, se observó una mortalidad significativamente mayor en pacientes con un score INCREMENT  $> 7$  y que recibieron ATB clásicos en comparación con ceftazidima-avibactam, de igual gravedad (23/49, 46.9% versus 16/73, 21.9%;  $p = 0.004$ ). En el análisis multivariado, el tratamiento con ceftazidima-avibactam se asoció con mayor supervivencia (OR 0.41; IC95%: 0.20 - 0.80;  $p = 0.01$ ), mientras que las puntuaciones INCREMENT de  $> 7$  puntos (OR 2.57; IC95%: 1.18 - 5.58;  $p = 0.01$ ) y la puntuación SOFA (OR 1.20; IC95%: 1.08 - 1.34;  $p = 0.001$ ) se asociaron con una mayor mortalidad. En cambio, en el grupo de pacientes de menor gravedad, no se observaron diferencias en las curvas de supervivencia entre los 2 grupos comparados<sup>37</sup>. En Argentina se ha realizado un estudio multicéntrico, aún no publicado en forma completa, efectuado en 34 centros que reportó una mortalidad a los 30 días de 52% en pacientes adultos con bacteriemia por EPC<sup>38</sup>. En el análisis

multivariado se observó que la edad  $> 60$  años [OR 2.21 (IC95% 1.21-4.01)] y un score de SOFA  $\geq 9$  puntos [OR 6.67 (IC 95% 3.3-13.3)] se asociaron a mayor mortalidad, mientras que el tratamiento con ceftazidima-avibactam se asoció a menor mortalidad [OR 0.30 (IC95% 0.14-0.62)]<sup>38</sup>. Al analizar el subgrupo de bacteriemias por EPC-MBL (n=140) se observó que el uso de ceftazidima-avibactam junto con aztreonam en infecciones graves se asoció a una reducción de la mortalidad (OR 0.26 IC95% 0.09-0.72). En este subgrupo la mortalidad fue de 41% y el puntaje de INCREMENT  $\geq 8$  se asoció a mayor riesgo de desenlace fatal [OR 3.33; (IC 95% 1.57-7.03)]<sup>39</sup>.

Respecto al imipenem-relebactam, el relebactam produce una sinergia dependiente de la dosis con imipenem contra las cepas EPC o la combinación de AmpC o BLEE con permeabilidad reducida, y es activo contra los productores de OXA-163, pero es poco activo contra OXA-48. Se ha demostrado que la eficacia y la seguridad de imipenem-relebactam son comparables a las de imipenem o piperacilina-tazobactam en estudios clínicos aleatorizados<sup>3,6,40,41</sup>. Una de las mayores limitaciones de estos estudios es el bajo número de pacientes incluidos con infecciones por EPC, lo que determina resultados poco concluyentes. Un pequeño ensayo clínico aleatorizado (n=31) que incluyó pacientes con infecciones EPC (RESTORE-IMI 1) comparó la eficacia de imipenem-relebactam con la combinación de imipenem y colistin; sin embargo, solo se incluyeron 7 pacientes con infecciones por Gram-negativos. La investigación concluye que imipenem-relebactam es una buena opción terapéutica comparada con imipenem asociado a colistin, con cifras de mortalidad de 10% y 30% (90% CI, -46.4-6.7), respectivamente<sup>40</sup>. En un estudio multicéntrico, se observó que la combinación de nuevos BL/IBL más activa contra los EPC aislados (n = 310) fue ceftazidima-avibactam (CIM 50/90, 1/ $>$  32 mg/L; 84.2% susceptible), seguida por meropenem-vaborbactam (CMI 50/90, 0.06/16 mg/L; 81.9% susceptible) e imipenem-relebactam (CMI50/90, 0.25/ $>$  8 mg/L; 74.8% susceptible)<sup>41</sup>. Actualmente hay escasez de datos disponibles sobre imipenem-relebactam contra EPC<sup>28</sup>.

En la Tabla 4 del Anexo y en la Figura 2 se resumen las recomendaciones de tratamientos dirigidos según distintos escenarios. La definición de opción de preferencia y opción alternativa

**Figura 2** | Algoritmo propuesto para el tratamiento dirigido de pacientes con infección confirmada por enterobacterias resistentes a carbapenemasas



EPC: enterobacterias productoras de carbapenemasas; BL/IBL: betalactámicos con inhibidores de betalactamasas; ATM: aztreonam; ATB: antibióticos; SNC: sistema nervioso central; ITU: infección del tracto urinario; IIA: infección intraabdominal; IPPB: infección de piel y partes blandas; OA: infección osteoarticular TIG: tigeciclina; COL: colistin; FOS: fosfomicina; NAV: neumonía asociada a ventilación; NIH: neumonía intrahospitalaria; TMP-SMX: trimetoprima sulfametoxazol; AG: aminoglucósidos

se realizó considerando la evidencia disponible del esquema antibiótico evaluado sobre la mortalidad. La opción alternativa se considera adecuada para los casos de no disponibilidad de los fármacos de la primera opción o de contraindicación para la administración.

### Consideraciones en pediatría

El abordaje terapéutico en la población pediátrica es similar al de las guías efectuadas para adultos y se utilizan las mismas drogas avaladas<sup>42</sup>. Respecto a la duración sugerida, se consiguan las diferencias con respecto a adultos en los focos que corresponde (Tabla 5). En las Tablas 6 (adultos) y 7 (pediatría) del Anexo se presentan las dosis de los antibióticos recomendados previamente.

En Argentina, ceftazidima-avibactam se encuentra autorizada para niños mayores a 3 meses de vida, pero hay estudios descriptivos y se-

ries pequeñas de uso *off-label* en neonatología y menores de 3 meses, que demuestran buena tolerancia a la droga y efectividad para el control de la infección<sup>43</sup>.

En infecciones graves producidas por EPC en neonatología, el tratamiento antibiótico se indicará de acuerdo a la susceptibilidad del aislamiento. Las drogas que suelen usarse son aminoglucósidos, especialmente amikacina, trimetoprima-sulfametoxazol o colistin (de acuerdo a la sensibilidad lo permite). Habitualmente los microorganismos aislados son susceptibles a fluoroquinolonas o tigeciclina, para las cuales la experiencia es limitada en neonatos. Algunas bacterias pueden ser sensibles al aztreonam<sup>44</sup>.

Por otro lado, las fluoroquinolonas no deberían usarse de forma rutinaria como agente de primera línea en niños menores de 18 años, excepto cuando hubiera indicaciones o

en condiciones específicas en que no existen agentes alternativos (incluidos las drogas por vía oral) y se sabe que el fármaco es eficaz para la situación puntual. En cuanto a las tetraciclinas, que han sido avaladas para mayores de 8 años, datos más recientes, teniendo en cuenta la doxiciclina en niños más pequeños, demuestran que es menos probable que genere pigmentación en los dientes de forma visible o cause hipoplasia del esmalte. Estos datos respaldan la recomendación de la Academia Americana de Pediatría (AAP) que reporta que la doxiciclina se puede administrar por períodos cortos (es decir, 21 días o menos) sin considerar la edad del paciente. Cuando se utiliza, los pacientes deben tener cuidado de evitar la exposición excesiva al sol debido a la fotosensibilidad asociada con este antibiótico<sup>44</sup>. Por otro lado, el uso de tigeciclina ha tenido buena tolerancia y relativamente buenos resultados en pacientes críticamente enfermos y en terapia combinada<sup>3,6,45,46</sup>.

El tratamiento con imipenem-relebactam está aprobado para mayores de 18 años y no se encuentran reportes de uso en pediatría específicamente.

## Bibliografía

1. Ministerio de Salud Argentina. Directrices para la implementación de Programas para la Optimización del uso de los Antimicrobianos (PROA) en establecimientos de salud. 2023. En: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/directrices\\_para\\_la\\_implementacion\\_de\\_programas\\_para\\_la\\_optimizacion\\_de\\_uso\\_de\\_antimicrobianos\\_anexo\\_vii.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/directrices_para_la_implementacion_de_programas_para_la_optimizacion_de_uso_de_antimicrobianos_anexo_vii.pdf); consultado noviembre 2024.
2. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399:629–55.
3. Global burden of diseases, injuries, and risk factors study-GBD 2021, Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet* 2024; 404:1199–226.
4. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010; 362:1804–13.
5. Organización Mundial de la Salud-OMS. La OMS pone al día la lista de bacterias farmacorresistentes más peligrosas para la salud humana. En: <https://www.who.int/es/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>; consultado febrero 2025.
6. Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet* 2024; 404:1199–226.
7. Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Reg Health Am* 2023; 25:100561.
8. Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO African region in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2024; 12:e201–16.
9. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:726–34.
10. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc* 2016; 91:1362–71.

## Duración de tratamiento sugerido según foco

En las guías internacionales no se brindan sugerencias sobre la duración del tratamiento antibiótico, pero se recomienda que no difiera entre las infecciones causadas por organismos con fenotipos resistentes e infecciones causadas por microorganismos susceptibles<sup>3,6,27,47</sup>. En los huéspedes inmunosuprimidos es seguro realizar tratamientos acortados en casos seleccionados (Anexo - Tabla 4)<sup>3,6,48-51</sup>. Es aceptable rotar a la vía oral en función del foco, la evolución clínica y la disponibilidad de alternativas<sup>52</sup>.

## Limitaciones

Este consenso fue realizado en el marco de la implementación de algunas estrategias del Programa de IACS y RAM, y aunque no se hizo revisión sistemática ni se plantearon preguntas PICO, el panel de expertos sí revisó con profundidad la evidencia científica disponible sobre la temática. Se consensuaron pautas de tratamiento resultantes de adaptaciones locales de guías internacionales y de estudios específicos.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

11. McGuire RJ, Yu SC, Payne PRO, et al. A pragmatic machine learning model to predict carbapenem resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65:e0006321.
12. Smith HZ, Hollingshead CM, Kendall B. Carbapenem-Resistant Enterobacterales. 2024. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551704/>; consultado diciembre 2024.
13. Pasteran F, Echegorry M, Olivieri L, Grupo RECAPT-AR, et al. Prevalencia nacional de enterobacterales productoras de carbapenemasas (CPE) en la era COVID-19 en Argentina: resultados de un estudio multicéntrico y prospectivo (RECAPT-AR) 2022. En: <http://antimicrobianos.com.ar/2022/09/prevalencia-nacional-de-enterobacterales-productoras-de-carbapenemasas-cpe-en-la-era-covid-19-en-argentina-resultados-de-un-estudio-multicentrico-y-prospectivo-recapt-ar/>; consultado marzo 2025.
14. Instituto Nacional de Epidemiología Dr. Juan H. Jara. Programa nacional de vigilancia de infecciones hospitalarias de Argentina (VIHDA). Reporte Anual de vigilancia de infecciones asociadas al cuidado de la salud 2023. 2024. En: <https://sgc.anlis.gob.ar/handle/123456789/2616>; consultado octubre 2024.
15. Boletín epidemiológico, Dirección de Epidemiología de la provincia de Buenos Aires. Boletines Epidemiológicos 2024. En: [https://www.gba.gob.ar/saludprovincia/boletines\\_epidemiologicos?field\\_fecha\\_boletines\\_value%5Bvalue%5D%5Bdate%5D=16/12/2024&page=2](https://www.gba.gob.ar/saludprovincia/boletines_epidemiologicos?field_fecha_boletines_value%5Bvalue%5D%5Bdate%5D=16/12/2024&page=2); consultado octubre 2024.
16. Cornistein W, Balasini C, Nuccetelli Y, Prevar Study Group, et al. Prevalence and mortality associated with multidrug-resistant infections in adult intensive care units in Argentina (PREV-AR). *Antimicrob Agents Chemother* 2025; 69:e0142624
17. Riccobene T, Ye G, Lock J, et al. Outcomes of inadequate empiric therapy and timing of newer antibacterial therapy in hospitalized adults with culture-positive Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*: a multicenter analysis. *BMC Infect Dis* 2024; 24:810.
18. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376:2235–44.
19. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–96.
20. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guilamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2014; 18:596.
21. Aslan AT, Ezure Y, Harris PNA, Paterson DL. Scoping review of risk-scoring tools for early prediction of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterae: do we really have a reliable risk-scoring tool? *JAC Antimicrob Resist* 2023; 6:dlae032.
22. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, et al. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e202899.
23. Alrstom A, Alsuliman T, Daher N, Abouharb R. The impact of modifying empirical antibiotic therapy based on intestinal colonization status on clinical outcomes of febrile neutropenic patients. *Infect Chemother* 2021; 53:63–74.
24. Cano Á, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al. Association between timing of colonization and risk of developing *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* infection in hospitalized patients. *Microbiol Spectr* 2022; 10:e0197021.
25. Herrera F, Torres D, Laborde A, et al. Development of a clinical score to stratify the risk for carbapenem-resistant enterobacterial bacteremia in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12: 226
26. Estenssoro E, Kanoore Edul VS, Loudet CI, et al. Predictive validity of sepsis-3 definitions and sepsis outcomes in critically ill patients: A cohort study in 49 ICUs in Argentina. *Crit Care Med* 2018; 46:1276–83.
27. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the treatment of antimicrobial resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 2023; ciad428
28. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 2022; 28:521–47.
29. Chen Y, Huang HB, Peng JM, Weng L, Du B. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant enterobacterales bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Microbiol Spectr* 2022; 10:e0260321.
30. Shields RK, Horcajada JP, Kamat S, Irani PM, Tawadrous M, Welte T. Ceftazidime-avibactam in the treatment of patients with bacteremia or nosocomial pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Ther* 2024; 13:1639–64.
31. Tumbarello M, Treccarichi EM, Corona A, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2019; 68:355–64.
32. van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin versus

- ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2018; 66:163–71.
33. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Antimicrobianos. ANLIS Dr. C. G. Malbrán. Protocolo de Trabajo de la Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET ARGENTINA. 2024 . En: <http://sgc.anlis.gob.ar/handle/123456789/2603>; consultado junio 2024.
  34. Chen J, Hu Q, Zhou P, Deng S. Ceftazidime-avibactam versus polymyxins in treating patients with carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2024; 52:19–28.
  35. Karampatakis T, Tsergouli K, Lowrie K. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam compared to other antimicrobials for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains, a systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog* 2023; 179:106090.
  36. Gupta N, Boodman C, Prayag P, Manesh A, Kumar TP. Ceftazidime-avibactam and aztreonam combination for carbapenem-resistant enterobacteriales bloodstream infections with presumed metallo- -lactamase production: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2024; 22:203–9.
  37. Castón JJ, Cano A, Pérez-Camacho I, et al. Impact of ceftazidime/avibactam versus best available therapy on mortality from infections caused by carbapenemase-producing enterobacteriales (CAVICOR study). *J Antimicrob Chemother* 2022; 77:1452–60.
  38. Balbuena JP, Córdova E, Mykietiuik A, et al. Estudio multicéntrico de bacteriemias por bacilos gram-negativos resistentes a carbapenémicos en argentina (EMBARCAR). Resultados preliminares 2024. En: <https://infectologia.info/abstracts/estudio-multicentrico-de-bacteriemias-por-bacilos-gram-negativos-resistentes-a-carbapenemicos-en-argentina-embarcar-resultados-preliminares/>; consultado agosto 2024.
  39. Córdova E, Balbuena JP, Mykietiuik A, et al. Clinical characteristics and outcomes of bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriales in Argentina. 2024. En: <https://www.researchgate.net/publication/381577869>; consultado agosto 2024.
  40. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: A multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2020; 70:1799–808.
  41. Sader HS, Mendes RE, Duncan L, Kimbrough JH, Carvalhaes CG, Castanheira M. Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-relebactam activities against multidrug-resistant Enterobacteriales from United States Medical Centers (2018–2022). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2023; 106:115945.
  42. Chiotos K, Hayes M, Gerber JS, Tamma PD. Treatment of carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9:56–66.
  43. Iosifidis E, Chorafa E, Agakidou E, et al. Use of ceftazidime-avibactam for the treatment of extensively drug-resistant or pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates and children <5 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38:812.
  44. Comité de enfermedades infecciosas. Red book 2021–2024: Report of the committee on infectious diseases, 32nd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2021.
  45. Iosifidis E, Violaki A, Michalopoulou E, et al. Use of tigecycline in pediatric patients with infections predominantly due to extensively drug-resistant Gram-negative bacteria. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; iw009.
  46. Wang J, Pan Y, Shen J, Xu Y. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017; 16:24.
  47. Wald-Dickler N, Spellberg B. Short-course antibiotic therapy-replacing Constantine units with “Shorter is better.” *Clin Infect Dis* 2019; 69:1476–9.
  48. Metais A, Torregrosa Diaz JM, Gallego Hernanz MP, et al. Efficacy of antibiotic short course for bloodstream infections in acute myeloid leukemia patients with febrile neutropenia: A retrospective comparative study. *J Infect* 2022; 84:1–7.
  49. Ranganath N, Yetmar ZA, McCandless AR, et al. Evaluating antimicrobial duration for Gram-negative bacteremia in patients with neutropenia due to hematologic malignancy or hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2023; 25:e14085.
  50. Herrera F, Torres D, Laborde A, et al. Seven-day antibiotic therapy for Enterobacteriales bacteremia in high-risk neutropenic patients: toward a new paradigm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2024; 43:1741–51.
  51. Herrera F, Torres D, Carena A, et al. Short course of antibiotic therapy for Gram-negative bacilli bacteremia in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation: Less is possible. *Microorganisms* 2023; 11511.
  52. Tingsgård S, Bastrup Israelsen S, Jørgensen HL, Østergaard C, Benfield T. Early switch from intravenous to oral antibiotics for patients with uncomplicated gram-negative bacteremia. *JAMA Netw Open* 2024; 7:e2352314.

## Material suplementario 1

### Objetivos

El objetivo del presente documento técnico es generar pautas de optimización para el desempeño del microbiólogo con el fin de orientar el tratamiento antibiótico empírico y dirigido de pacientes con sospecha o infección confirmada por Enterobacteriales Productoras de Carbapenemasas (EPC), en el ámbito público de la Provincia de Buenos Aires. Estas pautas se desarrollan en dos partes: puntos claves para realizar un informe acumulado de sensibilidad, y presentación de metodologías diagnósticas disponibles para la detección y tipificación de las carbapenemasas más frecuentes en los enterobacteriales en Argentina. Se incorporan también recomendaciones sobre la determinación de la sensibilidad de los antimicrobianos disponibles para el tratamiento de estos EPC.

Una de las principales funciones del laboratorio de microbiología es la realización de pruebas de sensibilidad para guiar el tratamiento antimicrobiano una vez aislado el agente causal. Sin embargo, no menos importante es el estudio de la epidemiología local, que permite ajustar los tratamientos empíricos a la microbiología de cada institución y, aún más relevante, de cada unidad de internación. Por esta razón, la preparación de informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos es una actividad que también debe llevar a cabo el microbiólogo clínico<sup>1,2</sup>.

En Argentina se dispone de datos nacionales de perfiles de resistencia como los aportados por la Red de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET y el Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud (VIHDA)<sup>1,2</sup>. Sin embargo, se recomienda ajustar los tratamientos empíricos a la epidemiología de cada Institución debido a que los mismos pueden variar considerablemente aún entre unidades de internación de un mismo nosocomio.

En el año 2000, el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) realizó un estudio que evidenció la gran diversidad de algoritmos para la elaboración de estos informes, lo que generaba resultados no comparables entre instituciones y, en general, una sobreestimación de la resistencia. Por ello, se desarrolló el CLSI M39-A2 *Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data*, que incluye lineamientos para la preparación y el uso de los informes acumulados de antibiogramas. Este documento resume los puntos principales de dicho informe y ofrece recomendaciones para unificar su elaboración<sup>3</sup>.

### Preparación de informe acumulado de sensibilidad

Antes de comenzar con el estudio se recomienda evaluar los microorganismos prevalentes en cada unidad por foco de infección y por origen de adquisición (nosocomiales o de la comunidad) para luego trabajar sobre los más prevalentes (Tabla A1).

### Frecuencia de los informes

El consenso con respecto a la frecuencia óptima de los informes es que se debe realizar el análisis, como mínimo, anualmente. Sin embargo, si el número de aislamientos es suficiente, si se observan cambios en los porcentajes de susceptibilidad o se testean nuevos antibióticos, se sugiere llevar a cabo el análisis con mayor frecuencia. Esta se determinará en cada institución de acuerdo a la complejidad y al criterio del Comité de Control de Infecciones o del Programa de Optimización de uso de antimicrobianos, en instituciones de mayor complejidad generalmente es semestral.

### Número de aislamientos

Los datos presentados deben incluir al menos 30 microorganismos de la especie o del grupo considerado. Eventualmente, pueden incluirse datos de más de un año para alcanzar este valor de referencia o pueden agruparse varias especies de un mismo género (por ejemplo, en el caso de *Shigella* spp.), o unificar dos unidades de internación con características similares; en este caso el informe dejará constancia de esta situación. Alternativamente, puede añadirse una nota en el informe indicando la menor validez estadística de los resultados si no se alcanzan los 30 aislamientos.

### Aislamientos a incluir

Deben cumplir tanto con criterios clínicos como microbiológicos (muestras representativas para cultivo y que corresponden a una verdadera infección). No deben incluirse en el informe los aislamientos que resultan de *screening* de colonizaciones como pueden ser las colonizaciones por EPC de hisopados de vigilancia o la búsqueda de colonizaciones por *S. aureus*, muestras ambientales, ni aquellos considerados contaminantes o colonizantes (Ej: hemocultivos contaminados, muestras respiratorias de pacientes sin neumonía)

### Antimicrobianos a analizar

En el laboratorio de microbiología se pueden establecer informes selectivos, que consisten en el reporte de

resultados de antimicrobianos específicos basados en criterios definidos (según especie, sitio de infección, entorno clínico). También se pueden generar informes en cascada, donde se reportan resultados de antimicrobianos específicos según el perfil general de sensibilidad de un aislamiento. En este caso, los resultados de antimicrobianos de mayor espectro (por ejemplo, Nivel 2) se reportan solo si el aislado es resistente a antimicrobianos de bajo espectro (Nivel 1).

En cambio, en el análisis se deben incluir todos los antimicrobianos ensayados por el laboratorio, aunque deben excluirse aquellos que se probaron únicamente en cepas con ciertos patrones de resistencia, como fosfomicina o tigeciclina en EPC, ya que esto puede llevar a una sobreestimación de la resistencia (Tabla A2). En estos casos, se puede realizar un análisis aparte de los perfiles de resistencia a estas drogas. Un ejemplo de esto sería evaluar la sensibilidad a opciones terapéuticas disponibles para microorganismos multirresistentes, como fosfomicina, tigeciclina, colistina, aminoglicósidos y avibactam-aztreonam en *K. pneumoniae* con MBL + BLEE (Tabla A3). Otro ejemplo son los antimicrobianos probados para determinados focos, como nitrofurantoína y levofloxacina en aislamientos de infecciones urinarias.

El informe debe estar basado en los datos finales verificados por el microbiólogo clínico, y no en la información cruda que pueda obtenerse del antibiograma (Ej. de sistemas automatizados). Si en la interpretación final de los datos que se hace llegar al clínico se aplican reglas expertas o lectura interpretada, el informe debe tener en cuenta este aspecto.

## Presentación de los resultados

Los datos deben ser informados como porcentajes de sensibilidad al antimicrobiano. La definición de la categoría clínica de “sensible” estará basada en los criterios de referencia que emplee el servicio de Microbiología (habitualmente CLSI o EUCAST). En el caso de *S. pneumoniae* se presentarán los porcentajes acorde a sensibilidad, intermedio y resistentes (puntos de corte de meningitis y no-meningitis), pero para el resto de los microorganismos solo se mostrará el porcentaje de sensibilidad, y se agrupará intermedios y resistentes como no sensibles, excepto los antibióticos con categoría SDD donde es importante consignarlos aparte.

## Estratificación de los datos

Los datos deben presentarse discriminados:

- Por especie

- Unidad de internación de su institución (Unidad de cuidados intensivos, internación general, neonatología, pacientes ambulatorios, etc.)

- Población (nosocomial y no nosocomial)

Se debe presentar además la sensibilidad acumulada de todos los bacilos Gram negativos aislados de hemocultivos de una unidad de internación de infecciones nosocomiales o de la comunidad puede orientar el tratamiento empírico a partir del Gram. En este caso deben tenerse en cuenta el primer aislamiento en sangre independientemente de que se haya aislado en otra muestra (Tabla A4).

## Algoritmos para manejar aislados repetidos

Se refiere a los aislamientos de la misma especie en muestras consecutivas de un mismo paciente. Es el punto más controversial en la literatura: surge la pregunta de si se debe incluir el primer aislamiento por paciente, por episodio o por fenotipo. Se recomienda incluir el primer aislamiento por paciente en el periodo estudiado, independientemente del sitio anatómico de recolección o perfil de sensibilidad antibiótica, basándose en varios estudios que demuestran ser el más representativo. Además, el primer aislamiento es el que se quiere cubrir con el tratamiento empírico. Los otros enfoques tienden a estar sesgados hacia los resultados de aquellos pacientes con mayores tasas de aislados resistentes a antimicrobianos, y son particularmente sensibles a cambios en las prácticas locales de recolección de muestras (por ejemplo, la frecuencia de cultivos repetidos) y a las definiciones de episodio y fenotipo<sup>4,5</sup>. Es importante destacar en este punto que este criterio es válido para elaborar un informe que guíe el tratamiento empírico, sin embargo, en este análisis se pueden perder cambios en la emergencia de una resistencia.

## Preparación del informe

El informe debe incluir el establecimiento al que pertenece, el periodo que se analiza, el responsable de su elaboración (preferiblemente con datos de contacto) y la metodología empleada para la elaboración de antibiogramas en el laboratorio de Microbiología Clínica.

Una forma sencilla de preparar un informe de datos acumulados de antibiogramas es emplear un formato de tablas, en las que se incluyan, respectivamente, microorganismos y agentes antimicrobianos, indicando el número de microorganismos analizados y los correspondientes porcentajes de sensibilidad. La presentación puede organizarse en orden de frecuencia de los microorganismos

mos. En los casos en que se conoce que una especie es intrínsecamente resistente a un antimicrobiano, puede utilizarse la abreviatura "R" (resistente); si el agente en cuestión no se ha evaluado para un microorganismo, la celda se puede rellenar con un guión o dejar vacía.

Es aconsejable preparar tablas diferentes para bacterias Gram positivas y Gram negativas (para estas últimas, puede diferenciarse entre fermentadores y no fermentadores de glucosa). En cuanto a los mecanismos de resistencia, se pueden presentar los porcentajes de cada uno en poblaciones de interés, ya que estos pueden llevar a cambios terapéuticos (por ejemplo, el % de BLEE en cada enterobacteria, la distribución de carbapenemasas en los EPC, etc.).

En el caso de *S. aureus*, se sugiere mostrar los resultados correspondientes a los diversos antibióticos de manera global y luego discriminada, según las cepas meticilino-sensibles y meticilino-resistentes. Para *Enterococcus faecalis* y *E. faecium*, se deben presentar por separado debido a sus diferentes perfiles de resistencias a los antibióticos

## Análisis de los datos

Se pueden utilizar los *softwares* de gestión de cada laboratorio que cuenten con herramientas para generar estadísticas. Existe de forma gratuita el *software* desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) llamado WHONET, que a través de BaLink permite capturar, analizar y compartir los datos de RAM en formatos estandarizados desde diferentes fuentes/archivos de datos, como archivos de texto o aquellos exportados directamente de los sistemas automatizados comerciales de microbiología WHONET.

Además, el programa de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA) del Ministerio de Salud de la Nación puede ser una herramienta útil para obtener información sobre la epidemiología local de las infecciones asociadas a la salud de la institución.

## Análisis estadístico de los datos

Es conveniente expresar las sensibilidades también en términos del intervalo de confianza del 95%. El CLSI recomienda el método aproximado de Agresti-Coull para tamaños muestrales mayores de 30 y el método más conservador de Clopper-Pearson para tamaños menores o iguales a 30. Además, al comparar dos períodos de tiempo, es importante calcular el chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) para determinar si las diferencias son significativas. Es fundamental que la cantidad de aislamientos entre ambos períodos sea similar.

La SEIMC ha diseñado una herramienta para facilitar el cálculo de los métodos estadísticos propuestos en hojas de Excel. El archivo se puede descargar desde este enlace: la Herramienta Estadística SEIMC. Simplemente completando los valores de tamaño muestral y porcentaje de sensibilidad, se pueden obtener los parámetros estadísticos.

Es importante tener en cuenta que, cuando los tamaños muestrales son pequeños, los intervalos de confianza pueden ser amplios, lo que aporta poca información. Además, al comparar grandes números absolutos de aislamientos, pequeñas variaciones en los porcentajes de sensibilidad pueden resultar en diferencias estadísticamente significativas, aunque estas diferencias no necesariamente tengan un impacto en las decisiones terapéuticas ni reflejen tendencias clínicamente relevantes.

## Comunicación y distribución de la información

El informe debe ser elevado a los médicos, farmacéuticos, al comité de control de infecciones, al programa de optimización de antimicrobianos y a las autoridades de la institución. Esto no solo proporciona información para el tratamiento empírico y la formulación de guías, sino que también ofrece datos valiosos para la implementación de medidas de control de infecciones, la optimización de uso de antimicrobianos y la gestión de compras de los mismos.

Es recomendable que, previa comunicación, se realice una revisión de los datos obtenidos para detectar resultados inconsistentes o que puedan generar alarma. Algunas opciones para ello pueden incluir comparar con informes de años previos o con los reportados a nivel nacional.

## Detección de carbapenemasas en enterobacterias y determinación de sensibilidad a antibióticos recomendados para su tratamiento

La producción de carbapenemasas en enterobacterias está asociada a mayor mortalidad y el tratamiento correcto y precoz es uno de los factores determinante para disminuirla. Es por esto que el laboratorio de Microbiología desempeña un rol fundamental tanto en la detección de las mismas en tiempo y forma, como en ofrecer alternativas terapéuticas.

Las principales carbapenemasas en enterobacterias en Argentina según el estudio RECAP-AR del año 2021 son: MBL (41.6% de las cuales el 98.6% fueron NDM) y KPC (39.4%) que en conjunto, representaron el 81% de las carbapenemasas, seguido de OXA-163-like (7.5%), y combinaciones de enzimas (8.8%)<sup>6,7</sup>.

Las recomendaciones estarán basadas en los lineamientos del Laboratorio Nacional de Referencia INEI AN-LIS C. G. Malbrán.

La detección de las carbapenemasas debe comenzar con la sospecha desde el antibiograma de rutina (Tabla A5).

Quedan exentos de este tamizaje el de las OXA-163/48, para las cuales se deben usar puntos de sospecha (Tabla A6).

En centros con alta circulación de EPC y que realizan antibiograma por difusión se puede agregar un disco de EDTA y de APB a 2 cm de imipenem y meropenem.

## Métodos para la confirmación de las carbapenemasas

1. Combinación de discos: Debido a la circulación de dobles carbapenemasas (Enterobacteriales doble productores de carbapenemasas) y la necesidad de detectar BLEE en los productores de MBL por el impacto en el tratamiento, se recomienda seguir la Figura 3 como esquema para la colocación de los discos.

Frente a la sospecha de OXA-163/48 no se dispone de un método fenotípico que permita confirmar y diferenciarla de mecanismos que puedan tener patrones de sensibilidad similares como puede ser la producción de BLEE + impermeabilidad o menos frecuente AmpC + impermeabilidad (características fenotípicas). Se pueden utilizar una combinación de metodologías, pero ninguno definitivo para su confirmación por lo que se recomienda en estos casos confirmarlo por métodos inmunocromatográficos o moleculares si se encuentran disponibles (Tabla A7).

## Métodos colorimétricos

Blue carba test Blue carba test Protocolo LNR, Carba NP direct Carba NP disc Protocolo LNR o cualquiera de sus variantes comerciales, son métodos rápidos (no más de 2hs) que permite descartar o confirmar la presencia de carbapenemasa excepto OXA-163 en donde da falsos negativos con sensibilidad de 20% para el Blue carba test (para OXA-48 la sensibilidad es del 90%), pero no permite diferenciar el tipo de carbapenemasa<sup>8,9</sup>.

Se puede realizar de pátina (crecimiento en placa de 3-4hs)<sup>10</sup>.

El tiempo de reacción usualmente requerido por los distintos mecanismos es:

- KPC: 2 a 30 minutos
- MBLs (NDM, VIM, IMP, SPM): 30 min a 1 hora
- OXAs: 1 a 2 horas

Se recomienda incluirlo en la rutina para confirmar o descartar la presencia de carbapenemasa frente a un aislamiento de bacilo Gram negativo y:

- Se dispone de la identificación bacteriana pero no se cuenta aún con el antibiograma y en el establecimiento hay altos porcentajes de productores de carbapenemasa en esa especie (Ej: *K. pneumoniae*)

- Frente a un antibiograma con algunos de los parámetros mencionados para sospecha de carbapenemasa.

- Paciente colonizado o con antecedentes de infección por EPC.

- En instituciones con alta prevalencia de EPC

## Métodos inmunocromatográficos

Permiten confirmar el tipo de carbapenemasa en minutos por lo que es una metodología de alto impacto. Dependiendo de la marca comercial permiten obtener la confirmación de todas o algunas de las carbapenemasas circulantes en Argentina. De particular importancia para la confirmación de OXA-163/48 donde los métodos fenotípicos son complejos o insuficientes o la confirmación de dobles productores. Prolongar la incubación frente a sospecha de KPC mutantes o dobles productores.

## Métodos moleculares

*In-house* PCR Protocolo CBP multiplex LNR o comerciales.

GeneXpert Carba-R: detección y diferenciación de KPC, NDM, VIM, IMP-1 y OXA-48 like (hisopados rectales o aislamientos bacterianos).

Filmarray: detección y diferenciación de KPC, NDM, OXA-48 (no OXA-163), IMP, VIM y CTX-M (hemocultivo positivo, muestras respiratorias y líquido articular).

mCIM y eCIM:

Permite determinar la presencia/ ausencia de carbapenemasa y su modificación eCIM, que ésta es de clase MBL. Lectura a las 18/24 h (CLSI M100 Ed34 2024).

1. Triton-Hodge modificado:

Detecta carbapenemasas y mejora la detección de carbapenemasa tipo MBL respecto del Test de Hodge sin el agregado de Triton. Puede dar falsos positivos en cepas productoras de BLEE + impermeabilidad. No diferencia el tipo de carbapenemasa. Demora entre 18/24 h TRITON HODGE TEST Protocolo LNR.

2. CPO de Phoenix:

Los paneles CPO Phoenix tienen dos presentaciones:

NMIC 501 EMERGE: paneles que detectan fehacientemente presencia de carbapenemasa y la clasifica,

NMIC/ID 504 COMBO: paneles que detectan fehacientemente presencia de carbapenemasa pero NO la diferencia.

Los paneles no detectan los dobles mecanismos. Es recomendable analizar los resultados evaluando en conjunto la CIM de ceftazidima avibactam y confirmando lo que sea necesario.

## Determinación de sensibilidad a los antimicrobianos recomendados para el tratamiento de enterobacterias productoras de carbapenemasas

### 1. Aztreonam

Frente a un resultado de sensibilidad en una cepa productora de MBL es importante descartar la presencia de otra enzima (BLEE, AmpC, KPC) para poder informarla principalmente en la tribu *Morganellaseae* en donde se observa halos >25 mm en cepas co-productoras de BLEE/AmpC. Como se comentó en el apartado confirmación de carbapenemasas por discos, es importante observar la sinergia entre el AZT y el ácido borónico y AMC. Frente a un resultado negativo debe ajustarse la distancia de los discos según el cálculo: distancia centro a centro = radio del antibiótico + radio del inhibidor + 5 mm.

*Providencia* sp. puede dar falsos positivos con ácido borónico, por lo que si la sinergia con AMC da negativa, el LNR recomienda en estos casos utilizar los puntos de corte del EUCAST  $\geq 26$  mm o  $\leq 1$  ug/mL para informarla sensible o resistente.

En el sistema vitek el pocillo de BLEE puede dar falsos negativos en productores de MBL por lo que se debe determinar su presencia con otra metodología (sinergia AZT-AMC).

### 2. Meropenem

Se debe interpretar como resistente independientemente del punto de corte si se confirma la presencia de carbapenemasa. Sin embargo, se recomienda (ESCMID) utilizar en ciertas situaciones meropenem en infusión prolongada en dosis altas como parte de la terapia combinada más ATB activo cuando la CIM  $\leq 16$  ug/mL<sup>11</sup>.

Informar el meropenem indicando su valor de CIM y:

“Apto tratamiento combinado” cuando la CIM  $\leq 16$  ug/mL

“No apto tratamiento combinado” cuando la CIM  $> 16$  ug/mL

Los sistemas automatizados sobreestiman los valores de CIM a meropenem, por lo que valores  $\geq 16$  ug/mL deben ser confirmados por otra metodología como tiras de gradiente o microdilución.

### 3. Colistin

No se puede utilizar el método de difusión por discos.

Las metodologías aceptadas y disponibles en los laboratorios clínicos son:

- Microdilución (Sensititre)
- Pre difusión con tabletas de colistin Método de predifusión con Tabletas Rosco-Neosensitabs® LNR
- COL Agar Spot Método de Screening “COLISTIN AGAR-SPOT” LNR

- Drop test COLISTIN DROP TEST Protocolo LNR

• Elusión con discos de colistin Método de elusión de discos de colistin Protocolo LNR : permite determinar el valor de CIM. (EUCAST): S  $\leq 2$  ug/mL, R  $\geq 4$  ug/mL

### 4. Fosfomicina

Para el tratamiento de EPC se utiliza fosfomicina endovenosa (EV) para la cual el CLSI no dispone de puntos de corte. El LNR realizó una correlación de puntos de corte de difusión tanto para los discos de carga de 50 ug como para los de 200 ug con los puntos de corte de CIM del EUCAST para fosfomicina EV<sup>12</sup> (Tabla A8). CIM fosfomicina i.v (EUCAST): S  $\leq 32$  ug/mL, R  $\geq 4$  ug/mL.

Los sistemas automatizados sobreestiman la resistencia a esta droga, por lo que los resultados R o I deberán ser confirmados por difusión.

### 5. Tigeciclina

Utilizar los puntos de PK/PD del EUCAST basados en dosis y microorganismo dependiente, por lo que el informe de sensibilidad debe ir acompañado de la dosis que corresponde a dicha interpretación.

*E. coli* y *C. koseri*: CIM S  $\leq 0.5$  ug/mL; R  $\geq 1$  ug/mL (dosis estándar)

Aislamientos de hasta 1ug/mL se consideran sensibles en altas dosis.

Difusión (solo *E. coli*) S  $\geq 18$ ; R  $\leq 17$  (dosis estándar)

Otras enterobacteriales: solo se disponen puntos de corte para altas dosis

CIM: S  $\leq 1$  ug/mL ; R  $\geq 2$  ug/mL

Difusión: S  $\geq 21$  mm; R  $\leq 16$  mm (halos entre 20 y 17 necesitan confirmación por tiras de gradiente/dilución en caldo, 65% resultan sensibles por CIM)

Dosis estándar: dosis de carga de 100 mg + dosis de mantenimiento de 50 mg c/12 h.

Altas dosis: dosis de carga de 100 mg + dosis de mantenimiento de 50 mg c/12 h.

Los sistemas automatizados sobreestiman la resistencia a esta droga, por lo que los resultados R o I deberán ser confirmados por difusión, si da intermedio confirmar con tiras de gradiente/ dilución en caldo. El método de gradiente tiene tendencia a las 1 o 2 diluciones mayores a la CIM determinada por dilución en caldo.

### 6. Aminoglucósidos

Frente a un aislamiento de enterobacteria productora de MBL y amikacina o gentamicina S por métodos automatizados, confirmar por difusión ya que pueden dar falsa sensibilidad.

### 7. Ceftazidima- avibactam

El LNR recomienda utilizar los discos de carga de 10/4 ug y utilizar los puntos de corte de EUCAST para su interpretación (S  $\geq 12$  y R  $\leq 13$ ).

Para Phoenix y tiras de gradientes con CIM =16 ug/mL se recomienda confirmar con disco porque ambos métodos no logran diferenciar bien entre 8 (sensible) y 16 (resistente).

Los aislamientos no-MBL resistentes se deben derivar LNR.

#### 8. Avibactam/aztreonam

- Pre-difusión CAZ-ATM: (Protocolo predifusión rápida ATM-AZT LNR). Puede presentar falsos resultados negativos para la sinergia por lo que estos resultados siempre deben ser confirmados por otra metodología o ser enviados al LNR. Estandarizado al momento para discos marca Britania.

- Método de elusión de disco en caldo: propuesto por el CLSI como método provisorio. Es dependiente de la marca tanto del caldo como de los discos, por lo que es importante ser riguroso con los controles. Tener en cuenta que utiliza los discos 30/20 ug/mL (Tabla 3D en CLSI M100 Ed34 2024).

- Placas de avibactam: placas de avibactam de 4 ug / mL con disco o tiras de gradiente de aztreonam interpretadas con puntos de corte del EUCAST. <http://www.anti-microbianos.com.ar>

- Difusión: puntos de corte [www.anti-microbianos.com.ar](http://www.anti-microbianos.com.ar)

En *Providencia* con halos de CZA entre 17-25 mm o CIM entre 2-4 ug/mL se puede informar como sinergia positiva, de lo contrario evaluar por alguno de los métodos disponibles.

La resistencia es inusual por lo que siempre debe confirmarse en LNR.

#### 9. Imipenem-relebactam

Difusión por disco o tiras de gradientes

#### 10. Relebactam/aztreonam

Placas de relebactam: placas de relebactam de 4 ug / mL con disco o tiras de gradiente de aztreonam interpretadas con puntos de corte del EUCAST. <http://www.anti-microbianos.com.ar>

### **Pandrog-resistencia**

Definición: Caso sospechoso de pandrog-resistencia en enterobacteriales: Toda persona de la que se obtiene un aislamiento bacteriano perteneciente al orden enterobacteriales de una muestra clínica o cultivo de vigilancia con resistencia fenotípica a todos los antimicrobianos: cefalosporinas (todas las generaciones), aztreonam, carbapenemes, aminoglucósidos, fosfomicina, colistin, tigeciclina, quinolonas, inhibidores de folato, nitrofuranos, combinaciones de beta-lactámicos con inhibidores clásicos de beta-lactamasas (ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam) y combinaciones de beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas de nueva generación (ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, imipenem/relebactam, aztreonam/avibactam).

Es un evento de notificación obligatoria por lo que antes una SOSPECHA debe reportarse en el SNVS y derivarse al LNR previa definición jurisdiccional. (Vigilancia epidemiológica, prevención y control ante la detección de casos de Pandrog-resistencia)

### **Recomendaciones para optimizar el antibiograma en el Laboratorio de Microbiología**

La selección de una prueba y algoritmo de trabajo para la detección de carbapenemasas depende de varios factores, incluyendo la prevalencia local de carbapenemasas, la epidemiología regional, las características de rendimiento diagnóstico, la intensidad laboral, el costo y el tiempo de respuesta (TAT) de la prueba. No hay una forma ideal de trabajar, si no que cada laboratorio debe adaptar un algoritmo de utilización de las técnicas descritas que mejor se ajuste a su rutina, epidemiología y disponibilidad de reactivos, con el objetivo de lograr el mayor impacto clínico de los resultados<sup>13</sup>.

Como se ha mencionado, las infecciones producidas por EPC están asociadas a elevada morbimortalidad. Por lo tanto, se debe tratar de incluir la determinación de sensibilidad a sus opciones terapéuticas tales como colistina, fosfomicina, tigeciclina, las nuevas combinaciones de agentes -lactámicos e inhibidores de -lactamasas (ceftazidima-avibactam e imipenem-relebactam) y sus combinaciones con aztreonam, lo más pronto posible en la rutina del laboratorio, y no dejarla como una segunda instancia después del antibiograma inicial en situaciones como:

1. Tipificación del aislamiento: Se conoce la especie del aislamiento, pero aún no se cuenta con el antibiograma y hay altos porcentajes de productores de carbapenemasa en esa especie (por ejemplo, *K. pneumoniae*).

2. Detección de carbapenemasas: El aislamiento ha sido positivo mediante métodos colorimétricos, inmunocromatográficos o técnicas moleculares que detectan la producción de carbapenemasa.

3. Tratamiento empírico: El paciente está recibiendo algunas de estas drogas como tratamiento empírico.

Para la optimización de tiempos diagnósticos en hemocultivos positivos por bacilos Gram negativos se puede optar por:

- Trabajar de pátina (crecimiento en las placas de repique de 3-4 h de incubación): se puede realizar métodos colorimétricos, inmunocromatográficos, tipificación y sensibilidad (manual o automatizada)

- Trabajar con antibiograma presuntivo desde botella con lectura a las 8-10 o 16-18 h (tabla 3F-2 en CLSI M100 ed 34).

- Trabajar directamente del frasco de hemocultivo positivo realizando sensibilidad manual o automatizada y métodos colorimétricos<sup>14-16</sup>.

## Bibliografía Material Suplementario 1

1. Pasteran F, Echegorry M, Olivieri L, et al. RECAPT-AR Study Group. Prevalencia Nacional de Enterobacteriales Productoras de Carbapenemasas (CPE) en la era COVID-19 en Argentina: resultados de un estudio multicéntrico y prospectivo. Congreso SADI 2022. Buenos Aires Sep 2022. En: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2022/09/Prevalencia-Nacional-de-Enterobacteriales-Productoras-de-Carbapenemasas-CPE-en-la-era-COVID-19-en-Argentina.pdf>; consultado febrero 2025.
2. Instituto Nacional de Epidemiología Dr. Juan H. Jara. Sistema de Gestión del conocimiento ANLIS-Malbrán. 2024 Reporte Anual de Vigilancia de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud 2023. En: <http://sgc.anlis.gob.ar/handle/123456789/2616>; consultado febrero 2025.
3. Clinical al Laboratory Standards Institute. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data, 5th ed. CLSI guideline M39. Clinical al Laboratory Standards Institute, 2022.
4. Rodríguez JC, Sirvent E, López-Lozano JM, Royo G. Criteria of time and antibiotic susceptibility in the elimination of duplicates when calculating resistance frequencies. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:132-4.
5. Pakyz AL. The utility of hospital antibiograms as tools for guiding empiric therapy and tracking resistance. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2007; 27:1306-12.
6. Servicio de Antimicrobianos INEI-ANLIS Malbrán. 2024 Algoritmos de detección de carbapenemasas. En: [http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2024/11/algoritmo\\_carb\\_entero24.png](http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2024/11/algoritmo_carb_entero24.png); consultado en diciembre 2024.
7. Echegorry M, Marchetti P, Sanchez C, et al. National multicenter study on the prevalence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in the post-COVID-19 era in Argentina: The RECAPT-AR study. *Antibiotics (Basel)* 2024; 13:1139.
8. Pires J, Novais A, Peixe L. Blue-carba, an easy biochemical test for detection of diverse carbapenemase producers directly from bacterial cultures. *J Clin Microbiol* 2013; 51:4281-3.
9. Pasteran F, Veliz O, Ceriana P, et al. ReLAVRA Network Group. Evaluation of the Blue-Carba test for rapid detection of carbapenemases in gram negative bacilli. *J Clin Microbiol* 2015; 53:1996-8.
10. Pires J, Novais A, Peixe L. Blue-carba, an easy biochemical test for detection of diverse carbapenemase producers directly from bacterial cultures. *J Clin Microbiol* 2013; 51:4281-3
11. Giannella M, Trecarichi EM, Giacobbe DR, et al. Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51:244-8.
12. Pasteran F, Lucero C, Rapoport M, et al. Tigecycline and intravenous fosfomicin zone breakpoints equivalent to the EUCAST MIC criteria for Enterobacteriaceae. *J Infect Dev Ctries* 2012; 6:452-6.
13. Carrion NA, Soloaga RN, Asenzo C, et al. Identificación y sensibilidad antibiótica directas desde el hemocultivo positivo para bacilos gram negativos. Rendimiento comparativo de los sistemas Vitek 2C y Phoenix. En: <https://www.redalyc.org/journal/535/53575458008/html/>; consultado febrero 2025.
14. Pasteran F, Ceriana P, Albornoz E, Kaufman S, Corso A. Rapid Detection of Carbapenemase-Producing Gram Negative Bacilli from Blood Cultures Using the Blue-Carba Test (BCT). In Laboratorio Nacional de Referencia en Antimicrobianos- INEI ANLIS "Dr. C. Malbrán". Congreso 25th ECCMID. Copenhagen, Apr 2015. En: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2015/05/BCT-HEMOS-ECCMID-2015.pdf>; consultado octubre 2024.
15. Carrion NA, Soloaga RN, Asenzo C, Molina Abalos FM, Ratti MS, Diez AS. Identificación y sensibilidad antibiótica directas desde el hemocultivo positivo para bacilos gram negativos. Rendimiento comparativo de los sistemas Vitek 2C y Phoenix. *Acta bioquím clín. latinoam* 2023; 57:221-225.
16. Carrión N. Prueba de sensibilidad antibiótica directa desde el frasco de hemocultivos y desde un subcultivo con incubación corta del mismo. En: Bacteriemia por bacilos gram negativos. Zaragoza; 2023.

**Tabla A1** | Ejemplo distribución de microorganismos según foco: infecciones nosocomiales Unidad Cuidados Intensivos adultos

Microorganismos	N° de aislamientos					
	Bacteriemias	Neumonías	Infecciones urinarias	Infecciones de piel y partes blandas	Infecciones del SNC	Infecciones abdominales
<i>Acinetobacter baumannii</i>	32	24	3	2	2	-
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	-	-	-	1
<i>Escherichia coli</i>	-	7	30	1	2	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	14	2	-	-	-	-
<i>Klebsiella aerogenes</i>	-	-	2	-	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	-	-	-	-	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	131	19	57	4	2	2
<i>Proteus mirabilis</i>	19	5	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37	23	21	4	-	1
<i>Serratia marcescens</i>	12	-	-	1	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	15	-	5	-	-	1
<i>Enterococcus faecium</i>	-	-	4	1	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	44	8	-	2	3	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	28	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	23	-	-	-	-	-

SNC: sistema nervioso central

Fuente: Elaborado en base a datos propios

**Tabla A2** | Ejemplo sensibilidad de bacilos Gram negativos

MO	N°	Porcentajes de sensibilidad (% S)										
		AMS	CAZ	FEP	PTZ	MER	IMI	CIP	GEN	AMK	TMS	COL
<i>K. pneumoniae</i>	213	10 (7-15)	13 (9-19)	13 (9-19)	15 (12-22)	20 (17-28)	20 (17-28)	15 (12-22)	18 (14-25)	26 (21-33)	15 (12-22)	41 (36-50)
<i>P. aeruginosa</i>	172	R	96 (91-98)	88 (82-92)	88 (82-92)	76 (69-82)	80 (74-85)	84 (77-88)	88 (82-92)	-	R	92 (87-95)
<i>A. baumannii</i>	63	7 (3-17)	7 (3-17)	7 (3-17)	7 (3-17)	7 (3-17)	7 (3-17)	7 (3-17)	15 (8-25)	37 (26-49)	7 (3-17)	96 (89-99)
<i>P. mirabilis</i>	51	60 (47-73)	80 (67-89)	80 (67-89)	90 (79-96)	90 (79-96)	R	60 (47-73)	60 (47-73)	90 (79-96)	70 (57-81)	R
<i>E. coli</i>	41	37 (24-52)	69 (53-80)	69 (53-80)	100 (91-100)	100 (91-100)	100 (91-100)	69 (53-80)	94 (80-97)	94 (80-97)	56 (81-97)	94 (80-97)

MO: microorganismo; AMS: ampicilina-sulbactam; CAZ: ceftazidima; FEP: cefepime; PTZ: piperacilina-tazobactam; MER: meropenem; IMI: imipenem; CIP: ciprofloxacina; GEN: gentamicina; AMK: amikacina; TMS: trimetoprima-sulfametoxazol; COL: colistin; *K.pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; *Paeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *A.baumannii*: *Acinetobacter baumannii*; *P.mirabilis*: *Proteus mirabilis*; *E.coli*: *Escherichia coli*

Rango de sensibilidad con 95% de confianza

Fuente: Elaborado en base a datos propios

**Tabla A3** | Ejemplo porcentaje de sensibilidad de los aislamientos de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes (rango de sensibilidad con 95% de confianza)

Kpn RC	N°	Porcentaje de sensibilidad (% S)						
		FOS	TIG	AMK	GEN	COL	CZA	AVI/ATM
MBL + BLEE	101	50 (41-70)	90 (82-95)	5 (2-11)	0 (0-4)	27 (19-36)	0 (0-4)	100 (96-100)

*Kpn*: *Klebsiella pneumoniae*; *RC*: resistente a carbapenem; *BLEE*: betalactamasas de espectro extendido; *MBL*: metalo-betalactamasas. N°: número de aislamientos; *FOS*: fosfomicina; *TIG*: tigeciclina; *AMK*: amikacina; *GEN*: gentamicina; *COL*: colistin; *CZA*: ceftazidima-avibactam; *AVI/ATM*: avibactam/aztreonam

**Tabla A4** | Ejemplo porcentaje de sensibilidad de bacilos Gram negativos aislados en hemocultivos de infecciones asociados a los cuidados de la salud en unidad de cuidados intensivos adultos (rango de sensibilidad con 95% de confianza)

MO	n	% Sensibilidad										
		AMS	CAZ	FEP	PTZ	MER	IMI	CIP	GEN	AMK	TMS	COL
Total BGN		45	57	43	51	49	42	45	49	30	18	64
HMC	245	(41-50)	(53-61)	(42-51)	(47-55)	(45-54)	(38-46)	(41-49)	(45-54)	(26-34)	(15-21)	(59-68)

MO: microorganismo; BGN: bacilo Gram negativo; HMC: hemocultivo; n: número de aislamientos; AMS: ampicilina-sulbactam; CAZ: ceftazidima; FEP: cefepime; PTZ: piperacilina-tazobactam; MER: meropenem; IMI: imipenem; CIP: ciprofloxacina; GEN: gentamicina; AMK: amikacina; TMS: trimetoprima-sulfametoxazol; COL: colistin

Fuente: Elaborado en base a datos propios

**Tabla A5** | Sospecha de enterobacteria productora de carbapenemasa desde el antibiograma de rutina

Sospecha de carbapenemasas en enterobacterias		
KPC-MBL >>> OXA-48 like	HALO mm	CIM ug/ml
Enterobacteriales (excepto Salmonella spp. y tribu Proteae)	IMI ≤ 22	≥ 2
	CZA ≤ 12	> 8
Salmonella spp	IMI ≤ 24	
Tribu Proteae	MER ≤ 22	≥ 2
	CZA ≤ 12	> 8

Tipos de mecanismos de resistencia a los carbapenemas: *Klebsiella* productora de carbapenemasas (KPC), metalobetalactamasas (MBL), carbapenemasas tipo OXA (OXA); IMI: imipenem; MER: meropenem; CZA: ceftazidima-avibactam

**Tabla A6** | Sospecha de carbapenemasa tipo OXA-48 like en enterobacterias

Sospecha de carbapenemasas tipo OXA en enterobacterias		
OXA-48 like >>> KPC-MBL	HALO (mm)	CIM (ug/ml)
Enterobacteriales	ERT ≤ 24 + PTZ ≤ 15	(VITEK) ERT ≥ 0.5 + PTZ ≥ 128
		(PHOENIX) ERT ≥ 0.5 + PTZ > 64 + FEP ≥ 16
		(MICROSCAN) ERT ≥ 1 + PTZ ≥ 64
		(SENSITITRE) ERT ≥ 2 + PTZ ≥ 64
Proteae	FEP ≤ 24 + PTZ ≤ 20	(SENSITITRE) PTZ ≥ 64

ERT: ertapenem; FEP: cefepime; PTZ: piperacilina-tazobactam

**Tabla A7** | Resultados de las pruebas diagnósticas frente a aislamientos productores de carbapenemasa tipo OXA-48 like y productoras de BLEE más impermeabilidad

Prueba	OXA-163	OXA-48	BLEE + impermeabilidad
Ertapenem (no <i>Morganellaceae</i> )	I,R	I,R	S,I,R
Piperacilina tazobactam	≤ 15 mm, ≥ 128 mg/L (100%)	≤ 15 mm, ≥ 128 mg/L (100%)	variable excluir si < 15mm o > 128 mg/L
Sinergia IMI-CAZ	Positivo o negativo	Positivo o negativo	Negativo
THT	Positivo	Positivo	Variable
Diferencia CAZ-CAC	≤ 3mm (85%)	Variable	≥ 4 mm (85%)
Sinergia AMC-C3G	Negativa	Negativa	Positiva
DCM brit: diferencia meropenem/tazobactam (solo interpretar si meropenem < 23 mm)	< 5 mm	Variable	≥ 5mm
Blue carba, CarbaNP, mCIM	Negativo (80%)	Positivo	Negativo (100%)
Inmunocromatografía	Positiva	Positiva	Negativa
Imipenem-relebactam	Sensible	Resistente	Sensible

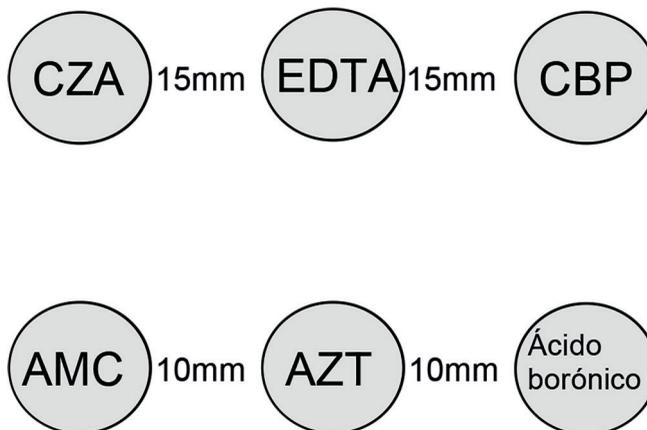
IMI: imipenem; CAZ: ceftazidima; CAC: ceftazidima-clavulánico; AMC: amoxicilina clavulánico; C3G: cefalosporina de tercera generación. I: intermedio; R: resistente; S: sensible

**Tabla A8** | Puntos de corte fosfomicina Laboratorio Nacional de Referencia

Método de discos	Sensible	Intermedio	Resistente
Fosfomicina i.v./glucosa 6P (50 ug/50 ug) ≥ 15		13-14	≤ 12
Fosfomicina i.v./glucosa 6P (200 ug/50 ug) ≥ 17		16	≤ 15

i.v.: intravenoso

**Figura A1** | Esquema de colocación de discos para la detección y tipificación de carbapenemasas en Enterobacterias



AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; AZT: aztreonam; CBP: carbapenem (imipenem o meropenem); CZA: ceftazidima-avibactam; EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

Interpretación: Sinergia positiva	Mecanismo
CZA-EDTA- CBP	MBL
CZA- EDTA- CBP + AMC- AZT	MBL + BLEE
AZT-BORÓNICO	KPC
CZA-EDTA-CBP + AZT-BORÓNICO	KPC + MBL

CZA: ceftazidima-avibactam; EDTA: ácido etilendiaminotetraacético; CBP: carbapenem (imipenem o meropenem); AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; AZT: aztreonam; MBL: metalobetalactamasas; KPC: Klebsiella productora de carbapenemasas; BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

## Material suplementario 2

### Definiciones utilizadas

-Sepsis en adultos: Se adoptó la definición Sepsis-3, en la que la sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. La disfunción orgánica se puede representar por el aumento de dos puntos o más en la puntuación (SOFA), que se asocia con una mortalidad intrahospitalaria mayor del 10%<sup>1</sup>.

-Shock séptico en adultos: Se adoptó la definición de Sepsis-3, en la que el shock séptico se debe definir como un subgrupo de sepsis en el que profundas alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas se asocian con mayor riesgo de mortalidad que la sepsis sola. Los pacientes con shock séptico requieren vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mm Hg o más y cifras de lactato mayores de 2 mmol/L (>18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia<sup>1</sup>.

-Sepsis en pediatría: Se adoptó la definición de Criterios del Consenso Internacional para Sepsis y Shock Séptico en Pediatría del grupo de trabajo de la Sociedad de Medicina Crítica Pediátrica. Sepsis implica una puntuación del score de sepsis Phoenix de al menos 2 puntos en niños con sospecha de infección, lo que indica una disfunción potencialmente mortal de los sistemas respiratorio, cardiovascular, de coagulación y/o neurológico. Los niños con una puntuación Phoenix Sepsis de al menos 2 puntos presentaron una mortalidad hospitalaria del 7.1% en entornos de mayores recursos y del 28.5% en entornos de menores recursos, más de 8 veces la de los niños con sospecha de infección que no cumplían estos criterios. La mortalidad fue mayor en los niños que presentaban disfunción orgánica en al menos 1 de 4 sistemas de órganos (respiratorio, cardiovascular, de coagulación y/o neurológico) que no era el sitio principal de infección<sup>2</sup>.

-Shock séptico en pediatría: El shock séptico se definió como niños con sepsis que presentan disfunción cardiovascular, indicada por al menos 1 punto cardiovascular en el score Phoenix Sepsis, que incluye hipotensión grave para la edad, lactato en sangre superior a 5 mmol/L o necesidad de medicación vasoactiva. Los niños con shock séptico tuvieron una tasa de mortalidad hospitalaria del 10.8 % y el 33.5 % en entornos de mayores y menores recursos, respectivamente<sup>2</sup>.

-Nuevos antibióticos: Antibióticos aprobados después de 2010. Especialmente referido a los nuevos betalactámicos con inhibidores de betalactamasas (BL-IBL): ceftazidima-avibactam, imipenem-relebactam, meropenem-vaborbactam, ceftolozane-tazobactam, cefepime-tazobactam, ceftibuten-ácido clavulánico<sup>3,4</sup>.

Antibióticos clásicos: Antibióticos aprobados antes de 2010

-Tratamiento empírico inicial (TEI): Terapéutica instaurada previa a la identificación de los patógenos causales del cuadro infeccioso. En general, la terapia empírica debe basarse en los patógenos más probables, la gravedad de la enfermedad del paciente, la fuente probable de la infección y cualquier factor adicional específico del paciente (p. ej., alergia grave a la penicilina, compromiso inmunológico grave, enfermedad renal crónica)<sup>5</sup>.

-Tratamiento dirigido (TD): Terapéutica antimicrobiana específica que se indica posterior a la identificación de los patógenos causales del cuadro infeccioso<sup>6</sup>.

### Carbapenemasas según clasificación de Ambler

Las carbapenemasas tipo A se caracterizan por su capacidad para hidrolizar penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y aztreonam. Las carbapenemasas clase B se definen por estructuras de metalo-beta-lactamasa (MBL). Estas enzimas incluyen NDM (metalo-lactamasa de Nueva Delhi), IMP (*Pseudomonas* resistentes a imipenem) y VIM (metalo-lactamasa codificada por integrones de Verona). MBL es el gen de carbapenemasa más prevalente entre todas las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en nuestro medio. La mayoría de las carbapenemasas de clase B hidrolizan todos los betalactámicos excepto el aztreonam y generalmente se encuentran en vectores plasmídicos y otros elementos transponibles, lo que les permite propagarse entre bacterias. Las enzimas carbapenemasas hidrolizantes de oxacilina (OXA) constituyen las carbapenemasas de clase D. Se diferencian de las de clase A en que tienen una actividad hidrolizante reducida contra los carbapenémicos y no son inhibidas por inhibidores de betalactamasas más antiguos (por ej., ácido clavulánico, tazobactam o sulbactam). Sin embargo, la mayoría son inhibidas por avibactam. OXA-48 es el aislado más común de esta clase y normalmente se encuentra en *Klebsiella pneumoniae*<sup>7,8</sup>.

### Score para manejo de enterobacterias productoras de carbapenemasas

Se han desarrollado diversos scores con el objetivo de identificar a los pacientes colonizados por EPC con mayor riesgo de infección. La puntuación de riesgo de Giannella presentó una potente capacidad discriminativa con un área bajo la curva para cualquier tipo de infección KPC-KP: de 92,9% de sensibilidad y 84,8% de especificidad. Sin embargo, otro estudio de validación externa informó un desempeño deficiente de la puntua-

ción de riesgo de Giannella, en una población de pacientes pediátricos. Este hallazgo parece estar relacionado con las características microbiológicas de los patógenos causantes (en su mayoría compuestos por EPC del tipo MBL), los factores de riesgo subyacentes de los pacientes incluidos, y algunos factores locales asociados al hospital<sup>9</sup>.

## Nuevos betalactámicos/inhibidores de beta lactamasa: Efectos adversos y contraindicaciones

### Ceftazidime avibactam (Zavicefta®/ Ceftaavi®)

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos.

- Hipersensibilidad a cualquier cefalosporina.
- Hipersensibilidad grave (p.ej. reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de  $\beta$ -lactámico (p.ej. penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos).

Expectativa de vida menor a 24 horas.

Cuidados de fin de vida o uso compasivo.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

• Insuficiencia renal: CAZ-AVI se eliminan por vía renal, por lo que debe reducirse la dosis de acuerdo con el grado de insuficiencia renal.

- Insuficiencia Hepática: No requiere ajuste de dosis.
- Embarazo: CAZ-AVI solo debe utilizarse en mujeres embarazadas cuando el beneficio potencial supera el posible riesgo. Categoría de riesgo 1 de la FDA: no hay evidencias de toxicidad en animales o humanos

• Lactancia: Ceftazidima se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si el avibactam se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/evitar el tratamiento con ceftazidima /avibactam, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Efectos adversos

- Reacciones de hipersensibilidad
- Diarrea por *Clostridium difficile*
- Cefalea, mareo

• Náuseas y vómitos (10%, si se usa concomitantemente con metronidazol)

- Constipación y ansiedad, 10% en ITU
- En <5%: eosinofilia, trombocitopenia, tiempo de protrombina prolongado, aumento de GGT, ALT, AST o FAL, hipocalemia, insuficiencia renal aguda, rash
- Candidiasis (incluyendo candidiasis vulvovaginal y candidiasis oral)<sup>10</sup>

### Imipenem relebactam (Recarbrio®)

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos.

Expectativa de vida menor a 24 horas.

Cuidados de fin de vida o uso compasivo.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de imipenem, cilastatina, o relebactam en mujeres embarazadas. Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. IMI-REL se debe usar durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto. Imipenem y cilastatina se excretan en la leche materna en cantidades pequeñas. Se desconoce si el relebactam se excreta también por esta vía. Se debe decidir si suspender la lactancia materna o suspender el tratamiento con IMI-REL, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna en el niño y el beneficio del tratamiento en la mujer. No hay datos disponibles en seres humanos sobre los posibles efectos del tratamiento sobre la fertilidad.

No debe usarse en pacientes que toman ganciclovir a menos que los beneficios superen los riesgos, ya que se han informado convulsiones generalizadas.

Evitar el uso en pacientes que reciben ácido valproico o divalproex sódico, ya que una reducción en el nivel de ácido valproico puede provocar convulsiones.

Mayor riesgo de convulsiones en especial con *clearance* de creatinina 6-30 mL/min. Mayor riesgo de efectos adversos en SNC (mioclonías, confusión, convulsiones) con trastornos del SNC (lesión cerebral o antecedente de convulsiones).

#### Efectos adversos

Náuseas, diarrea, cefalea, fiebre y aumento de las enzimas hepáticas<sup>11</sup>.

## Bibliografía Material Suplementario 2

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801–10.
2. Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock. *JAMA* 2024; 331:665–74.
3. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

- (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 2022; 28:521-47.
- Papp-Wallace KM. The latest advances in  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations for the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20:2169-84.
  - Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 2023:ciad428.
  - Organización Panamericana de la Salud-OPS. Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022. Octava Edición, Washington, D.C.: OPS, editor. Organización Panamericana de la Salud; 2019.
  - Smith HZ, Hollingshead CM, Kendall B. Carbapenem-Resistant Enterobacterales. *StatPearls Publishing* 2024. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551704/>; consultado febrero 2025.
  - Red WHONET Argentina. Análisis de RAM- Red WHONET Argentina 2023. En: <http://antimicrobianos.com.ar/2024/09/2023/>; consultado febrero 2025.
  - Aslan AT, Ezure Y, Harris PNA, Paterson DL. Scoping review of risk-scoring tools for early prediction of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: do we really have a reliable risk-scoring tool? *JAC Antimicrob Resist* 2023; 6:dlae032
  - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Boletín ANMAT Ceftazidime avibactam 2021. En: [https://boletin.anmat.gov.ar/enero\\_2021/Dispo\\_0915-21.pdf](https://boletin.anmat.gov.ar/enero_2021/Dispo_0915-21.pdf); consultado enero 2025.
  - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Boletín ANMAT Imipenem relebactam 2022. En: [https://boletin.anmat.gov.ar/abril\\_2022/Dispo\\_3055-22.pdf](https://boletin.anmat.gov.ar/abril_2022/Dispo_3055-22.pdf) consultado enero 2025.

**Tabla S1** | Score de Sepsis Phoenix<sup>2</sup>

	0 punto	1 punto	2 puntos	3 puntos
Respiratorio (0-3 puntos)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥ 400 o SatO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥ 292	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 400 o SatO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 292 (con cualquier soporte respiratorio)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 100-200 o SatO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 148-220 (con ventilación mecánica)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100 o SatO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 148 (con ventilación mecánica)
Cardiovascular (0-6 puntos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>No fármacos vasoactivos</li> <li>Lactato ≤ 5 mmol/L</li> </ul>	1 punto por cada (máximo 3 puntos): <ul style="list-style-type: none"> <li>1 fármaco vasoactivo</li> <li>Lactato 5-10.9 mmol/L</li> </ul>	2 puntos por cada (máximo 6 puntos): <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 2 fármacos vasoactivos</li> <li>Lactato ≥ 11 mmol/L</li> </ul>	
< 1 mes	• PAM: > 30	• PAM: 17-30	• PAM: < 17	
1-11 meses	> 38	25-38	< 25	
1 a < 2 años	> 43	31-43	< 31	
2 a < 5 años	> 44	32-44	< 32	
5 a < 12 años	> 48	36-48	< 36	
12 a < 18 años	> 51	38-51	< 38	
Coagulación (0-2 puntos)		1 punto por cada (máximo 2 puntos):		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Plaquetas ≥ 100 000/μL</li> <li>INR ≤ 1.3</li> <li>Dímero D ≤ 2 mg/L</li> <li>Fibrinógeno ≥ 100 mg/dL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Plaquetas &lt; 100 000/μL</li> <li>INR &gt; 1.3</li> <li>Dímero D &gt; 2 mg/L</li> <li>Fibrinógeno &lt; 100 mg/dL</li> </ul>		
Neurológico (0-2 puntos)	Escala de Glasgow >10 pupilas reactivas	Escala de Glasgow ≤10	Pupilas fijas bilateralmente	

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; SatO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; PAM: presión arterial media = (presión arterial sistólica + 2 × presión arterial diastólica) / 3.

Sepsis: sospecha de infección y puntuación ≥ 2  
 Shock séptico: sepsis y ≥ 1 punto en el componente cardiovascular