

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

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

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

¹Comité Consultivo Antimicrobianos Sociedad Chilena Infectología.

²Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital San Juan de Dios. Santiago.

³Unidad de Infectología Adultos, Hospital San Juan de Dios. Santiago.

⁴Laboratorio Clínico. Hospital de Niños Roberto del Río. Santiago.

⁵Servicio de laboratorio clínico, Hospital Clínico Universidad de Chile.

⁶Unidad de Infectología Pediátrica, Hospital de Niños Roberto del Río. Santiago.

⁷Unidad de Infectología adultos, Hospital Puerto Montt.

⁸Unidad de Paciente Crítico adulto, Unidad de Farmacia Clínica y Farmacovigilancia - Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago.

⁹Clínica BUPA Reñaca.

¹⁰Departamento de Infectología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

¹¹Hospital Barros Luco Trudeau. Santiago.

¹²Unidad de Infectología Pediátrica Clínica Alemana.

¹³Facultad de Medicina Universidad de Chile.

¹⁴Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo. Santiago.

¹⁵Sociedad Chilena de Medicina Intensiva.

¹⁶Facultad de Medicina - Universidad Andrés Bello. Santiago.

¹⁷Facultad de Medicina Universidad San Sebastián. Puerto Montt.

¹⁸Comité Consultivo de Antimicrobianos de Organización Panamericana de la Salud-OPS.

Declaración de conflictos de interés detallados al final del artículo.

Recibido: agosto de 2024

Una versión in extenso de este documento puede ser consultada en las siguientes direcciones:

<https://www.revinf.cl/> o <https://sochinf.cl/> (Consensos y Guías).

Resumen

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

Palabras clave: antimicrobianos, infecciones Gram negativos, beta lactamasas de espectro extendido BLEE, AMP-C, resistencia antimicrobiana, *Pseudomonas*.

Abstract

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

Keywords: antimicrobials, Gram negative infections, extended spectrum beta lactamases-ESBL, AMPC, antimicrobial resistance, *Pseudomonas*.

Correspondencia a:

Daniela Pavez

pavezdanita@gmail.com

Introducción

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

Respecto al impacto de la resistencia según los datos del CDC, durante el año 2019 hubo 2,8 millones de infecciones por microorganismos resistentes, 35.900 muertes en Estados Unidos de América (E.U.A.) y 5 millones de muertes a nivel mundial, proyectándose a 10 millones de personas en el año 2050, a menos que se instaure una respuesta global de trabajo en esta materia¹.

Las infecciones por bacterias multirresistentes se asocian a mayor morbilidad y mortalidad (8-52%, 6-11 veces mayor que las infecciones por agentes susceptibles), además de mayor carga económica para los sistemas de salud y pacientes. Se presentan con mayor frecuencia como infecciones asociadas a atención de salud, especialmente en pacientes hospitalizados en unidades críticas, donde los bacilos Gram negativos (BGN) han superado en frecuencia a los Gram positivos². Otros factores de riesgo descritos son el uso reciente de antimicrobianos, cirugía previa, prematuridad o edades mayores, pacientes oncológicos, colonización por bacterias resistentes y hospitalización prolongada. En el reporte 2024 de la OMS los bacilos Gram negativos lideran el listado de bacterias prioritarias, representados por *Enterobacterales* resistentes a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos y *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos.

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

e imipenem (3 a 7%), y *Pseudomonas aeruginosa* con aumento de resistencia a ceftazidima (23 a 42)%³.

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

En pediatría el tratamiento de infecciones por agentes multirresistentes implica un gran desafío clínico, con uso de antimicrobianos con menor experiencia, sin aprobación formal (uso *off label*) y menor evidencia, esta última extrapolada desde población adulta. Incluso, en pacientes adultos el tratamiento de estas infecciones representa un gran reto, ya que consiste en elegir el antimicrobiano que tenga mayor evidencia sobre eficacia, menor toxicidad y que esté disponible en nuestro medio. En ocasiones, nos encontramos en la literatura médica con escasa evidencia que apoye una u otra elección o uso combinado o en monoterapia, lo que conlleva a tener una variedad de tratamientos, siguiendo solo el juicio del prescriptor. Por esta razón, es necesario, revisar la evidencia hasta ahora publicada sobre el tratamiento de las infecciones por BGN resistentes a diferentes antimicrobianos y poder entregar algunas directrices sobre la elección del antimicrobiano, uso en monoterapia o combinado, dosificación según concentraciones plasmáticas, toxicidad, impacto en la generación de la resistencia y disponibilidad.

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

Metodología

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

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

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

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

Todos los miembros del grupo desarrollador de guías presentaron una declaración de conflicto de interés (Detalle al final de este artículo). La Fundación Epistemonikos realizó la evaluación metodológica de las preguntas y supervisó el proceso de desarrollo de la guía. La SOCHINF, a través de un Grant Educacional de Pfizer, proporcionó el financiamiento para el proyecto, derivándose estos fondos a Epistemonikos. Ningún autor recibió financiamiento y el laboratorio farmacéutico no

tuvo participación ni acceso a ninguna parte del proceso de elaboración de las recomendaciones.

Resumen de recomendaciones clínicas

Ver Tablas 1 y 2.

Recomendaciones para pacientes adultos

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

Recomendación

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

Resumen de evidencia

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

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

- De acuerdo con los datos reportados en el ensayo clínico aleatorizado European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC), el uso de aminoglucósidos probablemente resulte en poca o ninguna diferencia, tanto en la mortalidad como en la recaída clínica⁶. Sin embargo, probablemente aumenta la cura compuesta (es decir, cura clínica y erradicación microbiológica).
- La evidencia es muy incierta acerca del efecto de los aminoglucósidos usados, tanto en terapia empírica como en terapia definitiva en la mortalidad, basado en datos de estudios observacionales⁷⁻¹⁵.

Finalmente, la evidencia es muy incierta acerca del efecto de los aminoglucósidos en la hospitalización y en la duración de la terapia, de acuerdo con los datos reportados en un estudio observacional¹⁰.

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

- El uso de aminoglucósidos probablemente resulte en poca o ninguna diferencia en la aparición de eventos adversos serios, basado en los datos reportados en el ensayo clínico aleatorizado EPIC⁶.

Tabla 1. Recomendaciones para pacientes adultos

Pregunta	Fuerza de la recomendación	Certeza de la evidencia	Recomendación	Resumen de la evidencia	Observaciones adicionales	Referencias
1. Uso de aminoglucósidos (AG) en comparación con carbapenémicos en adultos hospitalizados que cursan con sepsis de foco urinario por <i>Enterobacteriales</i> productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)	Recomendación condicional para la opción	 Muy baja	Se sugiere el uso de AG en comparación con carbapenémicos en adultos hospitalizados que cursan con sepsis de foco urinario causadas por <i>Enterobacteriales</i> productores de BLEE.	El uso de AG probablemente resulte en poca o ninguna diferencia en la mortalidad y recaída clínica.		6-18
2. Uso de piperacilina/tazobactam (PIP/TAZO) en comparación con carbapenémicos en adultos hospitalizados con infección grave por BGN productores de BLEE o AMP-C	Recomendación condicional contra la opción	 Muy baja	Se sugiere no usar PIP/TAZO en comparación con carbapenémicos en adultos con infección grave por BGN productores de BLEE o AMP-C.	El uso de PIP/TAZO puede resultar en un ligero aumento en la mortalidad y de los días de terapia y en poca o nula diferencia en la hospitalización, resolución de síntomas y recaída microbiológica.	El panel consideró que personas con bacteriemia de foco urinario y susceptibilidad <i>in vitro</i> comprobada, además de pacientes con terapia empírica con PIP/TAZO que evolucionan con buena respuesta clínica, podrían continuar con éste.	8, 12-15, 19-34
3. Uso de ertapenem en comparación con imipenem o meropenem en adultos hospitalizados con sepsis por <i>Enterobacteriales</i> productores de BLEE	Recomendación condicional para la opción	 Muy baja	Se sugiere usar ertapenem en comparación con imipenem o meropenem en adultos hospitalizados con sepsis por <i>Enterobacteriales</i> productores de BLEE.	El uso de ertapenem puede resultar en una gran reducción de la mortalidad, puede incrementar la cura clínica y puede reducir la admisión a UCI.	El panel enfatizó la importancia de realizar un estudio de susceptibilidad <i>in vitro</i> previo, debido a la probabilidad de <i>Enterobacteriales</i> resistentes. No considerar su uso como tratamiento empírico ni en shock séptico, ni en infecciones por <i>P. aeruginosa</i>.	17, 28, 31, 35-39
4. Uso de colistin en monoterapia en comparación con colistin en terapia combinada en adultos hospitalizados con infecciones graves por BGN resistentes.	Recomendación condicional contra la opción	 Muy baja	Se sugiere no usar colistin en monoterapia en comparación con colistin en terapia combinada en adultos hospitalizados con infecciones graves por BGN resistentes.	El uso de colistin en monoterapia puede aumentar la mortalidad y reducir el éxito clínico. Sin embargo, puede resultar en poca o ninguna diferencia en la duración de la terapia, en los días de estadía hospitalaria y en la erradicación microbiológica.	En el caso de no tener otro antimicrobiano activo <i>in vitro</i> , se podría considerar el uso de colistin en monoterapia (para <i>Acinetobacter spp</i>) o en terapia combinada con el antimicrobiano no activo <i>in vitro</i> de CIM más baja en relación con el punto de corte (para <i>Pseudomonas spp</i> o <i>Enterobacteriales</i>).	15, 40-69
5. Uso de tratamiento abreviado de 7 días en comparación con el tratamiento estándar por 14 días en pacientes adultos hospitalizados por bacteriemia por BGN	Recomendación condicional para la opción	 Muy baja	Se sugiere utilizar tratamiento abreviado de 7 días en comparación con tratamiento estándar de 14 días en adultos hospitalizados por bacteriemia por BGN	El tratamiento abreviado puede resultar en poca o ninguna diferencia en la mortalidad, en el éxito clínico, duración de la ventilación mecánica, estadía hospitalaria, en UCI, reingreso hospitalario, recaída y erradicación microbiológica.	En el grupo de pacientes con bacteriemia por BGN no fermentadores, se sugiere tener un monitoreo estrecho y evaluar evolución clínica previo a la suspensión del antimicrobiano.	69, 70-97

6.	Uso de tratamiento abreviado de 7 días en comparación con el tratamiento estándar por 14 días en pacientes adultos hospitalizados por neumonía por BGN	Recomendación condicional para la opción	 Muy baja	Se sugiere utilizar la terapia abreviada de 7 días en comparación con la terapia estándar de 14 días en adultos hospitalizados por neumonía por BGN.	El tratamiento abreviado probablemente resulta en un leve aumento de la mortalidad, pero con un RR de 1,08 (0,83 a 1,41) y puede resultar en poca o ninguna diferencia en el éxito clínico. Es incierto el efecto en los días de estadía hospitalaria.	En el grupo de pacientes con infección por BGN no fermentadores, se sugiere tener un monitoreo estrecho y evaluar la evolución clínica previo a la suspensión del antimicrobiano	70-73, 79, 83, 98-103
7.	Uso de tigeciclina en comparación con ceftazidima/avibactam (CEFTA/AVI) en adultos hospitalizados con sepsis de foco abdominal por <i>Enterobacterales</i> productoras de KPC, sin bacteriemia	Recomendación condicional contra la opción	 Muy baja	Se sugiere no usar tigeciclina en comparación con CEFTA/AVI en adultos hospitalizados con sepsis de foco abdominal por <i>Enterobacterales</i> productores de KPC.	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de tigeciclina en la mortalidad, cura clínica, ventilación mecánica y en la cura microbiológica.	El panel destacó que el uso de CEFTA/AVI debe estar basado en el perfil de susceptibilidad <i>in vitro</i> y evaluar su uso en un esquema combinado con metronidazol. Además, se consideró que, en pacientes sin bacteriemia, en ausencia de CEFTA/AVI, se podría indicar tigeciclina	104-108
8.	Desescalar terapia antimicrobiana en comparación con no desescalar en adultos hospitalizados con infección grave por BGN	Recomendación fuerte para la opción	 Muy baja	Se recomienda desescalar la terapia antimicrobiana en comparación con no desescalar en adultos hospitalizados con infección grave por BGN.	Hay escasa evidencia en desescalar sobre el efecto en la mortalidad, cura clínica, estadía hospitalaria y estadía en UCI.	Hay escasa evidencia en desescalar sobre el efecto en la mortalidad, cura clínica, estadía hospitalaria y estadía en UCI.	35, 109-119
9.	Uso de CEFTA/AVI más aztreonam en comparación con otras terapias en adultos hospitalizados por sepsis por BGN productores de metalo β -lactamasas	Recomendación condicional para la opción	 Muy baja	Se sugiere el uso de CEFTA/AVI más aztreonam en comparación con otras terapias en adultos hospitalizados con sepsis por BGN productores de metalo β-lactamasas	La evidencia es muy incierta sobre usar CEFTA/AVI más aztreonam versus otras terapias, en la mortalidad, la ventilación mecánica y la duración de la terapia. También sobre usar CEFTA/AVI más aztreonam versus cefiderocol en la mortalidad y en la duración de la terapia.	La evidencia es muy incierta sobre usar CEFTA/AVI más aztreonam versus otras terapias, en la mortalidad, la ventilación mecánica y la duración de la terapia. También sobre usar CEFTA/AVI más aztreonam versus cefiderocol en la mortalidad y en la duración de la terapia.	120-124
10.	Optimización de dosificación mediante infusiones continuas/extendidas (C/E) de β -lactámicos en comparación con no realizarla en adultos con infecciones graves por BGN	Recomendación condicional para la opción	 Muy baja	Se sugiere optimizar la dosificación de β-lactámicos mediante infusiones C/E en comparación con no realizarlas en adultos con infecciones graves por BGN.	El uso de infusiones C/E podría reducir la mortalidad y aumentar el éxito clínico. Probablemente reduce la duración de la ventilación mecánica, aunque podría aumentar ligeramente la estadía hospitalaria y resultar en poca o ninguna diferencia en la estadía en UCI.	El uso de infusiones C/E podría reducir la mortalidad y aumentar el éxito clínico. Probablemente reduce la duración de la ventilación mecánica, aunque podría aumentar ligeramente la estadía hospitalaria y resultar en poca o ninguna diferencia en la estadía en UCI.	125-144
11.	Optimización de dosificación mediante monitorización de concentración plasmática de AG y β -lactámicos en comparación con no realizarla en adultos con infecciones graves por BGN	Recomendación condicional para la opción	 Muy baja	Se sugiere monitorizar la concentración plasmática de AG y β-lactámicos en comparación con no realizarla en adultos con infecciones graves por BGN.	La monitorización de concentración plasmática de AG y β -lactámicos podría resultar en una reducción en los días de estadía en UCI.	La monitorización de concentración plasmática de AG y β -lactámicos podría resultar en una reducción en los días de estadía en UCI.	145-151

Tabla 2. Recomendaciones para pacientes pediátricos

Pregunta	Fuerza de la recomendación	Certeza de la evidencia	Recomendación	Resumen de la evidencia	Observaciones adicionales	Referencias
1. Uso de monoterapia en comparación con terapia combinada en pacientes pediátricos con infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Recomendación condicional para la opción	 Muy baja	Se sugiere usar monoterapia en comparación con terapia combinada en pacientes pediátricos con infecciones por <i>P. aeruginosa</i> .	La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la monoterapia en la mortalidad, el éxito clínico y la erradicación microbiológica.		152-167
2. Uso de PIP/TAZO en comparación con otras terapias para niños hospitalizados con bacteriemia por bacilos Gram negativos (BGN)	Recomendación condicional para la opción o la comparación	 Muy baja	Se sugiere usar, tanto PIP/TAZO como otras terapias en niños hospitalizados con bacteriemia por BGN.	El uso de PIP/TAZO podría resultar en poca o ninguna diferencia en la cura clínica, con evidencia muy incierta en la estadía hospitalaria, mortalidad y estadía en UCI.	Condicionado por el riesgo de presentar infecciones por <i>Pseudomonas</i> sp o por otros BGN productores de BLEE. En el primer caso, en pacientes clínicamente estables sería aplicable el uso de PIP/TAZO. Para BGN productores de BLEE no sería aplicable el uso de PIP/TAZO.	168-174
3. Uso de colistin en monoterapia en comparación con colistin en terapia combinada en pacientes pediátricos con infecciones por BGN multiresistentes	Recomendación condicional contra la opción	 Muy baja	Se sugiere no usar colistin en monoterapia en comparación con colistin en terapia combinada en niños hospitalizados con infecciones por BGN resistentes	Colistin en monoterapia puede aumentar la mortalidad y reducir el éxito clínico. Sin embargo, puede resultar nula diferencia en la duración de la terapia, los días de estadía hospitalaria y la erradicación microbiológica.		15, 17, 40-69
Declaración de buena práctica 1 El Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología considera que la elección del esquema antimicrobiano de pacientes pediátricos con infecciones NO INVASORAS por BGN resistentes a cefalosporinas de tercera generación (BLEE, AMP-C) debe realizarse en base al cuadro clínico y a la epidemiología local, y priorizar como tratamiento empírico el uso de amikacina, PIP/TAZO, cotrimoxazol o cefepime, evitando el uso de carbapenémicos como primera línea de tratamiento empírico (declaración de buena práctica; no graduada)						
En los casos donde exista respaldo clínico (enfermedad grave) y microbiológico, se podrían usar carbapenémicos como terapia dirigida.						

- La evidencia es muy incierta acerca del efecto de los aminoglucósidos en los fracasos de la terapia y en la aparición de eventos adversos, de acuerdo con los datos reportados en un estudio observacional¹⁶.

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el Anexo 2: consultar documento in extenso en las direcciones indicadas en el inicio de esta publicación y en formato interactivo en el siguiente enlace: <https://isof.epistemonikos.org/#/findin/g/64ac032ce3089d04ceba0e7c>.

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

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

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

Dentro de las fuentes de costos identificados se encontraron: días cama, actividades del paciente, servicio de hospitalización, medicamentos, procedimientos, laboratorio, farmacia, tiempo del *staff*, cirugía, radiología y patología¹⁷.

Respecto a la **equidad**, un estudio conducido en India evaluó factores de riesgo asociados a la infección por *E. coli* y *Klebsiella* productoras de BLEE y metalo β -lactamasas. Se encontró una mayor prevalencia de *E. coli* productora de BLEE en aislados de orina, en mujeres entre 20 y 30 años y en hombres entre 28 días y 1 año. Los principales factores de riesgo fueron, cirugía previa, cateterización urinaria, enfermedad hematológica, soporte respiratorio, diabetes mellitus y enfermedad neurológica, con baja resistencia a carbapenémicos y aminoglucósidos. Los aislados de *Klebsiella* productora de BLEE provenían principalmente de mujeres, infecciones asociadas a la atención de salud, con bajos niveles de resistencia a carbapenémicos; sin embargo, solo el uso de antimicro-

bianos previos fue un factor de riesgo estadísticamente significativo¹⁸.

Consideraciones adicionales del panel

Respecto a los **efectos deseados**, además de los desenlaces presentados, el panel consideró que el uso de aminoglucósidos en comparación con carbapenémicos podría disminuir la presión selectiva y eventual desarrollo de resistencia antimicrobiana. Además, el panel enfatizó en que es relevante considerar que el ensayo clínico incluido⁶ utilizó el aminoglucósido plazomicina como intervención, lo que influye en la aplicabilidad de los resultados en el contexto local.

Por otro lado, para los **efectos no deseados** el panel enfatizó en que el evento adverso reportado por el estudio observacional incluido¹⁶ consideró a una población de mayor riesgo de nefrotoxicidad. Adicionalmente, consideraron que, desde el mecanismo de acción, los aminoglucósidos podrían producir toxicidad.

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

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

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

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

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

Finalmente, para la **factibilidad**, el panel consideró que las barreras de implementación serían la acepta-

bilidad de los médicos clínicos y la disponibilidad de toma de concentraciones plasmáticas. Por otro lado, los facilitadores de la intervención consisten en que es un medicamento ampliamente disponible en Chile y que su uso se enmarca en programas de optimización del uso de antimicrobianos.

Justificación de la recomendación y consideraciones de la implementación

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

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

Por último, respecto al **monitoreo y evaluación** de esta recomendación, el panel discutió que, debido al cambio en los puntos de corte en algunas pruebas de laboratorio para identificar resistencia antimicrobiana, la valoración de la evidencia de los efectos podría tener modificaciones a futuro. Esto es especialmente relevante para desenlaces como la cura compuesta y otros desenlaces microbiológicos.

Para las siguientes preguntas, el resumen de la evidencia (efectos deseados y no deseados) y factores contextuales, como importancia relativa de los desenlaces, recursos requeridos, costo efectividad, equidad, aceptabilidad y factibilidad, se podrán encontrar en el documento extendido. También se podrán revisar las consideraciones del panel y justificación y consideraciones de implementación para cada pregunta (<https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac0315e3089d04cd692bc7>)

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

Recomendación

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

Observaciones adicionales

El panel consideró que aquellas personas con bacteriemia secundaria a un foco urinario y susceptibilidad comprobada, así como en pacientes que hubieran comenzado una terapia empírica con piperacilina/tazobactam y se encuentren clínicamente estables, podrían continuar con este esquema antimicrobiano

Resumen de evidencia

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el Anexo 2: consultar documento in extenso en las direcciones indicadas en el inicio de esta publicación y en formato interactivo en el siguiente enlace: <https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac032ce3089d04ceba0e7c>

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

Recomendación

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

Observaciones adicionales

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

Resumen de evidencia

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el Anexo 2: consultar documento in extenso en las direcciones indicadas en el inicio de esta publicación y en formato interactivo en el siguiente enlace: <https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac50c4e3089d04cd692bc8>

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

Recomendación

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

Observaciones adicionales

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

Resumen de evidencia

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el Anexo 2: consultar documento in extenso en las direcciones indicadas en el inicio de esta publicación y en formato interactivo en el siguiente enlace: <https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac509e3089d7b0abd08ae>

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

Fuerza de la recomendación Recomendación condicional para la opción.	Certeza de la evidencia ⊕○○○ Muy baja
---	--

Recomendación

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

Observaciones adicionales

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

Resumen de evidencia

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

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

Fuerza de la recomendación Recomendación condicional para la opción.	Certeza de la evidencia ⊕○○○ Muy baja
---	--

Recomendación

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

Observaciones adicionales

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

Resumen de evidencia

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el Anexo 2: consultar documento in extenso en las direcciones indicadas en el inicio de esta publicación y en formato interactivo en el siguiente enlace: <https://isof.epistemonikos.org/#/finding/64ac5136e3089d7b0abd08b0>

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

Recomendación

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

Observaciones adicionales

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

Resumen de evidencia

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el Anexo 2: consultar documento in extenso en las direcciones indicadas en el inicio de esta publicación y en formato interactivo en el siguiente enlace: <https://isof.epistemonikos.org/#/findin g/64ac5147e3089d04cd692bca>

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

Recomendación

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

Resumen de evidencia

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el Anexo 2: consultar documento in extenso en las direcciones indicadas en el inicio de esta publicación y en formato interactivo en el siguiente enlace: <https://isof.epistemonikos.org/#/findin g/64ac5159e3089d04da8dab97>

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

Recomendación

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

Resumen de evidencia

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el Anexo 2: consultar documento in extenso en las direcciones indicadas en el inicio de esta publicación y en formato interactivo en el siguiente enlace: <https://isof.epistemonikos.org/#/findin g/64ac516fe3089d04cd692bcb>

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

Recomendación

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

Resumen de evidencia

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el Anexo 2: consultar documento in extenso en las direcciones indicadas en el inicio de esta publicación y en formato interactivo en el siguiente enlace: <https://isof.epistemonikos.org/#/findin g/64ac5186e3089d04da8dab98>.

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

Recomendación

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

Resumen de evidencia

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el Anexo 2: consultar documento in extenso en las direcciones indicadas en el inicio de esta publicación y en formato interactivo en el siguiente enlace: <https://isof.epistemonikos.org/#/findin g/64ac51abe3089d04cd692bcc>

Recomendaciones para pacientes pediátricos

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

Recomendación

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

Resumen de evidencia

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

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

- La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la monoterapia en la mortalidad¹⁵²⁻¹⁵⁶, el éxito clínico^{152,153,158,161,162} y la erradicación microbiológica^{152,153,162}.

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

- La evidencia es muy incierta acerca del efecto de la monoterapia en la falla clínica¹⁵⁵⁻¹⁶⁵, eventos adversos serios¹⁵² y eventos adversos^{152,153,156-160,163-165}.

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el Anexo 2: consultar documento in extenso en las direcciones indicadas en el inicio de esta publicación y en formato interactivo en el siguiente enlace: <https://isof.epistemonikos.org/#/findin/g/65a831c2e3089d04da8dabd7>

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

Para los **recursos requeridos**, un estudio evaluó los costos asociados al tratamiento de sepsis por *P. aeruginosa* en Canadá, con un costo mediano de dólares canadienses (CAD) 121.718 para la estadía hospitalaria y de CAD29.697 para la estadía asociada a la infección, respectivamente. Adicionalmente identificaron que las infecciones de origen nosocomial tuvieron un costo más alto que otras IAAS¹⁶⁶.

Otro estudio evaluó los costos del tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* multirresistente mediante antimicrobianos nuevos en comparación con antimicrobianos antiguos, donde el costo del tratamiento fue de dólares americanos (USD)44, USD260 y USD941 con gentamicina, amikacina y colistin, respectivamente. En cuanto al tratamiento con antimicrobianos más recientes, este fue de USD18.084 con ceftazidima/avibactam, USD12.628 con ceftolozano/tazobactam, USD18.480 con cefiderocol y de USD17.976 con imipenem/relebactam¹⁶⁷.

Consideraciones adicionales del panel

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

microorganismos) como en los esquemas terapéuticos de la terapia combinada. Por otro lado, destacaron la antigüedad de los estudios, siendo el más reciente del año 2019.

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

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

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

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

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

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

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

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

Justificación de la recomendación y consideraciones de implementación

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

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

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

Recomendación

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

Observaciones adicionales

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

Resumen de evidencia

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el Anexo 2: consultar

documento in extenso en las direcciones indicadas en el inicio de esta publicación y en formato interactivo en el siguiente enlace: <https://isof.epistemonikos.org/#/findin g/64ac51d1e3089d04ceba0e7d>

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

Recomendación

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

Resumen de evidencia

La versión completa de la tabla de resumen de hallazgos se encuentra disponible en el Anexo 2: consultar documento in extenso en las direcciones indicadas en el inicio de esta publicación y en formato interactivo en el siguiente enlace: <https://isof.epistemonikos.org/#/findin g/66ba0b2fe3089d04b934e5ce>

Declaración de buena práctica 1

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

Observaciones adicionales

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

Evidencia indirecta identificada

Existe evidencia en otras poblaciones (recién nacidos con sepsis neonatal tardía)^{175,176} y en adultos con infecciones graves por bacilos Gram negativos productores de BLEE^{6-15,19,20,22-31,33,34} que consideran alternativas a los carbapenémicos y sugieren que existiría poca o ninguna diferencia en los desenlaces clínicos. Se espera que no existan diferencias para la población pediátrica. Por otro

lado, ya existe consenso en que el uso no justificado de carbapenémicos fomenta la aparición de bacterias resistentes que producen infecciones graves más difíciles de tratar.

La conexión entre la evidencia indirecta y la declaración de buena práctica se ilustra en el modelo lógico disponible en el Anexo 2: consultar documento in extenso en las direcciones indicadas en el inicio de esta publicación ([file:///C:/Users/user_pediatria/Desktop/APR/2248-12502-1-SP%20in%20extenso%20\(3\)%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/user_pediatria/Desktop/APR/2248-12502-1-SP%20in%20extenso%20(3)%20(1).pdf)).

Discusión

Debido a su prevalencia, gran impacto clínico en morbilidad y mortalidad, patrones de resistencia natural y adquirida, sumado a la disponibilidad de antimicrobianos (AM), tanto antiguos, algunos forzosamente rejuvenecidos y nuevos para su tratamiento, el Comité de AM de la SOCHINF, ampliado con otros profesionales idóneos, infectólogos de adultos y pediátricos, microbiólogos clínicos y químico-farmacéuticos clínicos, asociados a expertos epidemiológicos en metodología avanzada GRADE, realizaron el esfuerzo de desarrollar estas guías de práctica clínica, basada en evidencia disponible para el tratamiento de infecciones causadas por bacilos Gram negativos.

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

Dividimos además las preguntas escogidas en adultos y pediátricas, reconociendo que el escaso material de estudios y especialmente ensayos clínicos disponibles en adultos, es aún más escaso en poblaciones pediátricas, obligando en ocasiones a extrapolar recomendaciones

generadas para adultos, adaptándolas a una población de epidemiología, ambiente microbiológico, farmacológico y clínico diferentes. De acuerdo con la metodología analítica aplicada GRADE, se utilizó el grado de evidencia disponible para responder nuestras preguntas, así como los recursos requeridos, costo efectividad, equidad, aceptabilidad en la comunidad médica y su factibilidad en nuestro medio.

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

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

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

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

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

Declaración de conflictos de interés

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

Nombre	A. Intereses económicos personales	B. Intereses económicos no personales	C. Intereses no económicos personales	D. Intereses económicos personales de un familiar*
Expertos médicos clínicos				
Daniela Pavez	No	No	No	No
Catalina Gutiérrez ¹	Si	No	No	No
Claudio González	No	No	No	No
Dona Benadof	No	No	No	No
Felipe Bravo ²	No	No	Si	No
Fernando Bernal	No	No	No	No
Francisco Pinto	No	No	No	No
Francisco Silva	No	No	No	No
José Miguel Arancibia	No	No	No	No
Jorge Amador	No	No	No	No
Loreto Rojas ³	Si	No	No	No
Luis Bavestrello ⁴	Si	No	No	No
Mirta Acuña ⁵	Si	No	No	No
Regina Perez	No	No	No	No
Ruth Rosales ⁶	Si	No	No	Si
Equipo metodológico				
Gabriel Rada	No	No	No	No
Javiera Peña	No	No	No	No
Francisco Novillo	No	No	No	No
Ana María Rojas	No	No	No	No
Iván Silva	No	No	No	No
Diana Biscay	No	No	No	No
Nota: *El familiar es de primer grado de consanguinidad, cónyuge, compañero (a) permanente.				

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

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

³Declara haber realizado la charla VIH "The role of current ZDR therapies on special populations" financiada por el laboratorio GSK (Mayo 2022).

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

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

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

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

Referencias bibliográficas

Este listado incluye las todas referencias de la versión *in extenso* del documento

- 1.- <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.htm> https://amrreview.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf) Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014.
- 2.- Bonnet V, Dupont H, Glorion G, Aupée G, Kipnis E, Gérard J, et al. Influence of bacterial resistance on mortality in intensive care units: a registry study from 2000 to 2013 (IICU Study). *J Hosp Infect*. 2019 Jul;102(3):317-324. doi: 10.1016/j.jhin.2019.01.011. Epub 2019 Jan 17.
- 3.- Boletín de Resistencia antimicrobiana 2022 Vol 12, N 7. ISP. https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/09/BoletínRAM_FINAL-1-1.pdf.
- 4.- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* [Internet]. 2016 Feb 19;353:i2016. Available from: <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i2016>
- 5.- Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, Parmelli E, Saz Parkinson Z, Solo K, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. *BMJ Evid Based Med*. 2023 Jun;28(3):189-96. doi: 10.1136/bmjebm-2022-111962.
- 6.- Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, Krause KM, Keepers TR, et al. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. *N Engl J Med*. 2019 Feb;380(8):729-40. doi: 10.1056/NEJMoa1801467.
- 7.- Chaubey VP, Pitout JD, Dalton B, Ross T, Church DL, Gregson DB, et al. Clinical outcome of empiric antimicrobial therapy of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Res Notes* [Internet]. 2010 Apr;3:116. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/da526b436c4fbc0ddc4a82f37acec465d95a229c>
- 8.- De Rosa F, Pagani N, Fossati L, Raviolo S, Cometto C, Cavallerio P, et al. The effect of inappropriate therapy on bacteremia by ESBL-producing bacteria. *Infection*. 2011 Dec;39(6):555-61. doi: 10.1007/s15010-011-0201-x.
- 9.- Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med* [Internet]. 2002;28(12):1718-23. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/134c4676a85ae66b5ffc369e6677f9e794ec135d>
- 10.- Falcone M, Vena A, ML M, Gona F, Caio C, Goldoni P, et al. Role of empirical and targeted therapy in hospitalized patients with bloodstream infections caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae*. *Ann Ig* [Internet]. 2014;26(4):293-304. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/766ccd3a0be71202ce99e070afe6d0dd03b51524>
- 11.- Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2004;48(12):4574-81. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/b021266f815f56739638d7fb8d065b69ad0872f6>
- 12.- Kang CI, Wi YM, Ko KS, Chung DR, Peck KR, Lee NY, et al. Outcomes and risk factors for mortality in community-onset bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*, with a special emphasis on antimicrobial therapy. *Scand J Infect Dis*. 2013 Jul;45(7):519-25. doi: 10.3109/00365548.2013.775479.
- 13.- Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul;39(1):31-7. doi: 10.1086/420816
- 14.- Peralta G, Lamelo M, Alvarez-García P, Velasco M, Delgado A, JP H, et al. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012;12:245. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/c7153e89e47778aa1a2c234c46d6cb4bfd051872>
- 15.- Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, EM T, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2007;51(6):1987-94. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/26ab14e6aa14959f84264f1ca4c316f5917da246>
- 16.- Freire MP, de Oliveira Garcia D, Cury AP, Francisco GR, Dos Santos NF, Spadão F, et al. The role of therapy with aminoglycoside in the outcomes of kidney transplant recipients infected with polymyxin- and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Apr;38(4):755-65. doi: 10.1007/s10096-019-03468-4.
- 17.- Wozniak TM, Barnsbee L, Lee XJ, Pacella RE. Using the best available data to estimate the cost of antimicrobial resistance: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019; 8:26. doi: 10.1186/s13756-019-0472-z.
- 18.- Kumar M, Dutta R, Saxena S, Singhal S. Risk factor analysis in clinical isolates of ESBL and MBL (Including NDM-1) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2015;9(11):DC08-13. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/50a1f8e3d20e2da7e58f79f6b8311d3bf06130b1>
- 19.- Henderson A, DL P, MD C, PA T, DC L, PP D, et al. Association between minimum inhibitory concentration, beta-lactamase genes and mortality for patients treated with piperacillin/tazobactam or meropenem from the MERINO study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cba409bf2c3fcea96c7c425bdc2787e7cb3f5fc5>
- 20.- Seo Y Bin, Lee J, Kim YK, Lee SS, Lee JA, Kim HY, et al. Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infect Dis*. 2017 Jun;17(1):404. doi: 10.1186/s12879-017-2502-x
- 21.- Stewart AG, Paterson DL, Young B, Lye DC, Davis JS, Schneider K, et al. Meropenem versus piperacillin-tazobactam for definitive treatment of bloodstream infections caused by AmpC β -Lactamase-producing *Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp, or *Serratia marcescens*: A pilot multicenter ran. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Aug;8(8):ofab387. doi: 10.1093/ofid/ofab387
- 22.- Endimiani A, Luzzaro F, Brigante G, Perilli M, Lombardi G, Amicosante G, et al. *Proteus mirabilis* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to the expression of extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2005;49(7):2598-605. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/6cb859b06523ccb549fd22200bf9ce0be54b36f8>
- 23.- Ferrández O, Grau S, Saballs P, Luque S, Terradas R, Salas E. Mortality risk factors for bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing microorganisms. *Rev Clín Esp* (Ed impr) [Internet]. 2011;211(3):119-26. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/>

- d27e2c93165f8ddae5be365516bb4409dd058ec2
- 24.- Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Abdala E, Akova M, Álvarez R, G M de la C, et al. Efficacy of β -Lactam/ β -Lactamase inhibitor combinations for the treatment of bloodstream infection due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in hematological patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017;61(8). Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/61d25eebb2e6fdd31c9995e428217500ed7fecf4>
- 25.- Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez-Galera S, Salamanca E, M de C, Calbo E, Almirante B, et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of β -Lactam/ β -Lactamase inhibitor combinations for treatment of bloodstream infections due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016;60(7):4159-69. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f74a4e89b325043c782414864bd272b368e514d6>
- 26.- Metan G, Altinbas A, Zarakolu P, Yildiz O, Y CS, Sumerkan B, et al. Predictors of mortality in patients with bacteremia of unknown source due to extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*. *J Chemother* [Internet]. 2009;21(4):448-51. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cc97ccd7f48af9183419498f2fdb9352edd0a7a2>
- 27.- Namikawa H, Yamada K, Fujimoto H, KI O, Tochino Y, Takemoto Y, et al. Clinical characteristics of bacteremia caused by Extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at a tertiary hospital. *Intern Med* [Internet]. 2017;56(14):1807-15. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/69d44e6359d9047819e1da37c0134e8d551b2403>
- 28.- Ng TM, Khong WX, Harris PNA, De PP, Chow A, Tambyah PA, et al. Empiric piperacillin-tazobactam versus carbapenems in the treatment of bacteraemia due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153696. doi: 10.1371/journal.pone.0153696.
- 29.- Qureshi S, Maria N, Zeeshan M, Irfan S, FN Q. Prevalence and risk factors associated with multidrug resistant organisms (MDRO) carriage among pediatric patients at the time of admission in a tertiary care hospital of a developing country. A cross-sectional study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):547. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e7eb313a739b0906a16f604fe07db6473d1c2dcc>
- 30.- Rodríguez-Bano J, MD N, Retamar P, Picón E, Pascual Á. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012;54(2):167-74. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2e95d370f6292a00089230461fdc5af28068141d>
- 31.- Gutiérrez-Gutiérrez B, Bonomo R, Carmeli Y, Paterson D, Almirante B, Martínez-Martínez L, et al. Ertapenem for the treatment of bloodstream infections due to ESBL-producing *Enterobacteriaceae*: a multinational pre-registered cohort study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2016;71(6):1672-80. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/5bbcb1c5df5f355405a5da35201add0de752d22a>
- 32.- Yoon YK, Kim JH, Sohn JW, Yang KS, Kim MJ. Role of piperacillin/tazobactam as a carbapenem-sparing antibiotic for treatment of acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Apr;49(4):410-5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.12.017.
- 33.- Yoon YK, Kim JH, Sohn JW, Yang KS, Kim MJ, YK Y, et al. Role of piperacillin/tazobactam as a carbapenem-sparing antibiotic for treatment of acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017 Apr;49(4):410-5. Available from: <http://www.epistemonikos.org/document/s7edec2a136e25ccf58765debe6c11c959511537b>
- 34.- Stewart AG, Paterson DL, Young B, Lye DC, Davis JS, Schneider K, et al. Meropenem versus piperacillin-tazobactam for definitive treatment of bloodstream infections caused by AmpC β -Lactamase-producing *Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp, or *Serratia marcescens*: A pilot multicenter rand. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2021 Aug;8(8): ofab387. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/de538f83f7157658358d69a2e9453e9d14ce1356>
- 35.- Rattanaumpawan P, Werarak P, Jitmuang A, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of de-escalation therapy to ertapenem for treatment of infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an open-label randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017;17(1):183. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cc3aa711623e390af5b3703d262a05ef64a8f0f1>
- 36.- Lee NY, Lee CC, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Carbapenem therapy for bacteremia due to extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*: implications of ertapenem susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jun;56(6):2888-93. doi: 10.1128/AAC.06301-11
- 37.- Collins VL, Marchaim D, Pogue JM, Moshos J, Bheemreddy S, Sunkara B, et al. Efficacy of ertapenem for treatment of bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Apr;56(4):2173-7. doi: 10.1128/AAC.05913-11
- 38.- Park JJ, Jung EJ, Kim JY, Seo Y Bin, Lee J, Jung Y. Thirty-day mortality rates in patients with Extended-Spectrum β -Lactamase-producing *Enterobacteriales* bacteremia receiving ertapenem versus other carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Jul;66(7):e0028722. doi: 10.1128/aac.00287-22
- 39.- Wu UI, Chen WC, Yang CS, Wang JL, Hu FC, Chang SC, et al. Ertapenem in the treatment of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a propensity score analysis. *Int J Infect Dis*. 2012 Jan;16(1):e47-52. doi: 10.1016/j.ijid.2011.09.019.
- 40.- Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013 Aug;57(3):349-58. doi: 10.1093/cid/cit253.
- 41.- Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzarlis K, Apostolopoulou O, et al. Colistin versus colistin combined with ampicillin-sulbactam for multiresistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia treatment: an open-label prospective study. *Indian J Crit Care Med*. 2018 Feb;22(2):67-77. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_302_17
- 42.- Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Sep;58(9):5598-601. doi: 10.1128/AAC.02435-13
- 43.- Sirijatuphat R, Thawornkaew S, Ruangkriengsin D, Thamlikitkul V. Colistin monotherapy versus colistin plus sitafloxacin for therapy of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a preliminary study. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Nov;11(12). doi: 10.3390/antibiotics11121707.
- 44.- Park SY, Si HJ, Eom JS, Lee JS. Survival of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: colistin monotherapy versus colistin plus meropenem. *J Int Med Res*. 2019 Dec;47(12):5977-85. doi: 10.1177/0300060519879336
- 45.- Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E,

- Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr;18(4):391-400. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30099-9
- 46.- Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect*. 2013 Jun;141(6):1214-22. doi: 10.1017/S095026881200194X.
- 47.- Abdelsalam MFA, Abdalla MS, El-Abhar HSED. Prospective, comparative clinical study between high-dose colistin monotherapy and colistin-meropenem combination therapy for treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018 Dec;15:127-35. doi: 10.1016/j.jgar.2018.07.003.
- 48.- Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Jan;19(1): E23-30. doi: 10.1111/1469-0691.12070
- 49.- Kalin G, Alp E, Akin A, Coskun R, Doganay M. Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infection*. 2014 Feb;42(1):37-42. doi: 10.1007/s15010-013-0495-y.
- 50.- Katip W, Uitrakul S, Oberdorfer P. A Comparison of colistin versus colistin plus meropenem for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a propensity score-matched analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Sep;9(10). doi: 10.3390/antibiotics9100647
- 51.- Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, Maragos A, Kioumis I, Trika-Graphakos E, et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Feb;20(2):O117-23. doi: 10.1111/1469-0691.12341.
- 52.- López-Cortés LE, Cisneros JM, Fernández-Cuenca F, Bou G, Tomás M, Garnacho-Montero J, et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Nov;69(11):3119-26. doi: 10.1093/jac/dku233.
- 53.- Parchem NL, Bauer KA, Cook CH, Mangino JE, Jones CD, Porter K, et al. Colistin combination therapy improves microbiologic cure in critically ill patients with multi-drug resistant gram-negative pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Sep;35(9):1433-9. doi: 10.1007/s10096-016-2681-1.
- 54.- Batirel A, Balkan II, Karabay O, Agalar C, Akalin S, Alici O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Aug;33(8):1311-22. doi: 10.1007/s10096-014-2070-6
- 55.- Porwal R, Gopalakrishnan R, Rajesh NJ, Ramasubramanian V. Carbapenem resistant Gram-negative bacteremia in an Indian intensive care unit: a review of the clinical profile and treatment outcome of 50 patients. *Indian J Crit Care Med*. 2014 Nov;18(11):750-3. doi: 10.4103/0972-5229.144021.
- 56.- Jang H, Kim MN, Lee K, Hong SB, Lim CM, Koh Y. The comparative efficacy of colistin monotherapy and combination therapy based on in vitro antimicrobial synergy in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2009 Sep 1;67. doi: 10.4046/trd.2009.67.3.212
- 57.- Shi H, Lee JS, Park SY, Ko Y, Eom JS. Colistin plus carbapenem versus colistin monotherapy in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Infect Drug Resist*. 2019;12:3925-34. doi: 10.2147/IDR.S234211
- 58.- Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Dec;31(12):1250-6. doi: 10.1086/657135
- 59.- Yilmaz GR, Guven T, Guner R, Kocak Tufan Z, Izdes S, Tasyaran MA, et al. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries*. 2015 May;9(5):476-85. doi: 10.3855/jidc.6195
- 60.- Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Christofidou M, Fligou F, Bartzavali C, Panteli ES, et al. Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in the intensive care unit. *Scand J Infect Dis*. 2014 Sep;46(9):642-8. doi: 10.3109/00365548.2014.923106.
- 61.- Petrosillo N, Giannella M, Antonelli M, Antonini M, Barsic B, Belancic L, et al. Clinical experience of colistin-glycopeptide combination in critically ill patients infected with Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):851-8. doi: 10.1128/AAC.00871-13
- 62.- Amat T, Gutiérrez-Pizarra A, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Torre-Giménez Á, et al. The combined use of tigecycline with high-dose colistin might not be associated with higher survival in critically ill patients with bacteraemia due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jun;24(6):630-4. doi: 10.1016/j.cmi.2017.09.016.
- 63.- Ghafur A, Devarajan V, Raja T, Easow J, Raja MA, Sreenivas S, et al. Monotherapy versus combination therapy against nonbacteremic carbapenem-resistant Gram-negative infections: a retrospective observational study. *Indian J Crit Care Med*. 2017 Dec;21(12):825-9. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_243_17
- 64.- Özvatan T, Akalin H, Sınırtas M, Ocakoğlu G, Yılmaz E, Heper Y, et al. Nosocomial *Acinetobacter pneumonia*: treatment and prognostic factors in 356 cases. *Respirology*. 2016 Feb;21(2):363-9. doi: 10.1111/resp.12698.
- 65.- Simon MS, Sfeir MM, Calfee DP, Satlin MJ. Cost-effectiveness of ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteremia and pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Sep;63(12). doi: 10.1128/AAC.00897-19.
- 66.- Bianchini ML, Jeffres MN, Campbell JD. Cost-effectiveness analysis of new beta-lactam beta-lactamase inhibitor antibiotics versus colistin for the treatment of carbapenem-resistant infections. *Hosp Pharm*. 2022 Feb; 57(1): 93-100. doi: 10.1177/0018578720985436
- 67.- Matthaiou DK, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE, Papaioannou V, Ntani G, et al. Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study. *Crit Care Med*. 2008 Mar; 36(3): 807-11. doi: 10.1097/CCM.0B013E3181652FAE
- 68.- Zaidi STR, Al Omran S, Al Aithan ASM, Al Sultan M. Efficacy and safety of low-dose colistin in the treatment for infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Jun;39(3):272-6. doi: 10.1111/jcpt.12138.
- 69.- Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, et al. Difficult-to-treat resistance in Gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. *Clin Infect Dis*. 2018 Nov;67(12):1803-14. doi: 10.1093/cid/ciy378.

- 70.- Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmettre T, et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. PLoS One [Internet]. 2012;7(8):e41290. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/c8622a883f83304f35012150515b200839bb927b>
- 71.- Chastre J, Wolff M, JY F, Chevre S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. JAMA [Internet]. 2003;290(19):2588-98. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/59088dd41134cce8bee78882300ca0afed86651>
- 72.- Fekih Hassen M, Ayed S, Ben Sik Ali H, Gharbi R, Marghli S, Elatrous S. [Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: comparison of 7 and 10 days. A pilot study]. Ann Fr Anesth Reanim. 2009 Jan;28(1):16-23. doi: 10.1016/j.annfar.2008.10.021.
- 73.- Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. Crit Care. 2012 Nov;16(6):R218. doi: 10.1186/cc11862.
- 74.- Molina J, Montero-Mateos E, Praena-Segovia J, León-Jiménez E, Natera C, LE LC, et al. Seven-versus 14-day course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by *Enterobacteriales*: a randomized, controlled trial. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2022;28(4):550-7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/11b363d98a18f9ac4f88cce5164826a6f8411419>
- 75.- Peterson J, Kaul S, Khashab M, AC F, JB K. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. Urology [Internet]. 2008;71(1):17-22. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b17ae42a4d9af390f4cf80df2ab706a34c7b2cf1>
- 76.- Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. JAMA [Internet]. 2013;309(6):559-69. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/119145cba23965a349c29d5dccb1654c49589f0>
- 77.- Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. Gastroenterology. 1991 Jun; 100(6): 1737-42. doi: 10.1016/0016-5085(91)90677-d.
- 78.- Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. N Engl J Med. 2015 May;372(21):1996-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1411162.
- 79.- Singh N, Rogers P, CW A, MM W, VL Y. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2000;162(2 Pt 1):505-11. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/bfeb956792703d3c0746c30a613f76dfe339a693>
- 80.- Von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, et al. Effect of C-reactive protein-guided antibiotic treatment duration, 7-day treatment, or 14-day treatment on 30-day clinical failure rate in patients with uncomplicated gram-negative bacteremia: a randomized clinical trial. JAMA [Internet]. 2020 Jun 2 [cited 2024 Apr 9];323(21):2160-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32484534/>
- 81.- Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al. Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated Gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled trial. Clin Infect Dis [Internet]. 2019;69(7):1091-8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/98d9828de9402c510061024f51a0b6ffe0d7f1f8>
- 82.- Sandberg T, Skoog G, AB H, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergård A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. Lancet [Internet]. 2012;380(9840):484-90. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b828c5288afa15d492573322544583441dcc22f6>
- 83.- Bouglé A, Tuffet S, Federici L, Leone M, Monsel A, Dessalle T, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial. Intensive Care Med [Internet]. 2022;48(7):841-9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f01ea60f45622fb33b463fd3f0a9c98a29e6fc63>
- 84.- Bae M, Jeong Y, Bae S, Kim M, Chong Y, Kim S, et al. Short versus prolonged courses of antimicrobial therapy for patients with uncomplicated *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: a retrospective study. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2021; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/d238f4d5fb0dc7af9cf3322a36dc6e8f8e8b5a64>
- 85.- Chotiprasitsakul D, JH H, SE C, AD H, Lautenbach E, AT C, et al. Comparing the outcomes of adults with *Enterobacteriaceae* bacteremia receiving short-course versus prolonged-course antibiotic therapy in a multicenter, propensity score-matched cohort. Clin Infect Dis [Internet]. 2018;66(2):172-7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/6e87291ab1654f411059679e7b6df74b08380782>
- 86.- Fabre V, Amoah J, SE C, PD T. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: how long is long enough? Clin Infect Dis [Internet]. 2019;69(11):2011-4. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/511da65013c3e6fde4d957d04f8af809bb76272e>
- 87.- Park SH, Milstone AM, Diener-west M, Nussenblatt V, Cosgrove SE, Tamma PD. Short versus prolonged courses of antibiotic therapy for children with uncomplicated Gram-negative bacteraemia. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2014 Mar [cited 2024 Apr 9];69(3):779-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24159153/>
- 88.- Sousa A, MT PR, Suárez M, Val N, Martínez-Lamas L, Nodar A, et al. Short- versus long-course therapy in gram-negative bacilli bloodstream infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2019; 38(5): 851-7. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f3e12884dc4f33df9da468ac6b18ab50e20f4c77>
- 89.- Giannella M, Pascale R, Toschi A, Ferraro G, Graziano E, Furi F, et al. Treatment duration for *Escherichia coli* bloodstream infection and outcomes: retrospective single-centre study. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2018;24(10):1077-83. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f300d3fbc0bd3c66cc84a39eac272531a5a505a7>
- 90.- Mercuro NJ, Stogsdill P, Wungwattana M. Retrospective analysis comparing oral stepdown therapy for *Enterobacteriaceae* bloodstream infections: fluoroquinolones versus β -lactams. Int J Antimicrob Agents. 2018 May;51(5):687-92. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.12.007.
- 91.- Avendano EE, Raman G, Chan J, McCann E. Burden of carbapenem non-susceptible infections in high-risk patients: systematic literature review and meta-analysis. Antimicrob Resist Infect Control. 2020 Dec;9(1):193. doi: 10.1186/s13756-020-00858-8.
- 92.- Turjeman A, E von D, Molina J, Franceschini E, Koppel F, Yelin D, et al. Duration of antibiotic treatment for Gram-negative bacteremia - Systematic review and individual participant data (IPD) meta-analysis. EClinicalMedicine [Internet]. 2023;55:101750.

- Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/5cbf1c5ca22afeed605a5b4599038030a8d7c410>
- 93.- Cai B, Echols R, Rudin D, Morgan G, Nagata T. 2163. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bloodstream infections (BSI) in U.S. hospitals (2010-2015). Vol. 5, Open Forum Infect Dis. 2018. p. S638. doi: 10.1093/ofid/ofy210.1819
 - 94.- Gouel-Cheron A, Swihart BJ, Warner S, Mathew L, Strich JR, Mancera A, et al. Epidemiology of ICU-onset bloodstream infection: prevalence, pathogens, and risk factors among 150,948 ICU patients at 85 U.S. hospitals. Crit Care Med. 2022 Dec;50(12):1725-36. doi: 10.1097/CCM.0000000000005662
 - 95.- Nielsen RT, Andersen CØ, Schønheyder HC, Petersen JH, Knudsen JD, Jarløv JO, et al. Differences in the distribution of pathogens and antimicrobial resistance in bloodstream infections in migrants compared with non-migrants in Denmark. Infect Dis (Lond). 2023 Mar;55(3):165-74. doi: 10.1080/23744235.2022.2151643.
 - 96.- Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb;2(2): CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4
 - 97.- Daneman N, Rishu AH, Pinto R, Arabi Y, Belley-Cote EP, Cirone R, et al. A pilot randomized controlled trial of 7 versus 14 days of antibiotic treatment for bloodstream infection on non-intensive care versus intensive care wards. Trials [Internet]. 2020;21(1):92. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e6b774ccc9dac5e4b060b89f39bc83b8827c5083>
 - 98.- Balmes P, Clerc G, Dupont B, Labram C, Pariente R, Poirier R. Comparative study of azithromycin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of lower respiratory tract infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 1991;10(5):437-9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/afe1f666c0eb086c2856be9b73dc4e1ede3793af>
 - 99.- Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, Zadeikis N, Xiang JX, Tennenberg AM. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. Curr Med Res Opin. 2004 Apr; 20(4): 555-63. doi: 10.1185/030079904125003304.
 - 100.- Leophonte P, Choutet P, Gaillat J, Petitpretz P, Portier H, Montestruc F, et al. Efficacy of a ten day course of ceftriaxone compared to a shortened five day course in the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized adults with risk factors. Med Mal Infect [Internet]. 2002;32(7):369-81. Available from: <http://www.epistemonikos.org/document/s/5b19c0197130627cd1db823cea1d355d9751d9a9>
 - 101.- Rizzato G, Montemurro L, Fraioli P, Montanari G, Fanti D, Pozzoli R, et al. Efficacy of a three days course of azithromycin in moderately severe community-acquired pneumonia. Eur Respir J [Internet]. 1995; 8(3): 398-402. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/a28e5320452ab01e6e3a12eaf92dfad0d49b6f6f>
 - 102.- Siegel RE, Alicea M, Lee A, Blaiklock R. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: a prospective, randomized, double-blind study. Am J Ther. 1999 Jul;6(4): 217-22. doi: 10.1097/00045391-199907000-00007.
 - 103.- Medina J, Perez Protto S, Paciel D, Pontet J, Saldun P, Berro M. Antibiotic treatment for the ventilator-associated pneumonia: 8 vs. 12 days randomized trial preliminary data. In: Proceedings of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007. doi: 10.1007/s00134-022-06690-5
 - 104.- Fang Y, Zhong Q, Chen Y, Hang Y, Fang X, Xiao Y, et al. Ceftazidime/avibactam, polymyxin or tigecycline as a rescue strategy for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in bloodstream infection: a retrospective cohort study. Infect Drug Resist [Internet]. 2023; 16: 2963-71. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/64347cceb07ece232a4ca6dfb84b77cbc7526cbe>
 - 105.- Shi Y, Hu J, Liu P, Wang T, Wang H, Liu Y, et al. Ceftazidime-avibactam-based versus tigecycline-based regimen for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*-induced pneumonia in critically ill patients. Infect Dis Ther [Internet]. 2021;10(4):2721-34. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/56801b1037ccfadbf785ab8edf54748a1d4f5ba>
 - 106.- Wang W, Wang R, Zhang Y, Zeng L, Kong H, Bai X, et al. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy in pediatric liver transplantation patients with infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriales*. Infect Drug Resist [Internet]. 2022; 15: 3323-32. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/0bc22b40364a9cf983354d7237568b6212480039>
 - 107.- Dos Santos WM, Aromataris E, Secoli SR, Matuoka JY. Cost-effectiveness of antimicrobial treatment for inpatients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a systematic review of economic evidence. JBI Database System Rev Implement Rep. 2019 Dec;17(12):2417-51. doi: 10.1112/JBISRIR-D-18-00019.
 - 108.- Gatti M, Viaggi B, GM R, Pea F, Viale P. An Evidence-based multidisciplinary approach focused at creating algorithms for targeted therapy of BSIs, cUTIs, and cIAIs Caused by *Enterobacteriales* in critically ill adult patients. Infect Drug Resist [Internet]. 2021; 14: 2461-98. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/65dd4fb630d5886eb1d732d87a625bd06718a64a>
 - 109.- Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escobedo-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med [Internet]. 2014;40(1):32-40. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/f670b01718f9f376e6264f83835364fcdedd9bf77>
 - 110.- Lee CC, Wang JL, Lee CH, Hung YP, Hong MY, Tang HJ, et al. Clinical benefits of antimicrobial de-escalation in adults with community-onset monomicrobial *Escherichia coli*, *Klebsiella* species and *Proteus mirabilis* bacteremia. Int J Antimicrob Agents. 2017 Sep;50(3):371-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.03.024
 - 111.- Leone M, Bechis C, Baumstarck K, JY L, Albanèse J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. Intensive Care Med [Internet]. 2014;40(10):1399-408. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/da57cbff4f183bde7b13a75adcaabd593d0d4821>
 - 112.- Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, JP B, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. Intensive Care Med [Internet]. 2014;40(1):41-9. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/be80085226c0e37f1374bclfb39b3050f8ae1586>
 - 113.- Wu CT, Chen CL, Lee HY, Chang CJ, Liu PY, Li CY, et al. Decreased antimicrobial resistance and defined daily doses after implementation of a clinical culture-guided antimicrobial stewardship program in a local hospital. J Microbiol Immunol Infect. 2017 Dec; 50(6): 846-56. doi: 10.1016/j.jmii.2015.10.006
 - 114.- Shime N, Satake S, Fujita N. De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. Infection [Internet]. 2011; 39(4): 319-25. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/7c008935f95e0680c32f6bf6d2994b52ca5ef029>
 - 115.- Shime N, Kosaka T, Fujita N. De-escalation of antimicrobial therapy for bacteraemia due to difficult-to-treat Gram-negative bacilli.

- Infection [Internet]. 2013;41(1):203-10. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/743a61b705fd55a152e69c844dee5c5a52f5a315>
- 116.- Gupte V, Gogtay J, RK M. A Questionnaire-based survey of physician perceptions of the prevalence of antimicrobial resistance and their antibiotic prescribing patterns. Indian J Crit Care Med [Internet]. 2018;22(7):491-7. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/6609d0f4830df07ca620f2c11f9dcffb2bef7721>
- 117.- Hibbard ML, Kopelman TR, O'Neill PJ, Maly TJ, Matthews MR, Cox JC, et al. Empiric, broad-spectrum antibiotic therapy with an aggressive de-escalation strategy does not induce gram-negative pathogen resistance in ventilator-associated pneumonia. Surg Infect (Larchmt). 2010 Oct; 11(5): 427-32. doi: 10.1089/sur.2009.046.
- 118.- Montravers P, Augustin P, Grall N, Desmard M, Allou N, JP M, et al. Characteristics and outcomes of anti-infective de-escalation during health care-associated intra-abdominal infections. Crit Care [Internet]. 2016; 20: 83. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/e8a1c5977f4f50307b6a9d8d0e0e5b62568437ed>
- 119.- Pilinis B, Delory T, Groh M, Weiss E, Emirian A, Lecuyer H, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) infections: are carbapenem alternatives achievable in daily practice? Int J Infect Dis [Internet]. 2015; 39: 62-7. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/3759dfbd7d38b300a73a3b3f7b62c38b7e420f8c>
- 120.- Falcone M, GL D, Tiseo G, Bassoulis D, Giordano C, Galfo V, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing *Enterobacteriales*. Clin Infect Dis [Internet]. 2021; 72(11): 1871-8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/930fddbe6a3c04f5a0fde8375494975f07f5262>
- 121.- Falcone M, Tiseo G, Antonelli A, Giordano C, V DP, Bertolucci P, et al. Clinical features and outcomes of bloodstream infections caused by New Delhi Metallo- β -lactamase-producing *Enterobacteriales* during a regional outbreak. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2020;7(2): ofaa011. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e538b01ba9c849154128303524b6226292dbf6eb>
- 122.- Larcher R, Laffont-Lozes P, Roger C, Doncesco R, Groul-Viaud C, Martin A, et al. Last resort beta-lactam antibiotics for treatment of New-Delhi Metallo-Beta-Lactamase producing *Enterobacteriales* and other difficult-to-treat resistance in Gram-negative bacteria: A real-life study. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2022; 12: 1048633. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/c6a0f0fc01fdcc9626ce4277a10adddd1bf39c2f>
- 123.- FDA. Highlights of prescribing information. FETROJA (cefiderocol) for injection, for intravenous use. 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209445s002lbl.pdf
- 124.- Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2021 Feb; 21(2): 226-40. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9.
- 125.- Naiim CM, Elmazar MM, Sabri NA, Bazan NS. Extended infusion of piperacillin-tazobactam versus intermittent infusion in critically ill egyptian patients: a cost-effectiveness study. Sci Rep. 2022 Jun; 12(1): 10882. doi: 10.1038/s41598-022-12861-7
- 126.- Angus BJ, Smith MD, Suputtamongkol Y, Mattie H, Walsh AL, Wuthiekanun V, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicemic melioidosis. Br J Clin Pharmacol. 2000 Aug;50(2):184-91. doi: 10.1111/j.1365-2125.2000.00179.x
- 127.- Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2021 Feb; 21(2): 213-25. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30731-3
- 128.- Laterre PF, Wittebole X, Van de Velde S, Muller AE, Mouton JW, Carryn S, et al. Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. J Antimicrob Chemother. 2015 Mar; 70(3): 891-8. doi: 10.1093/jac/dku465.
- 129.- Cotrina-Luque J, MV GN, Acosta-García H, ER AL, Luque-Márquez R, Beltrán-García M, et al. Continuous versus intermittent piperacillin/tazobactam infusion in infection due to or suspected *Pseudomonas aeruginosa*. Int J Clin Pharm [Internet]. 2016;38(1):70-9. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/ea66469364b35f6b14baf20795be725032e4dcf9>
- 130.- Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-lactam infusion in severe sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. Intensive Care Med. 2016 Oct;42(10):1535-45. doi: 10.1007/s00134-015-4188-0
- 131.- Chytra I, Stepan M, Benes J, Pelnar P, Zidkova A, Bergerova T, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. Crit Care [Internet]. 2012; 16(3): R113. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/eb4dee72e353df4ff1851ac063384df275326b7b>
- 132.- De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. J Antimicrob Chemother. 2008 Feb;61(2):382-8. doi: 10.1093/jac/dkm467.
- 133.- Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, Kinzig-Schippers M, Pfister W, Drusano GL, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Sep; 51(9): 3304-10. doi: 10.1128/AAC.01318-06.
- 134.- Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis-bolus versus continuous administration? Crit Care Med. 2009 Mar; 37(3): 926-33. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181968e44.
- 135.- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. Clin Infect Dis. 2013 Jan; 56(2): 236-44. doi: 10.1093/cid/cis856.
- 136.- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam infusion in severe sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Dec; 192(11): 1298-305. doi: 10.1164/rccm.201505-0857OC.
- 137.- Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Tavakoli H, Gholami K, et al. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. Int J Antimicrob Agents. 2006 Aug; 28(2): 122-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.02.020.
- 138.- Georges B, JM C, Cougot P, JF D, Archambaud M, Seguin T, et al. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. Int J Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2005;43(8):360-9.

- Available from: <https://www.epistemikos.org/en/documents/d4e804930068c34c7d513e1c2316fadd6933e325>
- 139.- Lü Y, Yan Z, DH W, WL D, Yang Y, Xia R. [Treatment study of hospital acquired pneumonia by optimizing dosing regimen of piperacillin/tazobactam: prolonged vs. regular infusion]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* [Internet]. 2013; 25(8): 479-83. Available from: <https://www.epistemikos.org/en/documents/88615d2576bee3f6eed53ab01aa5716a2b2b42cd>
- 140.- Wang D. Experience with extended-infusion meropenem in the management of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2009; 33(3): 290-1. Available from: <https://www.epistemikos.org/en/documents/639a8bd7c7df5c7a6f2819ce667b6a156660abb1>
- 141.- Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Jun; 17(6): 497-504. doi: 10.1016/S0924-8579(01)00329-6.
- 142.- Bauer KA, West JE, O'Brien JM, Goff DA. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jul; 57(7):2907-12. doi: 10.1128/AAC.02365-12
- 143.- Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL. Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on beta-lactam antibiotics: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2006 Sep; 26(9): 1320-32. doi: 10.1592/phco.26.9.1320.
- 144.- Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy*. 2002 Apr; 22(4): 471-83. doi: 10.1592/phco.22.7.471.33665.
- 145.- Fournier A, Eggimann P, Pantet O, Pagani JL, Dupuis-Lozeron E, Pannatier A, et al. Impact of real-time therapeutic drug monitoring on the prescription of antibiotics in burn patients requiring admission to the Intensive Care Unit. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(3). doi: 10.1128/AAC.01818-17.
- 146.- Hagel S, Bach F, Brenner T, Bracht H, Brinkmann A, Annecke T, et al. Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2022; 48(3): 311-21. Available from: <http://www.epistemikos.org/en/documents/2138ec4165ff119326fd486e3482623129393234>
- 147.- De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2014 Mar; 40(3): 380-7. doi: 10.1007/s00134-013-3187-2.
- 148.- Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, et al. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Aug; 70(8): 2369-75. doi: 10.1093/jac/dkv123.
- 149.- Van Lent-Evers NA, Mathôt RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit*. 1999 Feb; 21(1): 63-73. doi: 10.1097/00007691-199902000-00010.
- 150.- Destache CJ, Meyer SK, Padomek MT, Ortmeier BG. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides for Gram-negative infections. *DICP*. 1989 Jan; 23(1): 33-8. doi: 10.1177/106002808902300106.
- 151.- Diasinos N, Baysari M, Kumar S, RO D. Does the availability of therapeutic drug monitoring, computerised dose recommendation and prescribing decision support services promote compliance with national gentamicin prescribing guidelines? *Intern Med J* [Internet]. 2015; 45(1): 55-62. Available from: <https://www.epistemikos.org/en/documents/celbf4da262d5760ecd21e735cef92238e8063c>
- 152.- Bradley J, Broadhurst H, Cheng K, Mendez M, Newell P, Prchlik M, et al. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam plus metronidazole in the treatment of children ≥ 3 months to < 18 years with complicated intra-abdominal infection: Results from a Phase 2, randomized, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2019; 38(8): 816-24. Available from: <http://www.epistemikos.org/documents/eb67edaa782857b86844f5397e75e43afc3d5c4c>
- 153.- Gribble MJ, Chow AW, Naiman SC, Smith JA, Bowie WR, Sacks SL, et al. Prospective randomized trial of piperacillin monotherapy versus carboxypenicillin-aminoglycoside combination regimens in the empirical treatment of serious bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983 Sep; 24(3): 388-93. doi: 10.1128/AAC.24.3.388.
- 154.- Wiecek A, Kokot F, Andrzejowska H, Grzeszczak W. [Clinical evaluation of ceftazidime and the combined administration of cefotaxime and tobramycin in the treatment of urinary tract infections. Prospective and randomized studies]. *Pol Tyg Lek* [Internet]. 1986; 41(39): 1242-6. Available from: <http://www.epistemikos.org/documents/b7257aa9b024ccf3113729858bfe54179fd33e6f>
- 155.- Koehler C, Arnold H. Controlled clinical study of ceftazidime (3 x 1 g daily) versus piperacillin + tobramycin in patients with nosocomial pneumonia. *Int J Exp Clin Chemother*. 1990; 3(4):211-8.
- 156.- Stille W, Ullmann U, HoMstedt B, Kreisl C, Bommersbach B, et al. SPM. Randomized multicenter clinical trial with imipenem/cilastatin versus cefotaxime/gentamicin in the treatment of patients with non-life-threatening infections. German and Austrian Imipenem/Cilastatin Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 1992; 11(8): 683-92. Available from: <http://www.epistemikos.org/documents/f2436cae4fa197f67c59d5713adfe4e0cd8a9ef>
- 157.- Mouton YJ, Beuscart C. Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother*. 1995 Jul; 36 Suppl A:145-56. doi: 10.1093/jac/36.suppl_a.145.
- 158.- Cometta A, Baumgartner J, Lew D, Zimmerli W, Pittet D, Chopart P, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in non neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1994; 38(6): 1309-13. Available from: <http://www.epistemikos.org/documents/a77d4e825cbe6275973940e43888fcf51d9cfc49>
- 159.- Sieger B, SJ B, RW G, SA F. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. Meropenem Lower Respiratory Infection Group. *Crit Care Med* [Internet]. 1997; 25(10): 1663-70. Available from: <http://www.epistemikos.org/documents/6998bfbdef484b59c3271b25d47f502c8b85b5bab>
- 160.- Alvarez Lerma F. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Chemother*. 2001 Feb; 13(1): 70-81. doi: 10.1179/joc.2001.13.1.70.
- 161.- Rapp RP, Young B, Foster TS, Tibbs PA, O'Neal W. Ceftazidime versus tobramycin/ticarcillin in treating hospital acquired pneumonia and bacteremia. *Pharmacotherapy*. 1984; 4(4): 211-5. doi: 10.1002/j.1875-9114.1984.tb03360.x.
- 162.- Chaudhary M, Shrivastava SM, Varughese L, Sehgal R. Efficacy and safety evaluation of fixed dose combination of cefepime and amikacin in comparison with cefepime alone in treatment of nosocomial pneumonia patients. *Curr Clin Pharmacol*. 2008 May; 3(2): 118-22. doi: 10.2174/157488408784293660.
- 163.- Sukoh M, Inoue T, Morita Y, Ito K, Togano Y, Yamanaka K, et al. [Clinical evaluation of combination therapy of sulbactam/

- cefoperazone and aminoglycoside in respiratory tract infections]. *Jpn J Antibiot*. 1994 Feb; 47(2): 170-80. PMID: 8151910
- 164.- Takamoto M, Ishibashi T, Toyoshima H, Tanaka H, Tamaru N, Watanabe K, et al. [Imipenem/cilastatin sodium alone or combined with amikacin sulfate in respiratory infections]. *Jpn J Antibiot*. 1994 Sep; 47(9): 1131-44. PMID: 7990255
- 165.- Limson BM, Navarro-Almario E, Litam P, Que E, Kua LT. Ceftazidime versus a combination of amikacin and ticarcillin in the treatment of severe infections. *Clin Ther*. 1988; 10(5): 589-93. PMID: 2856601
- 166.- Kwee F, Walker SAN, Elligsen M, Palmay L, Simor A, Daneman N. Outcomes in Documented *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia treated with intermittent iv infusion of ceftazidime, meropenem, or piperacillin-tazobactam: a retrospective study. *Can J Hosp Pharm*. 2015; 68(5):386-94. doi: 10.4212/cjhp.v68i5.1485.
- 167.- Yahav D, Shephelovich D, Tau N. Cost Analysis of new antibiotics to treat multidrug-resistant bacterial infections: Mind the Gap. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar; 10(1): 621-30. doi: 10.1007/s40121-021-00412-y
- 168.- Adam D, Linglöff T, Floret D, Kirsch T. Piperacillin/tazobactam versus cefotaxime plus metronidazole for the treatment of severe intra-abdominal infection in hospitalized pediatric patients. *Curr Ther Res [Internet]*. 2001; 62(6): 488-502. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011393X0180059X>
- 169.- Shamsrizi P, Gladstone BP, Carrara E, Luise D, Cona A, Bovo C, et al. Variation of effect estimates in the analysis of mortality and length of hospital stay in patients with infections caused by bacteria-producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Jan; 10(1): e030266. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030266.
- 170.- Sfeir MM, Askin G, Christos P. Beta-lactam/ beta-lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Nov; 52(5): 554-70. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.07.021.
- 171.- Acosta García H, Victoria Gil-Navarro M, Cotrina Luque J, Cisneros Herreros JM, Lepe Jiménez JA, Bautista Paloma J. [Piperacillin-tazobactam in continuous or expanded perfusion vs intermittent perfusion]. *Farm Hosp*. 2012; 36(5): 424-9. <https://www.revistafarmaciahospitalaria.es/es-vol-36-num-5-sumario-S1130634312X00059>
- 172.- Mandal A, Sengupta A, Kumar A, Singh UK, Jaiswal AK, Das P, et al. Molecular epidemiology of Extended-Spectrum β -Lactamase-producing *Escherichia coli* pathotypes in diarrheal children from low socioeconomic status communities in Bihar, India: Emergence of the CTX-M Type. *Infect Dis*. 2017; 10: 1178633617739018. doi: 10.1177/1178633617739018
- 173.- Sloth LB, Nielsen RT, Østergaard C, Nellums LB, Hargreaves S, Friedland JS, et al. Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* in migrants vs non-migrants: a study of 14 561 urine samples. *J Travel Med*. 2019 Dec; 26(8). doi: 10.1093/jtm/taz080.
- 174.- Pallares CJ, Cataño JC. [Impact of rational use of antibiotics in a third level clinic in Colombia]. *Rev Chilena Infectol*. 2017 Jun; 34(3): 205-11. doi: 10.4067/S0716-10182017000300001.
- 175.- Velaphi S, Wadula J, Nakwa F. Mortality rate in neonates infected with extended-spectrum beta lactamase-producing *Klebsiella* species and selective empirical use of meropenem. *Ann Trop Paediatr [Internet]*. 2009 ;29(2): 101-10. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/30ad7dc14bc592d1a55f597113735127448ff51a>
- 176.- Lutsar I, Chazallon C, Trafojer U, VM de C, Auriti C, Bertaina C, et al. Meropenem vs standard of care for treatment of neonatal late onset sepsis (NeoMero1): A randomised controlled trial. *PLoS One [Internet]*. 2020;15(3): e0229380. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/91d5058b55b6dbef021348532d5405666e0b568>