

ARTÍCULO ORIGINAL

12 pasos para reducir la incidencia de carbapenemasas

Recibido: 23/11/20 Aceptado: 3/5/21

Liliana Clara¹, Javier Desse², Ángel Colque³, Yanina Nuccetelli⁴, Eugenia Di Libero⁵,
María Inés Staneloni⁶

RESUMEN

La resistencia a los antimicrobianos es un grave problema para la salud mundial. Es aún más crítico en los hospitales debido a la aparición de bacterias Gram negativas resistentes a múltiples fármacos, asociadas a una alta mortalidad. Las opciones de tratamiento en estos casos son escasas, en general de alto costo. La alta densidad de consumo de antibióticos y la transmisión cruzada en este entorno amplifican este problema.

Hay más evidencia del impacto de las medidas de control de infecciones que de las intervenciones de comités de antimicrobianos para mitigarlo. Además, pocos países cuentan con programas sólidos de control de infecciones para enfrentar este problema.

En la presente revisión se propone una serie de 12 pasos a adoptar para mitigar la prevalencia de resistencia antimicrobiana y reducir la incidencia de carbapenemasas en las instituciones de salud. Estas recomendaciones deben interpretarse como un "bundle" o paquete de medidas, en el cual todas son importantes. Aquellas que involucran la prevención de infecciones y/o colonizaciones y su diseminación son las de mayor impacto demostrado hasta ahora. Es esencial que los programas de optimización de uso de antimicrobianos cuenten con el empoderamiento de la conducción de las instituciones donde se lleven a cabo, así como también que estén constituidos por un equipo multidisciplinario eficiente, sólidamente entrenado, con metas y métricas objetivas y auditorías periódicas. También es recomendable que se incluyan recomendaciones para los tratamientos en pacientes en cuidados de fin de vida.

Palabras clave: resistencia antimicrobiana, PROA, carbapenemasas, control de infección hospitalaria.

¹ Especialista en Enfermedades Infecciosas. Ex-presidente SADI. Docente Enfermedades infecciosas y Epidemiología y Miembro Honoraria del Hospital Italiano de Bs. As. y del Comité de Control de Infecciones. Miembro de la Comisión de IACS-SADI. Miembro de Comisión Uso apropiado de Recursos-SADI. liliana.clara@hospitalitaliano.org.ar

² Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas Universitario. Jefe de Unidad de Infectología, Hospital Provincial E. F. Erill. Belén de Escobar, Prov. Bs. As. Jefe de Infectología y Epidemiología Hospitalaria, Casa Hospital San Juan de Dios, Ramos Mejía, Prov. de Bs. As. Miembro de la Comisión de IACS-SADI. jedesse@gmail.com

³ Médico especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Docente adscripto, UBA, Servicio de Infectología, Programa de Control Infecciones, CMP Churrua Visca, PFA. Jefe del Programa de Control de Infecciones, Centro Médico Amenábar, Coordinador de la Comisión de IACS-SADI. angelm.colque@gmail.com

⁴ Especialista en Enfermedades Infecciosas. Coordinadora de Control de infecciones del Sanatorio Argentino de La Plata. Servicio de Infectología del Hospital Policlínico General San Martín. Jefa de Control de Infecciones del Instituto Diagnóstico de La Plata. Miembro de la Comisión de IACS-SADI. ynuccetelli@gmail.com

⁵ Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa de Sala "Farmacia Clínica" e Instructora de Residentes en el HIGA "Evita" de Lanús. Investigadora Clínica. Profesora Adjunta de la Práctica Social Educativa, Cátedra de Farmacia Clínica y Asistencial, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Miembro de Comisión Uso apropiado de Recursos, SADI. eugeniadilibero@gmail.com

⁶ Especialista en Enfermedades infecciosas. Docente en Enfermedades Infecciosas, Infectología en Unidades Críticas y Jefa del Comité de infecciones del Hospital Italiano de Bs. As. Miembro de la Comisión de IACS-SADI. maria.staneloni@hospitalitaliano.org.ar

Autor para correspondencia: Liliana Ofelia Clara. Pres. Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190, C1199 Buenos Aires, Argentina. Email: liliana.clara@hospitalitaliano.org.ar

Sin financiamiento. Los autores manifiestan no poseer conflictos de interés.

Introducción

La resistencia a los antimicrobianos es una seria amenaza a la salud pública mundial, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Dentro de los microorganismos multirresistentes (MOR), los de mayor impacto son los bacilos Gram negativos (BGN), y entre ellos las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), denominadas habitualmente KPC (*Klebsiella* productora de carbapenemasa) por ser esta la primera descrita (1). Las infecciones ocasionadas por estos microorganismos están asociadas a altas tasas de mortalidad, y las opciones terapéuticas para controlarlas son limitadas y relacionadas a toxicidad, costos elevados y administración parenteral (2, 3, 4).

Estos microorganismos se aíslan en instituciones donde se realizan múltiples procedimientos invasivos urinarios o respiratorios, colocación de catéteres venosos o drenajes, endoscopías e intervenciones quirúrgicas, que ocasionan una alta prevalencia de infecciones vinculadas a dichos procedimientos y una elevada tasa de mortalidad relacionada, siendo estas mayores en huéspedes oncohematológicos y trasplantados y en aquellos que requieren cuidados en unidades críticas. Estas infecciones conllevan un alto impacto en los servicios de salud al ocasionar un aumento en la morbilidad y mortalidad respecto a las enterobacterias sensibles, duplicando las cifras en las estadías hospitalarias y en los costos sanitarios (2, 3, 4).

En la Argentina, desde su primer aislamiento en 2006 (5), la tasa de incidencia de EPC se encuentra en aumento (6). La producción de nuevos antimicrobianos efectivos para combatir las infecciones graves por estos gérmenes es lenta, lo que determina que para su control se suelen “reutilizar” viejos antibióticos o se empleen múltiples combinaciones con un incremento en las reacciones adversas (4).

El CDC define a las EPC como aquellas no susceptibles a carbapenémicos, por ejemplo, que presenten una concentración inhibitoria mínima (CIM) ≥ 4 mg/l para doripenem, meropenem o imipenem o ≥ 2 mg/l para ertapenem; o aquellas en la que se documenta la producción de carbapenemasas (4). El propio CDC ha emitido algunas recomendaciones en las que plantea estrategias clave para prevenir la emergencia de la resistencia a los antimicrobianos: reconocimiento de su rol epidemiológico, cuantificar su impacto, identificación de pacientes colonizados e infectados, e implementar intervenciones diseñadas para detener la transmisión de estos organismos (7). En nuestro país, se desarrollaron acciones en esa línea de acción (8). En base a dichas recomendaciones, la presente revisión también propone una serie de 12 pasos a adoptar para mitigar la prevalencia de resistencia antimicrobiana y reducir la incidencia de carbapenemasas en las instituciones de salud.

12 pasos para disminuir la emergencia de microorganismos productores de carbapenemasas



Recomendaciones para disminuir la resistencia bacteriana y la incidencia de carbapenemasas

1) Control y prevención de infecciones

El control de infecciones es una herramienta clave para prevenir infecciones por organismos multirresistentes como EPC. Existe evidencia de calidad que demuestra que a través de este tipo de programas se puede disminuir la incidencia de infecciones por EPC y la mortalidad asociada (3, 9, 10). La vacunación para prevenir infecciones y las recomendaciones de higiene en la población son las mejores medidas para evitar internaciones para este objetivo. Otra medida fundamental para la prevención de infecciones asociadas a los cuidados de la salud es la extracción precoz de catéteres y acortar tratamientos parenterales.

Para controlar y prevenir infecciones se describen las siguientes medidas:

- **Higiene de manos.** Su ausencia y/o técnica inadecuada es el principal mecanismo de transmisión horizontal en el ámbito hospitalario. Estudios realizados con cultivos de las manos de personal de salud muestran contaminación en un 17-40% de los casos. Se estima que el nivel mínimo de adherencia a esta medida que hay que alcanzar para reducir un 91% la colonización por enterobacterias es del $\geq 80\%$. Los programas de higiene de manos y capacitación del uso adecuado de guantes deben ser longitudinales, basados en ciclos de mejora continua (10, 11).
- **Higiene ambiental.** La disminución de la carga bacteriana de MOR en el ambiente disminuye el riesgo de transmisión, ya que son viables mucho tiempo. Los estudios han demostrado que la mayoría de los productos utilizados en la higiene habitual, como por ejemplo el hipoclorito de sodio, logran reducir al menos 2 log la carga microbiológica en las superficies inanimadas. Debe prestarse especial atención a los elementos de uso estrictamente personal, como chatas, termómetros rectales, inodoros portátiles, esponjas y urinómetros. Se recomienda que la higiene hospitalaria esté protocolizada y auditada regularmente en cada centro hospitalario. Las capacitaciones al personal de limpieza también cumplen un rol clave.
- **Vigilancia activa.** Efectuada a través de la realización de hisopados rectales para búsqueda de KPC en poblaciones seleccionadas. Esta es una de las medidas preventivas con mayor evidencia científica y es esencial para identificar a los pacientes colonizados por KPC, cuantificar la problemática, aplicar las medidas pertinentes y prevenir la diseminación. La vigilancia activa previene el 50% de casos sintomáticos y mortalidad asociada a KPC. Por cada paciente con KPC que no se detecta, se colonizan dos más (10, 12, 13). Se recomienda realizar vigilancia al ingreso hospitalario a las siguientes poblaciones de riesgo, adaptando las recomendaciones a la epidemiología local: 1) pacientes derivados de otras instituciones de cuidados agudos y crónicos; 2) pacientes con internaciones en el último año por más de 24 hs.; 3) pacientes en unidades críticas; 4) pacientes inmunosuprimidos; 5) pacientes de alto riesgo internados en tercer nivel (ej.: pacientes ventilados crónicos). Se recomienda realizar esta vigilancia en áreas con brotes documentados por KPC, en escenarios con casos esporádicos y en áreas de casos endémicos (13).
- **Aislamiento de contacto.** Se recomienda realizar aislamiento de contacto preventivo a los pacientes con los factores de riesgo para EPC ya mencionados hasta tener el resultado del hisopado rectal. El aislamiento de contacto consiste en la utilización de camisolín y guantes descartables, además de higiene de manos al asistir al paciente. Se recomienda disponer de habitaciones individuales o, en su defecto, establecer cohortes de pacientes con el mismo microorganismo. En el caso de una situación de brote o aumento de incidencia, se recomienda el aislamiento geográfico en algún sector específico de la unidad, separados de los pacientes inmunocomprometidos. Esta medida facilita, además, la implementación de cohortes de enfermería para atención de pacientes con KPC, intervención que ha resultado efectiva en tales situaciones. La mayoría de los expertos recomiendan mantener el aislamiento en la primera internación en la que se inicia el aislamiento de contacto. Existe evidencia de que a partir del tercer mes de colonización, se indican los hisopados de control para discontinuar el aislamiento. Con tres muestras negativas se podría discontinuar dicha medida. En el caso de una nueva internación con indicación de antibióticos, algunos expertos recomiendan volver a hisopar (13).

2) Lectura crítica de las guías de práctica clínica

Diversos estudios han mostrado que las guías de práctica clínica (GPC) pueden mejorar el proceso de atención en salud y los resultados de los pacientes (14, 15). Sin embargo, muchas de estas presentan una calidad cuestionable, lo que torna indispensable realizar un análisis crítico de las mismas e interpelar sus conclusiones (16, 17, 18). La Colaboración AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation), que desarrolla una de las escalas más utilizadas para la evaluación metodológica de las guías de práctica clínica, define la calidad de la GPC como “la confianza en que los potenciales confundidores del desarrollo de la guía han sido adecuadamente abordados y que las recomendaciones son válidas tanto interna –ensayo adecuadamente diseñado y ejecutado como externamente –resultados generalizables y extrapolables–, y que son factibles en la práctica” (19). La lectura crítica de las GPC permite visibilizar los déficit en el nivel de evidencia, las referencias de las fuentes primarias y/o déficit en las estrategias de búsqueda bibliográfica. Este análisis evitará que tengamos sesgos en la interpretación de la literatura y nos conducirá a una mejor interpretación de la misma, especialmente orientado al medio en el que nos desarrollamos.

Para realizar este análisis se puede utilizar la escala AGREE II que evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la calidad de algunos aspectos de las recomendaciones. Entre los elementos que evalúa se encuentran: 1) alcance y propósito, 2) participación de las partes interesadas en equipos multidisciplinarios, considerando a los pacientes, 3) rigor del desarrollo, incluyendo la identificación de problemas o interrogantes clínicos puntuales, la realización de búsquedas sistemáticas y la evaluación de la evidencia obtenida con métodos estructurados, 4) claridad de presentación y procedimientos para redactar las recomendaciones, 5) aplicabilidad y 6) independencia editorial. Además, se sugiere consulta externa y la revisión y actualización continuas (20). Una observación pertinente para el análisis crítico es que muchas veces se adopta el enunciado de la recomendación en forma aislada de la calidad de la evidencia que la sostiene. Por referirnos a un ejemplo concreto, la mayoría de las GPC de la Infectious Diseases Society of América (IDSA) fueron calificadas de acuerdo al US Public Health Service Grading System, en el cual las letras A-E significan la “fuerza de la recomendación” a favor o en contra de una determinada medida terapéutica o preventiva, y los números romanos I-III indican la “calidad de la evidencia” que avala la recomendación. En un análisis hecho en 2010, desde 1994 al 2009, IDSA estableció 6643

recomendaciones en 65 GPC. Aproximadamente la mitad de las recomendaciones fueron basadas en evidencia nivel III (experiencia clínica, estudios descriptivos, opiniones de comités de expertos), casi un tercio se ajustaron a un nivel II (estudios observacionales) y menos de un sexto fueron de nivel I (evidencia proveniente de al menos un ensayo randomizado y controlado). Se observó también que el incremento en la “fuerza de recomendación” no era concordante con la “calidad de la evidencia” (21).

3) Diagnosticar y tratar infecciones de manera efectiva

Los pilares para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones son: 1) documentar infecciones microbiológicamente, 2) evitar pancultivos y cultivos innecesarios, 3) disponer de manuales para la extracción, conservación y envío de muestras accesibles (22, 23).

Dado el avance de la multirresistencia, el tratamiento antibiótico debe responder a la documentación microbiológica según resultados de cultivo/s realizados previo al tratamiento antimicrobiano. Para el tratamiento empírico se recomienda utilizar información de las grandes bases de datos nacionales (ReLAVRA, WHONET Servicio antimicrobianos ANLIS). En las infecciones hospitalarias se recomienda evaluar los datos microbiológicos estratificados según área y foco, patología, prevalencia de agentes y sensibilidad actualizada (se estiman 30 cepas como mínimo) para una recomendación oportuna y efectiva del esquema antimicrobiano (24). La práctica de tomar muestras para cultivos de múltiples sitios en un paciente con fiebre sin foco infeccioso evidente, conspira contra la posibilidad de interpretar los resultados de los mismos. “Pancultivar” en estas situaciones, especialmente en aquellos internados en unidades de cuidados críticos, obliga a un juicio de valor para discernir entre verdaderos patógenos o colonizantes (25). Las muestras microbiológicas obtenidas deben correlacionarse con el sitio de infección sospechado, y realizarse según normativas vigentes. Así se evitarán hemocultivos “contaminados”, bacteriurias asintomáticas, aspirados traqueales no cuantitativos, entre otros. La contracara de la situación descrita es la ausencia de toma de muestra.

Las muestras microbiológicas deben ser obtenidas según el sitio de infección, bajo técnicas previamente establecidas. Si esta es un hisopado (a excepción de fauces, vagina, uretra masculina, entre otros), en reemplazo de una punción aspiración y/o biopsia, los hallazgos llevan a tratar colonizaciones. El transporte y conservación de las muestras es otro paso sensible para obtener una recuperación microbiológica

que permita una interpretación adecuada evitando falsos negativos y positivos en los cultivos. La utilización adecuada de métodos diagnósticos con el objetivo de optimizar el uso de medicamentos han sido descritos en los estudios Patient-Centered Laboratory Utilization Guidance Service (PLUGS, o Guías de utilización adecuada de métodos diagnósticos de laboratorio). Estas guías deberían estar escritas y disponibles en cada institución.

4) Programas de optimización de uso de antimicrobianos

La utilización de los antibióticos indiscutiblemente afectará la ecología bacteriana, ejerciendo presión de selección con la consiguiente emergencia de MOR, impactando significativamente en la morbilidad de los pacientes y en los costos de atención médica (26, 27). Desde su introducción en la década del 70, la implementación de programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) ha ido aumentando de forma exponencial. Los PROA son sistemas de control de la prescripción de antimicrobianos que tienen como objetivos obtener mejores resultados clínicos de modo costo efectivo, minimizar riesgos de efectos adversos e interacciones, alargar la vida útil de los antimicrobianos (optimizando el espectro, vía y duración del tratamiento) y disminuir los efectos tóxicos, las interacciones medicamentosas, los errores de medicación, la selección de microorganismos patógenos (como *Clostridioides difficile*) y la aparición de microorganismos multirresistentes. Secundariamente, reducen los costos de atención médica sin afectar la calidad de atención, siendo un pilar fundamental de la seguridad del paciente (28, 29, 30, 31).

Estos programas deben estar coordinados por un equipo multidisciplinario que incluya un médico especialista en infectología, un farmacéutico clínico, un microbiólogo con apoyo informático y un epidemiólogo. Es imprescindible que cuenten con el empoderamiento de la dirección y administración de la institución, trabajando en conjunto con los comités de calidad y seguridad del paciente. Dentro de las principales estrategias activas de un PROA se encuentran la auditoría prospectiva (intervención directa de un médico o farmacéutico clínico especializado en enfermedades infecciosas, con retroalimentación al prescriptor) y la restricción de determinados fármacos, para lo que se necesita preautorización por el equipo encargado de controlar los antibióticos. Ambas estrategias no son excluyentes, pudiendo utilizar una o la combinación de ambas, aunque está demostrado que la primera es superadora. Entre las acciones del programa se mencionan: 1) Desarrollo de guías clínicas donde consten profilaxis y tratamientos antibióticos de las

patologías más frecuentes, basadas en la microbiología y patrones de resistencia locales, estratificadas según áreas; 2) Optimización de las indicaciones adaptadas, en parámetros pK/pD, características del paciente, del microorganismo, y del foco infeccioso; 3) Establecimiento de políticas de desescalamiento; 4) Definición de los tratamientos de profilaxis médica, quirúrgica y previa a administración de biológicos y otros inmunosupresores; 5) Favorecer y estimular de vía parenteral a vía oral; 6) Evaluación asertiva de alergia; 7) Desmitificar que las drogas bacteriostáticas no curan; 8) Dar indicaciones de cómo y cuándo obtener exámenes complementarios, microbiológicos u otros, para diagnósticos diferenciales; 9) Publicar manuales donde se encuentren las normas de reconstitución, administración y conservación, y posibles interacciones e incompatibilidades y reacciones adversas de los fármacos; 10) Definir un sistema de farmacovigilancia; 11) Realizar actividades educativas pasivas como folletos, clases y conferencias o avisos recordatorios en la prescripción (31, 32, 33, 34, 35). Para evaluar los resultados obtenidos con el programa, se debe monitorear el consumo de antibióticos, disponiendo de distintas métricas: dosis diarias definidas (DDD), días de tratamiento (DDT) y dosis diarias prescritas (DDP). Actualmente, la DDD es la unidad de medida más utilizada, ya que nos permite realizar comparaciones de forma generalizada. Las tasas de resistencia bacteriana también podrían ser utilizadas para medir los resultados, pero puede que no reflejen el impacto del programa, ya que sus resultados se ven afectados por otras variables (36).

En resumen, los PROA son programas de gestión para lograr una medida de consumo adecuado de antimicrobianos, que contemple que las indicaciones, dosis, intervalos y vías de administración sean las más adecuadas, así como también evalúe los tiempos de las indicaciones y contemple las alergias, interacciones y toxicidad, sin olvidar los costos ecológicos y financieros.

5) Usar datos nacionales o locales en el tratamiento empírico de infecciones ambulatorias

El tratamiento antimicrobiano empírico en la práctica ambulatoria debe acompañarse del conocimiento de los datos de la epidemiología local (microorganismos más frecuentemente asociados a la patología en cuestión, así como su perfil de resistencia). En los casos de ausencia de datos o imposibilidad de consulta de los mismos se corre el riesgo de un tratamiento empírico inadecuado, lo que conduce al subtratamiento, o bien la posibilidad de generar multirresistencia.

El laboratorio cumple un rol fundamental al vigilar la presencia de resistencia antimicrobiana, generación y difusión de los reportes de la vigilancia local en relación a la prevalencia de los diferentes microorganismos, como así también de sus perfiles de resistencia. No obstante, recomendamos disponer de datos propios institucionales. Estos deben ser estratificados según áreas o servicios de adquisición de infecciones y evaluados y publicados periódicamente con cifras no menores a 30 aislamientos respecto a sensibilidad de BGN (24).

6) Pensar en diagnósticos diferenciales

Este paso propone la búsqueda de diagnósticos alternativos frente a un cuadro clínico. El objetivo es realizar un diagnóstico acertado, evitando posibles estudios confundidores, como por ejemplo la solicitud inadecuada de urocultivos y el tratamiento consiguiente de bacteriurias asintomáticas. Un buen ejemplo de esta problemática es la presencia de fiebre e infiltrados pulmonares en los pacientes internados. Existen múltiples diagnósticos diferenciales posibles a considerar en este escenario, como por ej.: hemorragia alveolar, tromboembolismo pulmonar, neumonitis eosinofílica, neoplasias, toxicidad por drogas, atelectasia, vasculitis, fibrosis, edema, reacción transfusional, etc. (37). Considerar siempre diagnósticos diferenciales de fiebre de origen desconocido, fiebre por drogas, meningitis asociadas a drogas, enfermedades autoinmunes, lesiones en piel no infecciosas (ej. celulitis, isquemia en miembro inferior) y diarreas no infecciosas, entre otras (38, 39, 40).

Se debe promover el uso de algoritmos en cada institución para reevaluar los diagnósticos iniciales, así como plantear diagnósticos diferenciales y tratamientos alternativos. Es de suma utilidad disponer de bibliografía de acceso inmediato en las centrales de emergencia y unidades críticas.

7) No tratar las bacteriurias asintomáticas

Se define bacteriuria asintomática (BA) al desarrollo de ≥ 105 UFC de especies bacterianas en la orina de pacientes asintomáticos. En el caso de pacientes cateterizados, un solo espécimen con recuentos ≥ 103 indica la presencia de BA. En la mujer se requiere dos urocultivos y solo uno en el hombre para el diagnóstico. La prevalencia de BA en mujeres es alta, siendo del 2-10% en las mujeres premenopáusicas y de casi el 50% en las que se encuentran en la posmenopausia (41, 42, 43).

Se recomienda no tratar las bacteriurias asintomáticas, dado que no se han evidenciado beneficio alguno y sí algunos efectos adversos, como por ejemplo, mayor incidencia de episodios en

personas tratadas (44). Existen dos únicas situaciones en las cuales se ha observado beneficio en la búsqueda y tratamiento de la misma: embarazadas y pacientes que deban someterse a procedimientos urológicos invasivos (ej.: cistoscopia o cirugías urológicas) (43).

No está indicado el uso de antimicrobianos en presencia de BA en pacientes diabéticos, prequirúrgicos de cirugía traumatológica o cardiovascular, inmunocomprometidos, aun con trasplante renal, pacientes institucionalizados, sondados crónicos o con cateterismo intermitente y mujeres posmenopáusicas (asintomáticas). En pacientes asintomáticos tampoco se recomienda la realización de urocultivos o estudios complementarios de rutina, ya que los mismos actúan como confundidores, llevando a realizar tratamientos antimicrobianos que no se hallan indicados. En la práctica diaria, especialmente en el sexo femenino, es frecuente la solicitud de urocultivos "control" luego de realizar un tratamiento para una infección urinaria o ante síntomas urinarios o vulvovaginales inespecíficos. Es importante destacar que solo requerirán tratamiento antimicrobiano aquellas "verdaderas" infecciones urinarias en las que los síntomas se suman a un urocultivo positivo, aun con recuentos inferiores a 105 UFC/ml.

8) Tratar solo las infecciones, no colonizaciones ni contaminaciones

Existen varias situaciones donde es muy frecuente indicar tratamientos antibióticos sin fundamento, ya se trate solo de una colonización o contaminación y no de una infección real. Dentro de estas situaciones, cabe mencionar las ya comentadas bacteriurias asintomáticas y el tratamiento de heridas crónicas sin signos de infección, como úlceras o lesiones en pie diabético (45, 46). Esto se produce al extraer muestras para cultivos de tejidos superficiales, pudiendo existir una falta de correlación entre los microorganismos hallados en estos con aquellos extraídos de tejidos profundos. Son estos últimos los que se prefieren, siempre y cuando el desarrollo bacteriano sea ≥ 105 microorganismos por milímetro cúbico de tejido y se realice en una herida con signos clínicos de infección.

Otra situación similar ocurre con las fracturas expuestas. Aproximadamente en el 70% de las mismas se contaminan con múltiples microorganismos en el momento de producirse, o se adquieren durante sucesivas *toilettes*. La toma de cultivos antes de la limpieza quirúrgica puede resultar en el tratamiento antibiótico innecesario. Dos estudios recientes han demostrado que los cultivos tomados superficialmente no

predicen la infección de la herida en el período posoperatorio, ya que los microorganismos aislados en ellos difieren de aquellos obtenidos de la herida una vez que la misma presenta signos de infección (47, 48).

Otro escenario habitual es el tratamiento innecesario de hemocultivos (HC) positivos. Si bien no existen pautas estrictas óptimas de cuándo solicitar HC, solo deberían solicitarse cuando los pacientes presentan signos y síntomas claros de infección trascendente. Según los datos publicados en la literatura, solo entre el 4% y el 10% de los HC obtenidos son positivos, y de ellos una proporción no despreciable son contaminantes (49, 50, 51, 52). También si bien los HC de control están indicados cuando el patógeno aislado se trata de *Staphylococcus aureus* o *Candida spp*, mientras que en las bacteriemias por BGN no se ha demostrado su utilidad (53).

9) Evitar el tratamiento antibiótico combinado en las infecciones por BGN

La utilización de terapia combinada en infecciones por BGN ha sido un tema controvertido durante años, con una limitada cantidad de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que la sustenten. Si bien existe evidencia que respalde una terapia combinada empírica en infecciones graves por BGN, como sepsis o neumonía asociada a ventilación mecánica, una vez obtenidos los resultados de cultivos se debería ajustar el esquema a los resultados de los mismos. La terapia combinada definitiva solo podría justificarse en infecciones graves de difícil tratamiento por infecciones por BGN multirresistentes (54). Los estudios iniciales en neutropénicos demostraron beneficios clínicos en la utilización de combinaciones de antibióticos, pero publicaciones recientes evidenciaron que la monoterapia es tan eficaz como el tratamiento combinado.

Actualmente, tanto las guías nacionales como las extranjeras recomiendan la monoterapia con ATB antipseudomonaes β-lactámicos en pacientes neutropénicos febriles, dejando las combinaciones antibióticas solo para cuando existe una fuerte sospecha de MOR (55, 56). Un ensayo clínico aleatorizado demostró que la terapia combinada no fue superior a la monoterapia con colistin en infecciones graves causadas por BGN resistentes a carbapenémicos, siendo *Acinetobacter baumannii* el principal microorganismo aislado, y en otras infecciones severas por BGN (56, 57, 58, 59).

Por el contrario, en aquellas infecciones por EPC existe evidencia a favor del esquema combinado para optimizar el tratamiento (60). Posteriormente surgieron scores de riesgo de infección por EPC y de mortalidad, como el score de Gianella,

que evalúa el riesgo de adquirir una bacteriemia en pacientes colonizado (61). Cano y Gutiérrez-Gutiérrez también elaboraron un sistema de calificación clínica que pondera posibilidad en casos de bacteriemias por EPC (Score INCREMENT-CPE), demostrando que la terapia combinada se asocia a mejor supervivencia solo en sujetos de alto riesgo (62).

Ambas escalas fueron validadas y se elaboró un nuevo algoritmo conceptual para pacientes colonizados por EPC, donde se propone el tratamiento empírico combinado o con nuevos antibióticos solo en pacientes con mayor riesgo de infección por EPC y/o mayor riesgo de mortalidad (63).

Actualmente, existe evidencia de que con algunos nuevos antibióticos, como ceftazidima/avibactam, no sería necesario la combinación con otros antibióticos (64, 65).

Por otra parte, las instituciones deberían capacitar y disponer de manuales con indicaciones de toma de HC para optimizar la extracción de los mismos y disminuir los costos en diagnóstico, estadías hospitalarias, ingresos y especialmente en el uso inadecuado de antibióticos vinculados a HC contaminados. También debería realizarse vigilancia de incidencia de HC contaminados (66).

10) Preservar a los carbapenémicos

El número de pacientes con infecciones causadas por MOR se está incrementando dramáticamente (67). Por ello, el uso de carbapenémicos, piperacilina-tazobactam y colistin está en franco aumento debido a la prevalencia de infecciones por BGN con producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas y su consecuente resistencia en aumento (2). El uso de carbapenémicos ha sido identificado como un factor de riesgo para las infecciones por EPC y se comprobó que la prescripción de carbapenémicos induce la emergencia de sobreinfección por MOR por otros mecanismos (68).

Los estudios que fundamentan el uso de estas drogas en forma extendida no necesariamente se asocian a evidencia de calidad. Por ejemplo, el ensayo MERINO, un estudio randomizado, controlado, de no inferioridad, que comparó piperacilina-tazobactam versus meropenem como terapia definitiva, evaluó la mortalidad total a los 30 días en pacientes adultos con bacteriemias a enterobacterias resistentes a ceftriaxona. El ensayo se suspendió prematuramente debido a que en el análisis se detectó una diferencia significativa en el punto de valoración primaria a favor de meropenem (3,7 vs. 12,3%). Además, el ensayo tenía otras limitaciones: no era

ciego, no se usaron infusiones prolongadas, muchas de las muertes se juzgaron como no relacionadas a la infección y no había gran plausibilidad biológica del resultado; sumado a que es un único ensayo de validez interna cuestionable y cuyos hallazgos contrastan con información proveniente de estudios observacionales (69).

Hay otros trabajos que no consideran que existe un consenso definitivo en esta decisión (según foco, existencia de bacteriemia, etc.) (70).

Las guías de terapéutica del Ministerio de Salud Pública del Reino Unido y de Escocia o de Noruega y Australia enfatizan la importancia de utilizar antibióticos de espectro más reducido o alternativos (55, 71). Algunas de estas opciones terapéuticas podrían ser aminoglucósidos (amikacina y gentamicina), aztreonam, trimetoprima-sulfametoxazol, fosfomicina, temocilina, ampicilina-sulbactam, minociclina, doxiciclina y nitrofurantoina, en forma empírica o dirigida según datos, y después han surgido varios trabajos de tratamientos intentando disminuir el consumo de carbapenémicos (72, 73, 74, 75, 76, 77).

A fin de disminuir el uso extensivo de antibióticos de amplio espectro como los carbapenémicos, es necesario que se identifique precozmente la prescripción y se evalúe si es posible utilizar otra alternativa y/o desescalar de acuerdo con los resultados microbiológicos. En este sentido, el rol de los PROA cobra una importancia más que significativa.

11) Optimizar la duración de los tratamientos antibióticos

La utilización indiscriminada y excesiva de ATB es el factor más importante en la emergencia de MOR en el ámbito hospitalario, y reducir su consumo acortando la duración de los tratamientos es una estrategia crucial para mitigarla. Hay cada vez más evidencias científicas que respaldan estas estrategias acortadas con resultados clínicos similares (78).

Varios estudios demostraron que tratamientos de 5 días de duración han sido efectivos para las neumonías de la comunidad (NAC), en contraposición a los tradicionales de 7 a 14 días (79, 80). En un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado reciente, así como en las últimas recomendaciones publicadas por la Sociedad Argentina de Infectología (SADI), se recomienda que el tratamiento antibiótico en las neumonías asociadas a la ventilación mecánica continúe hasta 48 horas luego de lograr la estabilidad clínica, con un mínimo de cinco días (81, 82). En las neumonías intrahospitalarias y asociadas a ventilación mecánica, los esquemas antibióticos se extendían por 14 a 21

días, o más en el caso de BGN no fermentadores. Sin embargo, actualmente las últimas guías recomiendan tratamiento de 7 días de duración, independientemente del microorganismo causal, siempre que el ATB sea efectivo y la evolución del paciente favorable (83). En el caso de la exacerbación aguda de EPOC, la bibliografía demuestra que tratamientos de duración entre 3 y 5 días son tan efectivos como los de 7 días o más (84). En pacientes con infecciones intraabdominales, estables hemodinámicamente y con adecuado control del foco, se recomiendan de 4 a 7 días de tratamiento ATB y, en otro trabajo, aún en presencia de sepsis o shock séptico (85, 86, 87) cuando se haya realizado un adecuado tratamiento quirúrgico.

En infecciones del tracto urinario está ampliamente demostrado que es posible realizar tratamientos cortos. En casos de cistitis aguda, dependiendo del ATB utilizado, los regímenes recomendados son: 3 días con TMP-SMX o quinolonas, hasta un máximo de 5 días con cefalexina o nitrofurantoína (88, 89). Nuevas bibliografías ponen foco en recuperar indicaciones de aminoglucósidos dada su buena sensibilidad, ya sea en dosis única en cistitis o pocos días en dosis diarias en pielonefritis (90, 91). En pacientes con celulitis, también existe evidencia de que un tratamiento corto durante 5 días es tan efectivo como uno de 10 días (92, 93). Los tratamientos intravenosos acortados seguidos de tratamiento oral en endocarditis y osteomielitis también se recomiendan, aunque no hay disponibilidad de una estratificación de riesgos adicionales. En bacteriemias no complicadas por BGN no se observaron diferencias en la evolución clínica y mortalidad cuando se compararon tratamientos de 7 días versus 14 días, a diferencia de lo descrito en otros microorganismos, siempre que se haya realizado un adecuado control del foco infeccioso (94, 95, 96).

12) Antibióticos al final de la vida

En el contexto actual de envejecimiento general de la población, la limitación del esfuerzo terapéutico en pacientes con expectativas de vida limitadas es una de las cuestiones pobremente exploradas en la literatura (97, 98). Cuando el caso particular involucra al tratamiento antibiótico, ya sea su inicio o su continuación, el desafío es aún más importante, pues involucra el daño potencial al entorno, en vista del dramático escenario actual de resistencia a antimicrobianos, e implica una difícil toma de decisiones.

Los pacientes en cuidados de fin de vida representan un grupo en el cual el uso inapropiado de antimicrobianos es un lugar común; diferentes estudios realizados reportan tasas de uso

de terapia antimicrobiana que van del 25 al 84%, y a menudo es iniciada en la semana final de vida (99); y aún cuando se hallaba establecido previamente solo se realizarían intervenciones tendientes a generar confort en el paciente. En pacientes hospitalizados, las cifras son más alarmantes, llegando el uso inapropiado de ATB a cifras de prevalencia del 90%. Se considera el inicio de antibióticos como una intervención benigna en estos pacientes, pero esta puede implicar efectos colaterales serios, como sobreinfecciones por *Clostridioides difficile* y generación y transmisión de MOR. Si se intenta obtener beneficios potenciales que justifiquen la indicación en este contexto, el primero sería aliviar la sintomatología y el segundo prolongar la sobrevida. La evidencia disponible es muy limitada al respecto de ambos objetivos. Pequeños estudios observacionales sugieren que pacientes de hospicios que reciben antibióticos ante sospecha de infección tienen una sobrevida prolongada respecto de los que no lo reciben. Pero para muchos de estos pacientes, el objetivo principal es el confort y no la sobrevida. El rol de la terapia antimicrobiana para otorgar confort no está bien establecido (100, 101). Una revisión sistemática identificó ocho estudios observacionales en los que se examinaba cuándo los antimicrobianos conferían alivio de los síntomas a pacientes terminales. La metodología de evaluación de los síntomas varió ampliamente entre los estudios y la mejoría fue influida por el foco de infección. La disuria por infecciones del tracto urinario fue la de mayor mejoría asociada (102). Entre pacientes con demencia avanzada y neumonía, el grupo que no recibió tratamiento antibiótico presentó mayor alivio sintomático y menor sobrevida, comparado con el grupo tratado. No obstante la heterogeneidad de las cohortes y los hallazgos contrastados que no permiten obtener conclusiones firmes, se observó que la sobrevida fue la misma. Por lo expuesto, se debieran privilegiar las medidas que no contemplen antimicrobianos.

Los estudios realizados en pacientes con cáncer terminal han mostrado que, con adecuado asesoramiento e información, los pacientes y los familiares acuerdan conductas clínicas que involucren eludir antibióticos, sobre todo cuando la muerte es inminente (103). Diversas encuestas demostraron que los mismos solicitan ser partícipes en la toma de decisiones respecto a la decisión de implementar o no medidas que puedan implicar extender la vida o morir en sus domicilios. Por lo tanto, debe incorporarse como una buena práctica al momento de tratar pacientes en estas condiciones, la definición adecuada de los objetivos de cuidado, y eventualmente aconsejar la firma de consentimientos informados. Si el objetivo tiene intención curativa, el uso de los antimicrobianos estará consistentemente casi siempre indicado; por el contrario, si para el equipo tratante, paciente y allegados van a primar las

medidas paliativas tendientes a otorgar confort, y las órdenes de no resucitación ni medidas invasivas forman parte de este objetivo, se deberán plantear las actitudes a tomar respecto del eventual tratamiento.

Los profesionales a cargo tienen la responsabilidad de valorar, con todos los recursos que tengan a su alcance, la posibilidad cierta de infección microbiana, y la de que su tratamiento otorgue un cambio significativo en la evolución del paciente. Esto debe ser informado y tomado en cuenta ante la decisión de tratar. Involucrar en la decisión y el abordaje a un equipo de cuidados paliativos redundará en general en mejores resultados.

Es deseable que las instituciones habiliten programas específicos, con inclusión de comités de ética, tendientes a la protección del paciente y al empoderamiento de los profesionales al momento de definir determinaciones en este sentido, para que las actitudes a tomar no resulten un compendio de voluntades y creencias individuales, sujetas a amplia variabilidad y escasa reproducibilidad (104).

Conclusiones

La resistencia antimicrobiana es una grave amenaza para la salud pública. Se necesita una respuesta global multisectorial, como establece la Organización Mundial de la Salud en iniciativa conjunta con OIE y FAO "Un Mundo, una Salud". Esta respuesta es particularmente imprescindible por la resistencia en bacilos Gram negativos asociados al cuidado de la salud.

Las recomendaciones enunciadas deben interpretarse como un "bundle" o paquete de medidas en el cual todas son importantes; sin embargo, aquellas que involucran la prevención de infecciones y/o colonizaciones y su diseminación son las de mayor impacto demostrado hasta ahora.

En relación a los programas de optimización de uso de antimicrobianos, es esencial que cuenten con el empoderamiento de la conducción de las instituciones donde se lleven a cabo, así como también que estén constituidos por un equipo multidisciplinario eficiente, sólidamente entrenado, con metas y métricas objetivas y auditorías periódicas. Estos programas deberían adaptar las guías internacionales, respondiendo a la epidemiología y la problemática local. También sería conveniente que incluyeran recomendaciones para los tratamientos en pacientes en cuidados de fin de vida.

En relación al consumo de carbapenémicos, hay pocas guías internacionales que enfatizan la importancia de reducir su consumo, priorizando el uso de antibióticos de menor

espectro. Tan solo lo hacen las guías de algunos países, como Escocia, Noruega, Reino Unido y Australia, precisamente las naciones que tienen menor consumo de antimicrobianos y menores tasas de MOR.

Por otro lado, no podemos dejar de mencionar que las experiencias más exitosas en el control y prevención de MOR se han gestionado a partir de la implementación de políticas públicas, como ocurrió en Israel en 2007 ante un brote de KPC. Guiarnos por estos ejemplos puede conducirnos a lograr un cambio en el escenario local y disminuir la incidencia de resistencia bacteriana y otros costos humanos y económicos.

"Los cambios y las transformaciones no vienen del Cielo... las inician, un día, personas ordinarias... como tú y como yo". Nelson Mandela.

Bibliografía

1. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2001 [cited 2021 Mar 26];45(4):1151–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257029/>
2. Martin A, Fahrbach K, Zhao Q, Lodise T. Association between carbapenem resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections due to enterobacteriaceae: Results of a systematic literature review and meta-analysis [Internet]. Vol. 5, *Open Forum Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2018 [cited 2021 Mar 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30046639/>
3. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* in israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2021 Mar 26];52(7):848–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21317398/>
4. CDC. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Update-CRE Toolkit. 2015.
5. Pasteran FG, Otaegui L, Guerriero L, Radice G, Maggiora R, Rapoport M, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina [Internet]. Vol. 14, *Emerging Infectious Diseases*. Centers for Disease Control and Prevention; 2008 [cited 2021 Mar 26]. p. 1178–80. Available from: <https://pmc/articles/PMC2600346/>
6. *Klebsiella pneumoniae*: PERFIL DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS 2010- 2017. PROGRAMA NACIONAL DE VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS, RED WHONET – ARGENTINA. | antimicrobianos.com.arantimicrobianos.com.ar [Internet]. [cited 2021 Mar 26]. Available from: <http://antimicrobianos.com.ar/2019/09/klebsiella-pneumoniae-perfil-de-sensibilidad-a-los-antimicrobianos-2010-2017-programa-nacional-de-vigilancia-de-la-resistencia-a-los-antimicrobianos-red-whonet-argentina/>
7. Office HP. CDC Media Relations: Press Release [Internet]. 2001 [cited 2021 Mar 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/media/pressrel/r020326.htm>
8. Lazovski J, Corso A, Pasteran F, Monsalvo M, Frenkel J, Cornistein W, et al. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 28];41:e88. Available from: <https://pmc/articles/PMC6660862/>
9. Bartsch SM, Huang SS, McKinnell JA, Wong KF, Mueller LE, Miller LG, et al. The economic value of the centers for disease control and prevention carbapenem-resistant enterobacteriaceae toolkit. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Mar 28];39(5):516–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29552995/>
10. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 Dec;23(S12):S3–40.
11. Bingham J, Abell G, Kienast LA, Lerner L, Matuschek B, Mullins W, et al. Health care worker hand contamination at critical moments in outpatient care settings. *Am J Infect Control* [Internet]. 2016;44(11):1198–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.04.208>
12. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014 [cited 2021 Mar 28];20(S1):1–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24329732/>
13. Ho K wai, Ng W tong, Ip M, You JHS. Active surveillance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in intensive care units: Is it cost-effective in a nonendemic region? *Am J Infect Control* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Mar 28];44(4):394–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26698671/>
14. Guidelines for Clinical Practice - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234503/>
15. Khan AR, Khan S, Zimmerman V, Baddour LM, Tleyjeh IM. Quality and strength of evidence of the Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines [Internet]. Vol. 51, *Clinical Infectious Diseases*. Clin Infect Dis; 2010 [cited 2021 Mar 28]. p. 1147–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20946067/>
16. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: A systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Heal Care* [Internet]. 2010 Dec [cited 2021 Mar 28];19(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21127089/>
17. Siering U, Eikermann M, Hausner E, Hoffmann-Eßer W, Neugebauer EA. Appraisal tools for clinical practice guidelines: A systematic review. *PLoS One* [Internet].

- 2013 Dec 9 [cited 2021 Mar 28];8(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24349397/>
18. Kung J, Miller RR, Mackowiak PA. Failure of clinical practice guidelines to meet Institute of Medicine Standards: Two more decades of little, if any, progress. *Arch Intern Med* [Internet]. 2012 Nov 26 [cited 2021 Mar 28];172(21):1628–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23089902/>
 19. Paho. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation. 2001. [Internet]. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/AGREeworksheet-guideline-appraisal-sheet.pdf>
 20. Brouwers MC, Kho BHSc ME, Brouman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Analysis AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *C • DECEMBER* [Internet]. 2010 [cited 2021 Mar 28];14(18):182. Available from: www.cancerview.ca;
 21. Rahman Khan A, Khan S, Zimmerman V, Baddour LM, Tleyjeh IM. Quality and Strength of Evidence of the Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines. *Evid IDSA Pract Guidel • CID* [Internet]. 1147 [cited 2021 Mar 28];2010(10):1147–56. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/51/10/1147/392207>
 22. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2021 Mar 28];67(6):e1–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29955859/>
 23. Organization WH. Diagnostic stewardship: a guide to implementation in antimicrobial resistance surveillance sites [Internet]. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/251553>
 24. M39A4: Analysis and Presentation of Cumulative AST Data [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m39/>
 25. Vaughn VM, Chopra V. Revisiting the panculture. *BMJ Qual Saf* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Mar 28];26(3):236–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26895642/>
 26. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship [Internet]. Vol. 44, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford Academic; 2007 [cited 2021 Mar 28]. p. 159–77. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/44/2/159/328413>
 27. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs [Internet]. Vol. 60, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology; 2016 [cited 2021 Mar 28]. p. 4840–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642146/>
 28. Naylor NR, Zhu N, Hulscher M, Holmes A, Ahmad R, Robotham J V. Is antimicrobial stewardship cost-effective? A narrative review of the evidence [Internet]. Vol. 23, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2017 [cited 2021 Mar 28]. p. 806–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642146/>
 29. pollack LA, Srinivasan A. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2021 Mar 28];59(Suppl 3):S97–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261548/>
 30. López-Medrano F, Moreno-Ramos F, De Cueto M, Morarillo M, Salavert M. How to assist clinicians in improving antimicrobial prescribing: Tools and interventions provided by stewardship programs. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013 Sep [cited 2021 Mar 28];31(SUPPL. 4):38–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24129288/>
 31. Bavestrello L, Cuéllar Ponce de León L, Esparza G, García Cañete P, Guzmán Blanco M, Levy hará G et al. GUÍA PARA LA IMPLEMENTACIÓN DEL PROA A NIVEL HOSPITALARIO - Asociación Panamericana de Infectología [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.apiinfectologia.org/guia-para-la-implementacion-del-proa-a-nivel-hospitalario/>
 32. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2021 Mar 28];30(1):22.e1–22.e23. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-programas-optimizacion-uso-antimicrobianos-proa-S0213005X11003259>
 33. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society

- for Healthcare Epidemiology of America [Internet]. Vol. 62, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2016 [cited 2021 Mar 28]. p. e51–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27080992/>
34. Blumenthal KG, Wickner PG, Hurwitz S, Pricco N, Nee AE, Laskowski K, et al. Tackling inpatient penicillin allergies: Assessing tools for antimicrobial stewardship. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Mar 28];140(1):154–161.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28254470/>
 35. Wald-Dickler N, Holtom P, Spellberg B. Busting the Myth of “Static vs Cidal”: A Systemic Literature Review. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Apr 17 [cited 2021 Mar 28];66(9):1470–4. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/66/9/1470/4774989>
 36. Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Curr Treat Options Infect Dis* [Internet]. 2014 Jun [cited 2021 Mar 28];6(2):101–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25999798/>
 37. Black AD. Non-infectious mimics of community-acquired pneumonia. *Pneumonia* [Internet]. 2016 Dec 12;8(1):2. Available from: <http://pneumonia.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41479-016-0002-1>
 38. Efstathiou SP, Pefanis A V, Tsiakou AG, Skeva II, Tsioulos DI, Achimastos AD, et al. Fever of unknown origin: Discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur J Intern Med*. 2010 Apr 1;21(2):137–43.
 39. Nettis E, Calogiuri G, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Drug-induced aseptic meningitis. [Internet]. Vol. 3, Current drug targets. Immune, endocrine and metabolic disorders. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*; 2003 [cited 2021 Mar 28]. p. 143–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12769786/>
 40. What are the systemic symptoms associated with inflammatory bowel disease (IBD)? [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.medscape.com/answers/179037-54893/what-are-the-systemic-symptoms-associated-with-inflammatory-bowel-disease-ibd>
 41. Consenso Argentino Intersociedades de Infección Urinaria 2018-2019 – Parte I – MEDICINA BUENOS AIRES [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-no-3-indice/consenso_p1/
 42. Gleckman R, Esposito A, Crowley M, Natsios GA. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1979 [cited 2021 Mar 28];9(5):596–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/704044/>
 43. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America [Internet]. Vol. 68, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2019 [cited 2021 Mar 28]. p. E83–E75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895288/>
 44. Rotjanapan P, Dosa D, Thomas KS. Potentially inappropriate treatment of urinary tract infections in two Rhode Island nursing homes. *Arch Intern Med* [Internet]. 2011 Mar 14 [cited 2021 Mar 28];171(5):438–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21403040/>
 45. Atlas of Endovascular Venous Surgery - 2nd Edition [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/atlas-of-endovascular-venous-surgery/almeida/978-0-323-51139-1>
 46. The Microbiology of Skin, Soft Tissue, Bone and Joint Infections | ScienceDirect [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128110799/the-microbiology-of-skin-soft-tissue-bone-and-joint-infections>
 47. Sitati FC, Mosi PO, Mwangi JC. Early Bacterial Cultures from Open Fractures - Differences Before and After Debridement. *Ann African Surg* [Internet]. 2018 Mar 15 [cited 2021 Mar 28];14(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.4314/aas.v14i2.3>
 48. Hasan O, Abdur H, Khan R, Farrukh Mustafa S, Muhammad ZA, Ahmad T. Musculoskeletal Oncology View project Routine cross matching View project Use of Bacterial Cultures in Open Wound Fractures: A Prospective Cohort Study. 2018 [cited 2021 Mar 28]; Available from: <http://www.ijsshortreports.com>
 49. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2021 Mar 28];308(5):502–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22851117/>
 50. Bekeris LG, Tworek JA, Walsh MK, Valenstein PN. Trends in blood culture contamination: A College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2005 Oct [cited 2021 Mar 28];129(10):1222–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16196507/>
 51. Fabre V, Sharara SL, Salinas AB, Carroll KC, Desai S, Cosgrove SE. Does this patient need blood cultures? A scoping review of indications for blood cultures in adult nonneutropenic inpatients [Internet]. Vol. 71, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2020 [cited 2021 Mar 28]. p. 1339–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31942949/>

52. Canzoneri CN, Akhavan BJ, Tosur Z, Andrade PEA, Aisenberg GM. Follow-up Blood Cultures in Gram-Negative Bacteremia: Are They Needed? *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 13 [cited 2021 Mar 28];65(11):1776–9. Available from: <http://academic.oup.com/cid/article/65/11/1776/4036391>
53. Blood Cultures. In: *Clinical Microbiology Procedures Handbook, Fourth Edition* [Internet]. American Society of Microbiology; 2016 [cited 2021 Mar 28]. p. 3.4.1.1-3.4.2.6. Available from: <http://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555818814.chap3.4>
54. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2021 Mar 28];98(12):1826–35. Available from: <https://haematologica.org/article/view/6857>
55. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America [Internet]. Vol. 52, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2011 [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258094/>
56. 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* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Mar 28];18(4):391–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29456043/>
57. Tang SY, Zhang SW, Wu JD, Wu F, Zhang J, Dong JT, et al. Comparison of mono- and combination antibiotic therapy for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: A cumulative meta-analysis of cohort studies. *Exp Ther Med* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Mar 28];15(3):2418–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29456647/>
58. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis [Internet]. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2014 [cited 2021 Mar 28]. p. 3344. Available from: <http://pmc/articles/PMC6517128/>
59. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K. pneumoniae: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2021 Mar 28];55(7):943–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22752516/>
60. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Mar 29];17(7):726–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28442293/>
61. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: A prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2021 Mar 29];20(12):1357–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980276/>
62. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, et al. Risks of Infection and Mortality among Patients Colonized with *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing K. pneumoniae: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Apr 3 [cited 2021 Mar 29];66(8):1204–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126110/>
63. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini R V., et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Apr 27];61(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28559250/>
64. Plazak ME, Tamma PD, Heil EL. The antibiotic arms race: current and emerging therapy for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) - producing bacteria [Internet]. Vol. 19, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd; 2018 [cited 2021 Mar 29]. p. 2019–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30346216/>
65. Wilson APR, Livermore DM, Otter JA, Warren RE, Jenks P, Enoch DA, et al. Prevention and control of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: Recommendations from a Joint Working Party [Internet]. Vol. 92, *Journal of Hospital Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2016 [cited 2021 Mar 29]. p. S1–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598314/>
66. Pletz MW, Hagel S, Forstner C. Who benefits from

- antimicrobial combination therapy? [Internet]. Vol. 17, The Lancet Infectious Diseases. Lancet Publishing Group; 2017 [cited 2021 Mar 29]. p. 677–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28442294/>
67. Eljaaly K, Enani MA, Al-Tawfiq JA. Impact of carbapenem versus non-carbapenem treatment on the rates of superinfection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Mar 29];24(11):915–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197092/>
 68. Veeraraghavan B, Pragasaam AK, Bakthavatchalam YD, Anandan S, Swaminathan S, Sundaram B. Colistin-Sparing Approaches with Newer Antimicrobials to Treat Carbapenem-Resistant Organisms: Current Evidence and Future Prospects. *Indian J Med Microbiol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Mar 29];37(1):72–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0255085720312408>
 69. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *e coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2018 Sep 11 [cited 2021 Mar 29];320(10):984–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30208454/>
 70. 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 [Internet]. Vol. 52, *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier B.V.; 2018 [cited 2021 Mar 29]. p. 554–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30081138/>
 71. Hayden MK, Won SY. Carbapenem-sparing therapy for extended-spectrum β -lactamase-producing *e coli* and *klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: The search continues [Internet]. Vol. 320, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2018 [cited 2021 Mar 30]. p. 979–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30208439/>
 72. Palacios-Baena ZR, Gutiérrez-Gutiérrez B, Calbo E, Almirante B, Viale P, Oliver A, et al. Empiric Therapy with Carbapenem-Sparing Regimens for Bloodstream Infections due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*: Results from the INCREMENT Cohort. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 15 [cited 2021 Mar 30];65(10):1615–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020250/>
 73. Meije Y, Pigrau C, Fernández-Hidalgo N, Clemente M, Ortega L, Sanz X, et al. Non-intravenous carbapenem-sparing antibiotics for definitive treatment of bacteraemia due to *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum β -lactamase (ESBL) or AmpC β -lactamase: A propensity score study. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 Mar 30];54(2):189–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075401/>
 74. Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B, Costanzo S, Leonetti P, Leonildi A, et al. Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in intensive care unit. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2021 Mar 30];56(5):697–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23155147/>
 75. Kaye KS, Rice LB, Dane AL, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, et al. Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 Nov 27 [cited 2021 Mar 30];69(12):2045–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30861061/>
 76. Putensen C, Ellger B, Sakka SG, Weyland A, Schmidt K, Zoller M, et al. Current clinical use of intravenous fosfomycin in ICU patients in two European countries. *Infection* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Mar 30];47(5):827–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190298/>
 77. Spellberg B. The new antibiotic mantra-"shorter is better" [Internet]. Vol. 176, *JAMA Internal Medicine*. American Medical Association; 2016 [cited 2021 Mar 30]. p. 1254–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27333409/>
 78. El Moussaoui R, De Borgie CAJM, Van Den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, Van Den Berk GEL, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: Randomised, double blind study. *Br Med J* [Internet]. 2006 Jun 10 [cited 2021 Mar 30];332(7554):1355–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16763247/>
 79. Uranga A, Espana PP, Bilbao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: A multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Mar 30];176(9):1257–65. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 80. Lopardo G, Basombrío A, Clara L, Desse J, De Vedia L, Di Libero E, et al. Neumonía adquirida de la comunidad en adultos. Recomendaciones sobre su atención. *Med*. 2015;75(4):245–57.
 81. 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 Aug 31 [cited 2021 Mar 30];7(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22952580/>
82. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: A Randomized Trial. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2003 Nov 19 [cited 2021 Mar 30];290(19):2588–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14625336/>
 83. Inter-sociedades AYR, Sociedad I, Lares M, González ANAL, Garcés AF, Carbone E. Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica. Actualización Y Recomendaciones Inter-Sociedades, Sociedad Argentina De Infectología - Sociedad Argentina De Terapia Intensiva. *Medicina (B Aires)*. 2018;78:99–106.
 84. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PMM. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* [Internet]. 2008 May [cited 2021 Mar 30];63(5):415–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18234905/>
 85. 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* [Internet]. 2015 May 21 [cited 2021 Mar 30];372(21):1996–2005. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25992746/>
 86. Montravers P, Tubach F, Lescot T, Veber B, Esposito-Farèse M, Seguin P, et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Mar 30];44(3):300–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29484469/>
 87. Clara L, Rodríguez VM, Saúl P, Domínguez C, Esteban M. INFECCIONES INTRAABDOMINALES. PUESTA AL DÍA Y RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE INFECTOLOGÍA. *Infec INTRAABDOMINALES* 417 ARTÍCULO Espec Med (Buenos Aires). 2018;78:417–26.
 88. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, et al. Effect of 5-day Nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Mar 30];319(17):1781–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710295/>
 89. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergard 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 [cited 2021 Mar 30];380(9840):484–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22726802/>
 90. Goodlet KJ, Benhalima FZ, Nailor MD. A systematic review of single-dose aminoglycoside therapy for urinary tract infection: Is it time to resurrect an old strategy? [Internet]. Vol. 63, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology; 2019 [cited 2021 Mar 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30397061/>
 91. Cho SY, Choi SM, Park SH, Lee DG, Choi JH, Yoo JH. Amikacin therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Mar 30];31(1):156–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26767869/>
 92. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Aug 9 [cited 2021 Mar 30];164(15):1669–74. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 93. Boucher HW. Partial Oral Therapy for Osteomyelitis and Endocarditis — Is It Time? *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jan 31;380(5):487–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe1817264>
 94. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. [Internet]. Vol. 15, *Critical care* (London, England). *Crit Care*; 2011 [cited 2021 Mar 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22085732/>
 95. Hale AJ, Snyder GM, Ahern JW, Eliopoulos G, Ricotta DN, Alston WK. When are oral antibiotics a safe and effective choice for bacterial bloodstream infections? An evidence-based narrative review. Vol. 13, *Journal of Hospital Medicine*. Society of hospital medicine; 2018. p. 328–35.
 96. 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 Sep 13 [cited 2021 Mar 30];69(7):1091–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30535100/>
 97. Juthani-Mehta M, Allore HG. Design and analysis of longitudinal trials of antimicrobial use at the end of life: to give or not to give? *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2019

- Jan [cited 2021 Mar 30];10:204209861882021. Available from: [/pmc/articles/PMC6378640/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/378640/)
98. Garfinkel D, Ilin N, Waller A, Torkan-Zilberstein A, Zilberstein N, Gueta I. Inappropriate medication use and polypharmacy in end-stage cancer patients: Isn't it the family doctor's role to de-prescribe much earlier? *Int J Clin Pract* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Mar 30];72(4):e13061. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ijcp.13061>
 99. Thompson AJ, Silveira MJ, Vitale CA, Malani PN. Antimicrobial Use at the End of Life Among Hospitalized Patients With Advanced Cancer. *Am J Hosp Palliat Med*. 2012 Dec;29(8):599–603.
 100. Loeb M, Bentley DW, Bradley S, Crossley K, Garibaldi R, Gantz N, et al. Development of Minimum Criteria for the Initiation of Antibiotics in Residents of Long-Term-Care Facilities: Results of a Consensus Conference. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2001 Feb [cited 2021 Mar 30];22(02):120–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11232875/>
 101. Chih AH, Lee LT, Cheng SY, Yao CA, Hu WY, Chen CY, et al. Is it appropriate to withdraw antibiotics in terminal patients with cancer with infection? *J Palliat Med* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2021 Mar 30];16(11):1417–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24215250/>
 102. Rosenberg JH, Albrecht JS, Fromme EK, Noble BN, McGregor JC, Comer AC, et al. Antimicrobial Use for symptom management in patients receiving hospice and palliative care: A systematic review [Internet]. Vol. 16, *Journal of Palliative Medicine*. *J Palliat Med*; 2013 [cited 2021 Mar 30]. p. 1568–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24151960/>
 103. Givens JL, Jones RN, Shaffer ML, Kiely DK, Mitchell SL. Survival and comfort after treatment of pneumonia in advanced dementia. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 Jul 12 [cited 2021 Mar 30];170(13):1102–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20625013/>
 104. Vaughan L, Duckett AA, Adler M, Cain J. Ethical and Clinical Considerations in Treating Infections at the End of Life. *J Hosp Palliat Nurs* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Mar 30];21(2):110–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30829931/>

12 steps to mitigate the incidence of carbapenemases

Antimicrobial resistance is a serious global health problem. It is even more critical in hospitals due to the emergence of multi-drug resistant Gram negative bacteria, associated with high mortality. The treatment options in these cases are scarce, generally high cost. The high density of antibiotic consumption and cross-transmission in this environment amplifies this problem.

There is more evidence of the impact of Infection Control measures than of Antimicrobial Committee interventions to mitigate it. Furthermore, few countries have solid Infection Control programs to deal with this problem.

This review proposes a series of 12 steps to adopt to mitigate the prevalence of antimicrobial resistance and reduce the incidence of carbapenemases in health institutions. These recommendations should be interpreted as a "Bundle" or package of measures, in which all are important. Those that involve the prevention of infections and / or colonizations and their dissemination are the ones with the greatest impact demonstrated so far. It is essential that antimicrobial use optimization programs have the empowerment of the leadership of the institutions where they are carried out, as well as that they are constituted by an efficient multidisciplinary team, solidly trained, with objective goals and metrics and periodic audits. It is also recommended that recommendations be included for treatments in patients in end-of-life care.

Key words: antimicrobial resistance, stewardship, carbapenemases, hospital infection control



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>