

ANTIBIOTICOS NO CARBAPENEMICOS PARA EL MANEJO DE INFECCIONES
POR GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE
ESPECTRO EXTENDIDO EN POBLACION ADULTA NO VIH.

Revisión Narrativa con Rigor Metodológico

DIANA KARINA AGREDO



UNIVERSIDAD DEL CAUCA
POPAYÁN
2014

ANTIBIOTICOS NO CARBAPENEMICOS PARA EL MANEJO DE INFECCIONES
POR GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE
ESPECTRO EXTENDIDO EN POBLACION ADULTA NO VIH.

Revisión Narrativa con Rigor Metodológico

DIANA KARINA AGREDO

Director
HERNANDO VARGAS
MSc en epidemiología, Especialista en Medicina Interna y Endocrinología



UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTA DE MEDICINA
POPAYÁN
2014

TABLA DE CONTENIDO

	PÁG.
EFICACIA DE LOS ANTIBIOTICOS NO CARBAPENEMICOS EN EL MANEJO DE INFECCIONES POR GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO.....	6
1. ANTECEDENTES.....	11
1.1 Descripción de la intervención.....	16
1.2 ¿Cómo puede funcionar la intervención?.....	18
1.3 ¿Por qué es importante hacer esta revisión narrativa?.....	19
2. OBJETIVOS.....	21
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	21
2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	21
3. METODOLOGIA.....	22
3.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	22
3.1.1 Tipo de estudios.....	22
3.1.2 Tipo de participantes.....	22
3.1.3 Tipo de intervención.....	22
3.1.4 Variables.....	23
3.1.4.1 Respuesta clínica.....	23
3.1.4.2 Erradicacion microbiológica.....	23
3.1.4.3 Falla terapéutica.....	23
3.1.4.4 Efecto inóculo.....	23

3.1.5 Tipo de estudios excluidos.....	23
3.1.6 Tipo de medida de desenlace.....	23
3.1.7 Desenlace relevante.....	24
3.1.8 Desenlace secundario.....	24
3.2 ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA PARA IDENTIFICAR LOS ESTUDIOS.....	24
3.2.1 TERMINOS MeSH.....	24
4. RECOLECCION Y ANALISIS DE DATOS.....	25
4.1 SELECCION DE LOS ESTUDIOS.....	25
4.2 EVALUACION DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.....	25
4.3 ESTUDIOS INCLUIDOS.....	26
4.3.1 VALORACION DEL RIESGO DE SESGO.....	27
4.4 EXTRACCION Y ANALISIS DE DATOS.....	28
4.5 ANALISIS DE DATOS.....	28
5. RESULTADOS.....	28
5.1 RESULTADOS INDIVIDUALES.....	29
5.2 RESULTADOS GLOBALES.....	29
5.2.1 Evaluación de la mortalidad y/o supervivencia de las terapias antimicrobianas no carbapenémicas.....	29
5.2.2 Evaluación de la respuesta clínica y/o microbiológica y falla terapéutica en los diferentes grupos antibióticos no carbapenémicos.....	31
5.2.3 Evaluación del efecto inoculo de los antimicrobianos.....	34
5.2.4 Evaluación de posibles indicaciones clínicas.....	35

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	35
7. CONCLUSIONES.....	41
8. BIBLIOGRAFIA.....	42

LISTAS DE ANEXOS

	PÁG.
ANEXO 1. Flujograma de búsqueda.....	50
ANEXO 2. Valoración de riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	51
ANEXO 3. Resumen Análisis de riesgo de sesgo.....	53
ANEXO 4. Características de los estudios incluidos.....	54
ANEXO 5. Resumen de los estudios incluidos.....	69
ANEXO 6. Resultados individuales.....	72
ANEXO 7. Estudios que evaluaron mortalidad.....	83
ANEXO 8. Artículo para publicación: Eficacia de los antibióticos no-carbapenémicos en el manejo de infecciones por gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido.....	85

EFICACIA DE LOS ANTIBIOTICOS NO CARBAPENEMICOS EN EL MANEJO DE INFECCIONES POR GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO.

Agredo Diana Karina,¹ Vargas Hernando²

Resumen

Antecedentes: Las infecciones por gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son causa de mayor mortalidad y estancia hospitalaria, y una limitante al momento de elegir una terapia antimicrobiana, la cual se reduce al uso de carbapenémicos, mientras el papel de otros antibióticos permanece incierto. El objetivo fue evaluar la eficacia de los antibióticos no carbapenémicos en este grupo de infecciones.

Metodología: Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y Cochrane Library, incluyendo Meta-análisis, Ensayos Clínicos Controlados, Estudios de Cohorte y Observacionales así como artículos de referencia, en idioma inglés, publicados desde el año 1980 hasta marzo de 2013, cuyo objetivo primario evaluara la respuesta clínica de los antibióticos no carbapenémicos en infecciones por gram negativos productores de BLEE.

Resultados: Diez estudios fueron incluidos, con un total de 465 casos. Cuatro de 10 estudios evaluaron mortalidad, tres de ellos reportaron mayor mortalidad con un régimen antibiótico diferente a un carbapenémico. En respuesta clínica, cinco estudios evaluaron a las cefalosporinas de espectro extendido, uno de ellos encontró mayor asociación con mortalidad, 4 no encontraron diferencias significativas frente a otros regímenes. Las quinolonas se evaluaron en 4 estudios, en 2 los carbapenémicos fueron superiores y en los otros 2, no hubo diferencias significativas en respuesta clínica. Un estudio asocio las quinolonas y cefalosporinas con mayor mortalidad. La combinación betalactámico/inhibidor de betalactamasas (BLIBL) fue evaluada en 5 estudios, en 3 no encontraron diferencias en la tasa de éxito clínico.

Conclusiones: En mortalidad los carbapenems mostraron superioridad frente a otros regímenes antimicrobianos con diferencias estadísticas significativas. Las tasas de éxito clínico con las terapias no carbapenémicos es variable, la combinación BLIBL, en la mayoría de los estudios no mostró mayor tasa de falla terapéutica. Se requieren estudios de poder estadístico para conocer el verdadero impacto de estas terapias antibióticas.

¹ Residente Tercer Año de Medicina Interna, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

² Especialista en Medicina Interna, Endocrinología, MSc en epidemiología, Profesor asistente Departamento Medicina Interna Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. Correspondencia: dianak84@gmail.com

EFFECTIVENESS OF NON CARBAPENEMS ANTIBIOTICS FOR MANAGEMENT OF GRAM NEGATIVE INFECTIONS PRODUCERS EXTENDED SPECTRO LACTAMASES.

Agredo Diana Karina³, Vargas Hernando⁴

Abstract

Background: gram-negative infections producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) are the cause of increased mortality and hospital stay, and a limiting factor when choosing antimicrobial therapy, reducing the use of carbapenems, while the role of other antibiotics remains uncertain. The objective was to evaluate the efficacy of non-carbapenems antibiotics in this group of infections.

Methods: A search was performed in the databases PubMed and Cochrane Library, including Meta-analysis, Controlled Trials, Observational Studies and Cohort Studies and reference articles, in English, published from 1980 to December 2013 whose primary objective assess the clinical response of non- carbapenems antibiotics in gram-negative infections ESBL producers.

Results: Eleven studies were included, with a total of 643 cases. Five of 11 studies evaluated mortality, four reported increased mortality with a different antibiotic regimen to a carbapenems. In clinical response, five studies evaluated the extended-spectrum cephalosporin, one of them found greater association with mortality, 4 found no significant differences compared to other schemes. Quinolones were evaluated in 4 studies, 2 of which were higher than carbapenems and quinolones in the other 2, there were no significant differences in clinical response. A study quinolones and cephalosporin associated with increased mortality. The lactam / beta-lactamase inhibitor combination was evaluated in five studies, three found no difference in the rate of clinical success.

Conclusions: Mortality and clinical response, carbapenems showed superiority over other antimicrobial regimens not statistically different. The clinical success rates with other therapies was highly variable, cefepime showed a tendency to increased treatment failure, although the results are variable. Studies with greater statistical power are needed to know the true impact of these antibiotic therapies.

³ Physician. Third Year Internal Medicine Resident. University of Cauca.

⁴ Internal Medicine Specialist. Fellowship of Endocrinology. Magister on Epidemiology. Professor. University of Cauca. Contact Info: dianak84@gmail.com

1. ANTECEDENTES

Las infecciones intrahospitalarias ocupan la sexta causa de muerte según reportes de Estados Unidos y Europa, generando grandes costos al sistema de salud, estimados en 5 a 10 billones de dólares anuales, un tercio de estas infecciones pueden ser prevenibles. Las infecciones intrahospitalarias se asocian más comúnmente a procedimientos quirúrgicos y dispositivos médicos invasivos, siendo las infecciones de vías respiratorias bajas y del torrente sanguíneo las más letales, las infecciones urinarias aunque no tiene una evolución tan agresiva suelen ser las más frecuentes. Según la US National Healthcare Safety Network (NHSN) las bacterias Gram negativas son responsables de más del 30% de estas infecciones intrahospitalarias, predominando los casos de neumonía asociada al ventilador (47%) y las infecciones de vías urinarias (45%). En las unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) las bacterias gram negativas son causa del 70% de estas infecciones, con datos mundiales similares.^{5,6}

Según la base de datos mundial de vigilancia: Estudio de Vigilancia y Evaluación de Tigeciclina (TEST, 2007), el crecimiento de estas infecciones ha sido constante y se ha esparcido ampliamente; las tasas de aislamientos de BLEE en *Klebsiellapneumoniae*, alcanzaron cifras de hasta el 44% para América Latina, del 22% para Asia y del 13 y 7,5% para Europa y Norteamérica, respectivamente.⁷ Datos de estudios en Colombia reportan altas tasas de aislamiento de BLEE, con frecuencias de resistencia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) del 31% para el caso de *Klebsiella pneumoniae*⁸. Sumado a una prevalencia creciente, esta infección también se asocia a mayores tasas de morbilidad y mortalidad^{9,10} y a un reducido grupo terapéutico disponible para enfrentarlas.^{11,12,13}

⁵ Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. The New England journal of medicine. 2010;362(19):1804-13. Epub 2010/05/14.

⁶ Dhillon RH, Clark J. ESBLs: A Clear and Present Danger? Critical care research and practice. 2012;2012:625170. Epub 2011/07/19.

⁷ Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2007;60(5):1018-29. Epub 2007/09/15.

⁸ DF B. Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia: años 2006, 2007 y 2008. Biomédica. 2010;30:371-81.

⁹ Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. The New England journal of medicine. 2010;362(19):1804-13. Epub 2010/05/14.

¹⁰ Dhillon RH, Clark J. ESBLs: A Clear and Present Danger? Critical care research and practice. 2012;2012:625170. Epub 2011/07/19.

¹¹ Ibíd.

Las bacterias gram negativas, especialmente la familia de las enterobacterias son el grupo más comúnmente implicado en las infecciones intrahospitalarias, desafortunadamente en este grupo se ubican muchas de las bacterias multidrogoresistentes, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas (KPC), con reportes que indican un incremento en su aislamiento a nivel mundial.^{14,15}

La resistencia a los antibióticos es mayor entre bacterias gram positivas y negativas, siendo responsables de hasta el 25% o más de las infecciones según datos de Estados Unidos, con bacterias como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* que muestra un comportamiento de resistencia en ascenso. El grupo de bacterias responsables de la mayoría de infecciones asociadas a resistencia antibiótica son el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA); *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina y vancomicina resistente (VISA, VRSA); *Enterococcus spp.* Vancomicina resistente (VRE); *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP); *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*) resistente a cefalosporinas de tercera generación (BLEE); *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*) resistente a carbapenems (KPC) y Bacterias gram negativas no fermentadoras (*Pseudomonas aeruginosa*) resistente a carbapenems (KPC), siendo claro el papel de los gram negativos en el ámbito de la resistencia.¹⁶

La *E. coli* se ha considerado la bacteria gram negativa más frecuentemente responsable de las infecciones en humanos, cuyo comportamiento en relación a sensibilidad antibiótica es la presencia de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, al mismo tiempo la *Klebsiella pneumoniae* no muestra signos de disminución de resistencia a este mismo grupo de cefalosporinas, datos que

¹² Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18

¹³ HW B, GH T, JS B, JE E, D G, LB R, et al. - Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of. D - 9203213. (- 1537-6591 (Electronic)):T - ppublish.

¹⁴ Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(5):1018-29. Epub 2007/09/15.

¹⁵ Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Critical care clinics*. 2011;27(1):163-205. Epub 2010/12/15.

¹⁶ Ibid.

posicionan este tipo de resistencia (BLEE) como uno de los más frecuentes y relevantes.^{17,18}

La importancia de la resistencia antimicrobiana se entiende al conocer las bases de la misma, la cual se basa en las características estructurales propias de cada grupo bacteriano, así como en el mecanismo de acción de los diferentes antimicrobianos. Las bacterias gram negativas se caracterizan por tener una doble pared celular, una interna y delgada de peptidoglicanos y una externa más gruesa, de la cual carecen los gram positivos, entre las dos membranas se ubican las enzimas conocidas como Beta-lactamasas, cuya característica es la capacidad de hidrolisis de los anillos Betalactámicos, estructura básica de los antibióticos que llevan este nombre (Betalactámicos) y así, la diferencia estructural mayor que separa los gram positivos de los gram negativos determina los patrones de sensibilidad de las bacterias a los antibióticos, porque la cobertura externa (membrana celular externa) limita el acceso a algunos antibióticos haciendo a algunas bacterias intrínsecamente resistentes a ciertos fármacos y susceptibles a un grupo limitado de antimicrobianos.^{19,20,21}

Las betalactamasas son solo uno de los mecanismos de resistencia antibiótica, codificados cromosómicamente y universalmente presentes en algunas especies, su transmisión también puede estar mediada por plásmidos, condición que le ha permitido una fácil expansión entre especies e incluso superar esta barrera, al tiempo que pueden generar resistencia en gérmenes nunca expuestos. Los genes que codifican las BLEE pueden ser transportados en plásmidos y llevar consigo genes de resistencia a otros antibióticos, como se ha documentado en el caso de

¹⁷ Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(5):1018-29. Epub 2007/09/15.

¹⁸ Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(5):682-90.

¹⁹ Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(5):1018-29. Epub 2007/09/15.

²⁰ Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18.

²¹ Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Critical care clinics*. 2011;27(1):163-205. Epub 2010/12/15.

aminoglucosidos, sulfas, tetraciclinas, trimetropin y cloranfenicol, es por eso que la resistencia en las bacterias BLEE suele ser más amplia de lo que en un principio se creía.^{22,23} La resistencia antimicrobiana en los Gram Negativos, aunque no es exclusivamente por producción de Beta-Lactamasas, estas si ocupan un papel preponderante en la evolución de estos microorganismos. Haciendo un repaso rápido en el tiempo antes de ubicarse en las bacterias productoras de enzimas tipo BLEE, es de recordar que la primera presentación de esta clase de resistencia apareció con las betalactamasas de amplio espectro (BLAE) en los años 60s y 70s, enzimas cuya capacidad de hidrolisis se extiende a penicilinas, aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas y cefalosporinas de espectro reducido. La respuesta de la medicina a este tipo de resistencia microbiana fue el desarrollo de antibióticos con cobertura frente a las BLAE, donde se ubican las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, de igual forma que los monobactams y carbapenémicos. La evolución de las bacterias sin embargo no se detuvo, de forma que a la fecha de 1980 estos microorganismos desarrollan mutaciones específicas que dieron origen a las Beta-Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE), tipo de resistencia que ocupa nuestro interés actual.^{24,25,26}

Las Beta-Lactamasas de Espectro Extendido son enzimas capaces de hidrolizar al mismo grupo que las BLAE y adicionalmente son resistentes a cefalosporinas de tercera generación y monobactams pero inhibidas por ácido clavulínico. Representan el primer ejemplo en el cual la resistencia a Betalactámicos esta mediada por betalactamasas resultado de cambios en el sustrato de la enzima. (3,5). El número de BLEE caracterizadas en la actualidad excede las 200, sin

²² Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(5):1018-29. Epub 2007/09/15.

²³ Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18.

²⁴ Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(5):1018-29. Epub 2007/09/15.

²⁵ HW B, GH T, JS B, JE E, D G, LB R, et al. - Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of. D - 9203213. (- 1537-6591 (Electronic)):T - ppublish

²⁶ Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(5):682-90.

embargo las más conocidas, principalmente en el grupo de *enterobacterias* como la *Klebsiella spp.* Son los tipos de BLEE SHV y TEM y la *E. coli* el CTX-M.^{27,28,29,30}

La capacidad de estas enzimas de hidrolizar otros antimicrobianos como las quinolonas, aminoglucosidos, inhibidores de betalactamasas y cefalosporinas de cuarta generación aun es discutido así como la efectividad de estos agentes en este grupo de infecciones, más claridad se tiene en el uso de los carbapenémicos en relación a su eficacia y seguridad en infecciones por BLEE, sin embargo la pregunta es, si se justifica utilizar este último recurso en todo tipo de infección por BLEE, aun cuando se conoce la existencia de gérmenes multidrogoresistentes (incluyen resistencia a los carbapenémicos) cuyo desarrollo resulta de la exposición y uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro como los carbapenémicos.³¹ Aun cuando existe tratamiento frente a las bacterias productoras de BLEE, la evolución de la resistencia no se ha detenido, recientemente en la década de los 90s se descubrieron las carbapenemasas, un tipo de enzima que es capaz de hidrolizar los carbapenémicos, una estocada casi mortal a la terapia antimicrobiana, puesto que son estos fármacos una de las armas más potentes cuando de manejar infecciones severas se trata.

Las bacterias drogo-resistentes y multidrogo-resistentes ha emergido como un problema tanto del ámbito intra como extrahospitalario, generando impacto en la práctica clínica, desde cambios en el diagnostico como en el tratamiento de aquellas infecciones ocasionadas por estos grupos de patógenos. En el grupo de bacterias drogo-resistentes se encuentran los gram negativos productores de BLEE (grupo no despreciable como agente etiológico de múltiples infecciones) con

²⁷ Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2007;60(5):1018-29. Epub 2007/09/15

²⁸ Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18.

²⁹ Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. Critical care clinics. 2011;27(1):163-205. Epub 2010/12/15.

³⁰ Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients. Clinical Infectious Diseases. 2009;49(5):682-90

³¹ Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2007;60(5):1018-29. Epub 2007/09/15.

su comportamiento expansivo.^{32,33} Los factores de riesgo comúnmente descritos para la adquisición de bacterias drogo-resistentes según las Guías ATS e IDSA son la terapia antimicrobiana en los 90 días previos, estancia hospitalaria mayor a 5 días, alta tasa de resistencia antimicrobiana en la comunidad u hospital así como la inmunosupresión.³⁴

La producción de BLEE es un mecanismo de resistencia antimicrobiana que no es exclusivo de un solo tipo de microorganismo, pero son las enterobacterias *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae* sus principales exponentes. Cobra importancia por características como su tipo de transmisión, el cual al ser a través de plásmidos, sobrepasa la barrera de las especies, siendo capaz de ir desde una bacteria expuesta hasta una que nunca ha estado en contacto con un antimicrobiano.

1.1 Descripción de la intervención

Los carbapenémicos son antibióticos de amplio espectro, se consideran hasta el momento como la mejor opción para el tratamiento de infecciones ocasionadas por BLEE.^{35,36} Esta recomendación está basada principalmente en los resultados de estudios de sensibilidad in vitro y en animales.^{37,38} y, aunque los datos de la

³² Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(5):1018-29. Epub 2007/09/15.

³³ HW B, GH T, JS B, JE E, D G, LB R, et al. - Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of. D - 9203213. (- 1537-6591 (Electronic)):T - ppublish.

³⁴ *Ibíd.*

³⁵ Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Critical care clinics*. 2011;27(1):163-205. Epub 2010/12/15.

³⁶ Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2000;6(9):460-3. Epub 2001/02/13.

³⁷ Drago L, De Vecchi E, Mombelli B, Nicola L, Valli M, Gismondo MR. Activity of levofloxacin and ciprofloxacin against urinary pathogens. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2001;48(1):37-45. Epub 2001/06/22.

³⁸ Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000;45(2):183-9. Epub 2000/02/08.

literatura muestran mejores resultados con este grupo antimicrobiano, el impacto sobre la mortalidad aún es controversial.^{39,40}

Las bacterias productoras de BLEE son capaces de adquirir resistencia a antimicrobianos diferentes a las penicilinas de amplio espectro como son las quinolonas, las tetraciclinas, los inhibidores de betalactamasas, el trimetopim/sulfametoxazol y los aminoglucósidos, aunque en los estudios *in vitro* suelen mostrar sensibilidad.^{41,42,43} La utilidad de los antibióticos no carbapenémicos es incierta y su uso en la práctica clínica continúa siendo un interrogante, algunos clínicos no lo recomiendan y otros consideran que podría ser posible si se tienen en cuenta variables diferentes a la sensibilidad *in vitro*, como la severidad y causa de las infecciones, las comorbilidades del individuo y por su puesto el criterio médico.^{44,45}

Dentro de los no carbapenémicos se encuentra piperacilina/tazobactam que parece tener un rol en el tratamiento según reporte de estudios de sensibilidad como el SENTRY, donde se reportó tasas de sensibilidad *in vitro* mayores del 90% al igual que para otros antimicrobianos como el cefepime, imipenem, meropenem, aminoglucosidos y fluoroquinolonas, sin embargo los datos se soportan es estudios de test de sensibilidad *in vitro* y no en seguimiento o respuesta clínica, donde los resultados no parecen ser iguales, a la fecha no hay estudios

³⁹ Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1985;28(2):302-7. Epub 1985/08/01.

⁴⁰ Hoban DJ, Biedebach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2003;45(4):279-85. Epub 2003/05/06.

⁴¹ Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Critical care clinics*. 2011;27(1):163-205. Epub 2010/12/15

⁴² R I. Extended Spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a tertiary care hospital in Madrid: Epidemiology, risk factor and antimicrobial susceptibility patterns. *Emerg Health Threats J* 2012;5:11589.

⁴³ Hand APaK. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(suppl 3):25 - 33.

⁴⁴ Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Critical care clinics*. 2011;27(1):163-205. Epub 2010/12/15.

⁴⁵ Rawat D. Extended-spectrum B-lactamase in Gram Negative Bacteria. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(3).

prospectivos aleatorizados que evalúen la eficacia de este fármaco en pacientes con infecciones por BLEE.^{46,47}

1.2 ¿Cómo puede funcionar la intervención?

Las infecciones nosocomiales ocasionadas por gram negativos productores de BLEE complican la terapia al mismo tiempo que limitan las opciones terapéuticas. En la actualidad los estudios existentes que evalúan la significancia clínica de las infecciones por microorganismos BLEE y las terapias antibióticas son de bajo poder estadístico, algunos estudios como el del Wong-Beringer⁴⁸ sugieren que el uso de cefalosporinas produce un impacto clínico principalmente con el uso de ceftazidime más que con los otros antibióticos de su clase. Otros autores como Cao-Bin⁴⁹ y Cheol-In⁵⁰ que evalúan también cefalosporinas de espectro extendido, no encuentran diferencias en la respuesta clínica frente a otros regímenes utilizados. Dentro de las cefalosporinas de una generación superior se encuentra el Cefepime, cuyo papel en este grupo de infecciones parece ser valioso por sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que parecen hacerlo más resistente a la hidrólisis por las bacterias, sin embargo muchos de estos datos están basados en hallazgos de laboratorio más que en la práctica clínica^{51,52,53,54}

⁴⁶ HW B, GH T, JS B, JE E, D G, LB R, et al. - Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of. D - 9203213. (- 1537-6591 (Electronic)):T - ppublish

⁴⁷ Jacoby G, Han P, Tran J. Comparative in vitro activities of carbapenem L-749,345 and other antimicrobials against multiresistant gram-negative clinical pathogens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1997;41(8):1830-1. Epub 1997/08/01.

⁴⁸ Wong-Beringer A, Hindler, Janet, Loeloff, Michael, Queenan, Anne Marie Lee, Nancy Pegues, David A. Quinn, John P. Bush, Karen. Molecular Correlation for the Treatment Outcomes in Bloodstream Infections Caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with Reduced Susceptibility to Ceftazidime. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(2):135-46.

⁴⁹ Cao Bin WH, Zhu Renyuan, Ning Yongzhong, Xie Xiuli, Xu Yingchun, Zhu Yuanjue, Chen Minjun. Outcomes of Cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M type Extended Spectrum B-Lactamase producing *Escherichia coli* *Diagnostic microbiology and infectious disease*. in2006;56(4):351-7.

⁵⁰ Cheol-In Kang S-HK, Wan Beom Park, Ki-Deok Lee, Hong-Bin Kim, Eui-Chong Kim, Myoung-Don Oh, and Kang-Won Choe. Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004:3442-7.

⁵¹ HW B, GH T, JS B, JE E, D G, LB R, et al. - Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of. D - 9203213. (- 1537-6591 (Electronic)):T - ppublish.

⁵² Jacoby G, Han P, Tran J. Comparative in vitro activities of carbapenem L-749,345 and other antimicrobials against multiresistant gram-negative clinical pathogens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1997;41(8):1830-1. Epub 1997/08/01.

El estudio de Zanetti⁵⁵ no encontró diferencias en la respuesta clínica al comparar cefepime con Imipenem, describiendo mejoría clínica en el 69 y 10% respectivamente, sin diferencias estadísticas. Sin embargo otros estudios que valoran el efecto inoculo de este fármaco, encuentran asociación entre el tamaño del inoculo bacteriano y el aumento de la CIM, evento que no ocurre o es mínimo con los carbapenems y los Betalactámicos/ inhibidores de betalactamasas.⁵⁶ Este último grupo también se ha planteado como una opción terapéutica, ejemplo, la Piperacilina/Tazobactam, en un estudio pequeño en población neonatal con infección nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* se comparó con Imipenem obteniendo igual tiempo de estancia hospitalaria, muchos de estos hallazgos sin embargo deben manejarse e interpretarse con precaución, puesto que están basados en pequeños estudios.⁵⁷

1.3 ¿Por qué es importante hacer esta revisión narrativa?

La importancia de establecer el papel real de los antibióticos no betalactámicos se debe al uso cada vez más extendido de antibióticos de amplio espectro, con el subsecuente riesgo de generar resistencia a los mismos, favoreciendo el desarrollo y la expansión de cepas productoras de carbapenemasas.⁵⁸

⁵³ Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1985;28(2):302-7. Epub 1985/08/01.

⁵⁴ R I. Extended Spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a tertiary care hospital in Madrid: Epidemiology, risk factor and antimicrobial susceptibility patterns. *Emerg Health Threats J* 2012;5:11589.

⁵⁵ Zanetti GB, F. Greub, G. Garbino, J. Kinge, T. Lew, D. Romand, J. A. Bille, J. Aymon, D. Stratchounski, L. Krawczyk, L. Rubinstein, E. Schaller, M. D. Chiolerio, R. Glauser, M. P. Cometta, A. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(11):3442-7. Epub 2003/10/25.

⁵⁶ Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1985;28(2):302-7. Epub 1985/08/01.

⁵⁷ Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2003;45(4):279-85. Epub 2003/05/06.

⁵⁸ D. F. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Médecine et maladies infectieuses*. 2012;43:62-6

La escasez de datos que provienen de estudios con diseños con poder estadístico que evalúan no sólo hallazgos de laboratorio, sino respuesta clínica, hace que se cuente con evidencia poco contundente sobre la utilidad de los antibióticos no carbapenémicos en el tratamiento de infecciones por BLEE, por lo cual se planteó esta revisión narrativa, cuyo objetivo fue determinar mediante una búsqueda sistemática en la literatura, el impacto de las diferentes terapias antibióticas no carbapenémicas en el tratamiento de diversas entidades clínicas, tanto adquiridas a nivel hospitalario como en la comunidad, determinando la respuesta clínica y la mortalidad

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia de la terapia antibiótica no-carbapenémica en infecciones por Gram Negativos productores de BLEE.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la respuesta a la infección en términos de erradicación microbiológica y/o respuesta clínica.
- Evaluar mortalidad y/o supervivencia con el uso de las terapias antimicrobianas no carbapenémicas empleadas en el manejo de las diferentes infecciones nosocomiales intervenidas.
- Determinar la existencia de efecto inóculo en el grupo de antibióticos no carbapenémicos evaluados.
- Establecer las indicaciones clínicas del TMP/SMZ, aminoglicosidos, fluoroquinolonas, inhibidores de betalactamasas y cefalosporinas de cuarta generación en infecciones nosocomiales por gram negativos productores de BLEE.

3. METODOLOGIA

3.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

3.1.1 Tipo de estudios: Se incluyeron Meta-análisis, Revisiones Sistemáticas, Ensayos Clínicos Controlados, Estudios de Cohorte, Casos y Controles, estudios observacionales y artículos de referencia que incluyan uno o varios de los términos MeSH descritos, en idioma inglés, en el periodo comprendido entre 1980 hasta el año 2012

3.1.2 Tipo de participantes: la población evaluada en los estudios incluidos fue adulta entendida como mayor de 15 años, VIH negativa que cursará con infección por un gram negativo productor de betalactamasas de espectro extendido.

* Se aclara que según los términos MeSH una persona es considerada adulta cuando ha completado su crecimiento o madurez. Los adultos se ubican entre los 19 y 44 años de edad. Termino MeSH introducido en 1966. Sin embargo se decidió incluir población con una edad igual o mayor a 15 años, edad utilizada en los servicios de urgencias para clasificar la atención pediátrica y adulta.

3.1.3 Tipo de intervención: se incluyeron estudios cuyo objetivo primario fuera evaluar la respuesta clínica o clínica y microbiológica de los antibióticos no carbapenémicos ((TMP/SMX, Quinolonas, Aminoglucosidos, Cefepime e inhibidores de betalactamasas como ácido clavulínico y tazobactam) en infecciones nosocomiales por gram negativos productores de BLEE, clasificando o no la infecciones por sistema afectado, al igual que la valoración de mortalidad y/o supervivencia en los diferentes regímenes antibióticos empleados y la presencia o no de efecto inóculo, se tuvo en cuenta además, los estudios comparativos de terapia no carbapenémica versus carbapenémica. Se aclara que la ausencia de datos respecto a mortalidad y/o supervivencia así como la valoración o no del efecto inóculo de los antimicrobianos evaluados y la inclusión de poblaciones con infección adquirida en la comunidad no fue causa de exclusión de los estudios, si lo fue el hecho de valorar únicamente respuestas in vitro o incluir solo poblaciones con infección de la comunidad.

3.1.4 Variables:

3.1.4.1 Respuesta clínica: definida en los estudios como “respuesta completa” cuando existía resolución de la fiebre, leucocitosis así como de los signos y síntomas de infección o “respuesta parcial” cuando la mejoría no se presentaba en todos los signos y síntomas.

3.1.4.2 Erradicación microbiológica: segundo cultivo posterior a la intervención farmacológica negativo.

3.1.4.3 Falla terapéutica: ausencia de resolución o empeoramiento de los signos y síntomas de infección.

3.1.4.4 Efecto inóculo: incremento de la CIM al aumentar el tamaño del inóculo bacteriano causante de la infección.

3.1.5 Tipo de estudios excluidos: se excluyeron estudios en población menor de 15 años, estudios que evaluaran sensibilidad *in vitro* sin tener en cuenta la respuesta clínica, no se excluyeron los estudios si no evaluaban el efecto inóculo ni mortalidad.

3.1.6 Tipo de medida de desenlace: los resultados de interés constituyeron la eficacia terapéutica de los diferentes antimicrobianos no carbapenémicos evaluados, en términos de resolución de la infección tanto microbiológica como clínica, especificando o no sitio de infección, mortalidad y/o supervivencia según grupo de antibiótico empleado, se tuvo en cuenta además la presencia de diferencias estadísticamente significativas de respuesta clínica y erradicación microbiológica entre los grupos carbapenémicos y no carbapenémicos, al igual que entre antibióticos no carbapenémicos evaluados. La ausencia de datos referente a mortalidad o supervivencia, al igual que la presencia o no de efecto inóculo en los antimicrobianos estudiados no fue causa de inclusión ni de exclusión de los estudios.

3.1.7 Desenlace relevante:

- Mortalidad y/o supervivencias en los diferentes grupos de antimicrobianos evaluados.
- Respuesta clínica y microbiológica de las infecciones por gram negativos BLEE frente a los diferentes regímenes antibióticos no carbapenémicos utilizados.

3.1.7 Desenlace secundario:

- Sitio de infección donde un antimicrobiano sea más efectivo que otros de su clase
- Presencia o no de efecto inóculo de los antimicrobianos evaluados

3.2 ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA PARA IDENTIFICAR LOS ESTUDIOS

Búsqueda utilizando los términos MeSH que se describen a continuación

3.2.1 TERMINOS MeSH

- Extended Spectrum Beta-lactamase infection or ESBL infection
- Gram negative bacteria
- Antibiotics
- Clinical Outcomes

Se empleó el nexos AND requerido

Los términos MeSH referidos se utilizaron en la búsqueda en las bases de datos PubMed, Y Cochrane Library, incluyendo estudios tipo Meta-análisis y Revisiones Sistemáticas, Ensayos Clínicos Controlados, Estudios de Cohorte, Casos y Controles, estudios observacionales y artículos en la lista de referencia, en idioma inglés, publicados desde el año 1980 hasta marzo de 2013. La población incluida fue Adulta no VIH.

4. RECOLECCION Y ANALISIS DE DATOS

4.1 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Para la identificación de los estudios potencialmente elegibles se utilizaron los títulos y resúmenes disponibles al momento de la búsqueda, en la selección posterior se aplicaron los criterios de inclusión definidos previamente.

La búsqueda con los límites descritos previamente, arrojó un total de 56 estudios potencialmente elegibles en las bases de datos de PubMed y 7 estudios en la base de datos de The Cochrane Library. Se excluyeron los estudios que no cumplían con los criterios de inclusión, 11 estudios fueron seleccionados para la presente revisión, algunos de ellos se localizaron a través de la lista de referencia de otros artículos. **Anexo 1.**

4.2 EVALUACION DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

La evaluación de calidad utilizo la herramienta de la colaboración Cochrane para evaluar riesgo de sesgo con base en dominios, versión 2010, en el caso de Ensayos Clínicos Controlado.⁵⁹

La valoración de calidad de los estudios observacionales ser realizo mediante la Declaración STROBE, esta iniciativa constituye una lista de verificación que tiene como objetivo ofrecer recomendaciones para la comunicación de estudios observacionales epidemiológicos y puede ser una guía en la evaluación de estudios, sin embargo no ofrece una clasificación del riesgo de sesgo en una publicación.^{60,61}

⁵⁹ Higgins J GS, editor. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. version 5.1.02011.

⁶⁰ Gülmezoglu AM KJ, Carroli G, Hofmeyr GJ, Lumbiganon P, Mittal S, Cheng. Systematic reviews of observational epidemiological studies: new challenges in research synthesis? The WHO Reproductive Health Library. 2004;7

⁶¹ Elm Ev. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. . Journal of Clinical Epidemiology. 2008;61:344 - 9.

4.3 ESTUDIOS INCLUIDOS:

- **David L. Paterson.** Outcome of Cephalosporin Treatment for Serious Infections Due to Apparently Susceptible Organisms Producing Extended-Spectrum b-Lactamases: Implications for the Clinical Microbiology Laboratory **J. Clin. Microbiol.** 2001, 39(6):2206 [PATERSON, 2001]
- **Annie Wong-Beringer and cols.** Molecular Correlation for the Treatment Outcomes in Bloodstream Infections Caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with Reduced Susceptibility to Ceftazidime. **Clinical Infectious Diseases** 2002; 34:135–46 [WONG-BERINGER, 2002]
- **G. Zanetti and cols.** Cefepime versus Imipenem-Cilastatin for Treatment of Nosocomial Pneumonia in Intensive Care Unit Patients: A multicenter, Evaluator-Blind, Prospective, Randomized Study. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, Nov. 2003, p. 3442–3447 [ZANETTI, 2003]
- **Cheol-In Kang and Cols.** Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, Nov. 2003, p. 3442–3447 [CHEOL-IN, 2003]
- **David L. Paterson and Cols.** Antibiotic Therapy for *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Implications of production of Extended Spectrum B-Lactamases. **Clinical Infectious Diseases** 2003; 39:31–7. [PATARSON, 2003]
- **Andrea Endimiani and cols.** Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM 52 Extended Spectrum B- Lactamase: Traetment Outcome of Patients Receiving Imipenem or Ciprofloxacin. **Clinical Infectious Diseases** 2004; 38:243–51 [ENDIMINANI, 2004]
- **Cao Bin and cols.** Outcomes of Cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M type Extended Spectrum B-Lactamase producing *Escherichia coli*. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.** Dec 2006; 56, 4:351-357. [CAO-BIN, 2006]

- **Rodríguez-Baño J. y cols.** Bacteremia Due to Extended-Spectrum b-Lactamase– Producing *Escherichia coli* in the CTX-M Era: A New Clinical Challenge **Clinical Infectious Diseases** 2006; 43:1407–14 [RODRIGUEZ-BAÑO, 2006]
- **Trivedi M. and cols.** The Outcome of Treating ESBL Infections with Carbapenems vs. Non Carbapenem Antimicrobials. **Journal Associations of Physicians India (JAPI)**, 2012: 60. [TRIVEDI, 2012]
- **Kelvin K.Wand cols.** Clinical outcome of the extended-spectrum b-lactamase producing *Escherichia coli* bacteremia in an area with high endemicity. **International Journal of Infectious Diseases**. 2013: 17: e120-124. [KELVIN,2013]
- **Nan-Yao Lee, Ching-Chi Lee and cols.** Cefepime Therapy for Monomicrobial Bacteremia Caused by Cefepime-Susceptible Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*: MIC Matters. **Clinical Infectious Disease**. 2013. 56 (4): 488-95.

4.3.1 VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

La valoración del riesgo de sesgo de cada uno de los estudios clínicos enumerados previamente se presenta en el anexo 2.

Los 9 estudios observacionales donde se incluyen 2 estudios de cohorte y 7 estudios observacionales tanto prospectivos como retrospectivos fueron evaluados mediante la Declaración STROBE, no se presentan en tablas.^{62,63}

⁶² Gülmezoglu AM KJ, Carroli G, Hofmeyr GJ, Lumbiganon P, Mittal S, Cheng. Systematic reviews of observational epidemiological studies: new challenges in research synthesis? The WHO Reproductive Health Library. 2004;7

⁶³ Elm Ev. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. . Journal of Clinical Epidemiology. 2008;61:344 - 9.

4.4 EXTRACCION Y ANALISIS DE DATOS

La extracción de los datos de los estudios incluidos en esta revisión narrativa son presentados en el anexo 4. “CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS”, la cual incluye título del estudio, autor, lugar, año y revista de publicación, de igual forma los métodos, la descripción de los participantes, el tipo de intervención evaluada y los resultados o desenlaces de interés (limitándose a describir si presenta o no los objetivos planteados por la revisión, sin describir los hallazgos).

4.5 ANALISIS DE DATOS

El análisis de datos se presenta de forma descriptiva, se narran los hallazgos por estudio incluido y en grupo, teniendo en cuenta los objetivos planteados como son mortalidad (en los estudios que la evaluaron) y la respuesta clínica y/o microbiológica y falla terapéutica, para este último objetivo se realizó el análisis por grupos de antibióticos, así: cefalosporinas, Betalactámico /inhibidor de betalactamasas (BLIBL) y Quinolonas.

5. RESULTADOS

La búsqueda con los límites descritos previamente, arrojó un total de 56 estudios potencialmente elegibles en las bases de datos de PubMed y 7 estudios en la base de datos de The Cochrane Library. Se excluyeron los estudios que no cumplieran con los criterios de inclusión, 11 estudios fueron seleccionados para la presente revisión, algunos de ellos se localizaron a través de la lista de referencia de otros artículos. Anexo 1.

Se incluyeron en el análisis 11 estudios, de los cuales uno fue ensayo clínico, dos fueron estudios de cohorte y siete fueron estudios observacionales tanto prospectivos como retrospectivos. Las características de los estudios y los hallazgos de interés encontrados en cada uno de los estudios evaluados se presentan en el anexo 5.

5.1 RESULTADOS INDIVIDUALES

A continuación se presenta de forma individual los resultados más relevantes de los estudios incluidos, anexo 6.

5.2 RESULTADOS GLOBALES

Con relación a las características sociodemográficas, el estudio que mayor número de casos incluyó fue el de *Trivedi, 2012*(28) con 486 casos, seguido del estudio de *Kelvin, 2013*(29) con 204 casos, el tiempo de seguimiento en las cohortes fue de 1 mes. La edad promedio para todos los estudios estuvo entre 50 y 60 años, con una tendencia a evaluar un grupo mayor de población masculina que femenina.

5.2.1 Evaluación de la mortalidad y/o supervivencia de las terapias antimicrobianas no carbapenémicas.

Cinco de los 11 estudios incluidos reportaron mortalidad en los diferentes regímenes empleados. El único ensayo clínico encontrado que cumplía con los criterios de inclusión, si bien reportó mortalidad según el esquema antibiótico empleado, no fue realizado exclusivamente en población con infecciones por gérmenes gram negativos productores de BLEE, motivo por el cual los datos de mortalidad no se incluyeron en este análisis. Los cuatro estudios con hallazgos de mortalidad corresponden a 2 con diseño de cohorte y a 2 observacionales y 1 de casos y controles, con un total de 643 casos evaluados.

La cohorte retrospectiva evaluada por *Cheol-In, 2004*⁶⁴ con 133 pacientes, encontró que la terapia definitiva con cefalosporinas se asoció con mayor mortalidad (OR= 6.8 [IC95%] = 2,8 -16,4. P < 0,001). Adicionalmente, el uso de estos antimicrobianos se consideró factor de riesgo independiente para mortalidad a 30 días (P=0,015). Por otro lado, la mortalidad a 30 días fue menor en el grupo

⁶⁴ Cheol-In Kang S-HK, Wan Beom Park, Ki-Deok Lee, Hong-Bin Kim, Eui-Chong Kim, Myoung-Don Oh, and Kang-Won Choe. Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004:3442-7.

de carbapenems y de ciprofloxacina, comparado con los otros regímenes (cefalosporinas, aminoglucosidos, etc.), esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La cohorte estudiada por **Rodríguez-Baño, 2006**⁶⁵ con 43 casos, encontró mayor mortalidad con los regímenes antibióticos con cefalosporina o quinolona frente a aquellos que recibieron betalactámico /inhibidor de betalactamasa (BL/IBL) o carbapenémico, $P= 0,05$, con un OR ajustado (según fuente de infección y severidad) de 9,2 [IC95%] 1,2 – 70,2. $P=0,03$.

El estudio de casos y controles de **Lee Nan-Yao, 2013**⁶⁶ que evaluó 178 casos, encontró que la terapia con cefepime era un factor de riesgo independiente para mortalidad (OR: 9,9 IC95% 2,8-31. $P < 0,001$), además encontró que la tasa de mortalidad en terapia empírica adecuada con Cefepime era mayor que con los carbapenems, 47% vs 11,9% ($P= 0,02$ en mortalidad asociada a sepsis) 58% vs 17,9% ($P=0,001$ en mortalidad a 30 días) y 64% vs 39% ($P=0,07$ en mortalidad cruda) y en terapia definitiva también hubo mayor falla clínica, microbiológica y mortalidad a 30 días.

El estudio prospectivo observacional de **Paterson, 2003**⁶⁷ que evaluó 85 casos, encontró mayor mortalidad a 14 días en el grupo que no recibió un carbapenémico en los 5 primeros días de la terapia antibiótica versus los que sí lo recibieron. OR: 0,17 IC95% 0,039- 0,755. $P=0,012$. La eficacia de la monoterapia con carbapenems fue significativamente superior a las quinolonas y Betalactámicos no carbapenémicos, $P=0,019$ y 0,009 respectivamente.

⁶⁵ Rodríguez-Baño J. María D. Navarro LR, Miguel A. Muniain, Marina de Cueto, Mari´a J. Ri´os, Jose´ R. Hernandez, and Alvaro Pascual. Bacteremia Due to Extended-Spectrum b-Lactamase-Producing Escherichia coli in the CTX-M Era: A New Clinical Challenge Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006;43:1407-14.

⁶⁶ Nan-Yao Lee C-CL, Wei-Han Huang, Ko-Chung Tsui, Po-Ren Hsueh, Wen-Chien Ko. Cefepime Therapy for Monomicrobial Bacteremia Caused by Cefepime-Susceptible Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: MIC Matters. Clinical Infectious Diseases. 2013;56(4):488 - 95.

⁶⁷ David L. Paterson W-CK, Anne Von Gottberg, Sunita Mohapatra, Jose Maria Casellas, Herman Goossens, Lutfiye Mulazimoglu, Gordon Trenholme, Keith P. Klugman, Robert A. Bonomo, Louis B. Rice, Marilyn M. Wagener, Joseph G. McCormack, and Victor L. Yu Antibiotic Therapy for Klebsiella pneumoniae Bacteremia: Implications of production of Extended Spectrum B-Lactamases. Clinical Infectious Diseases 2003;39:31-7.

El estudio retrospectivo de **Kelvin, 2013** que incluyó 204 casos, a diferencia de los estudios anteriores no encontró diferencias significativas entre el régimen carbapenémico y no carbapenémico, en la mortalidad a 30 días. Anexo 7.

5.2.2 Evaluación de la respuesta clínica y/o microbiológica y falla terapéutica en los diferentes grupos antibióticos no carbapenémicos.

Régimen antimicrobiano con cefalosporinas de espectro extendido: evaluados en los 11 estudios, los aislamientos microbiológicos incluyeron *Escherichia coli* en 5 estudios y *Klebsiella pneumoniae* en 3 de ellos, el estudio de *Zanetti, 2004* no describe tipo de germen aislado.

En el estudio ambispectivo de **Paterson, 2001**⁶⁸ se presentó falla terapéutica en el 54% de los casos manejados con cefalosporinas de espectro extendido (CEE) cuando el estudio microbiológico reportaba sensibilidad *in vitro* y en el 100% de los casos que recibieron cefalosporina cuando la sensibilidad *in vitro* era intermedia. Las cefalosporinas evaluadas fueron cefotaxime, ceftriaxona, cefepime, ceftizoxime y ceftazidime. En este estudio también se encontró mejoría clínica de los pacientes al hacer cambio de la terapia a un carbapenémico (10/11 casos). El 100% de los casos evaluados correspondieron a episodios nosocomiales con predominio de foco primario pulmonar y abdominal.

En estudio de **Wong-Beringer, 2002**⁶⁹ que evaluó 36 casos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* encontró mayor respuesta clínica con los regímenes antimicrobianos que no incluían cefalosporinas (ampicilina/sulbactam, ciprofloxacina o Imipenem) tanto en el tratamiento de *E. coli* como en el de *K. pneumoniae*, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($P=0,34$ y $P=0,59$) en los dos grupos de gérmenes. En este estudio la mayoría de los casos fueron nosocomiales y pacientes críticos de UCI.

⁶⁸ Paterson DLK, W. C. Von Gottberg, A. Casellas, J. M. Mulazimoglu, L. Klugman, K. P. Bonomo, R. A. Rice, L. B. McCormack, J. G. Yu, V. L. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(6):2206-12. Epub 2001/05/29.

⁶⁹ Wong-Beringer A, Hindler, Janet, Loeloff, Michael, Queenan, Anne Marie Lee, Nancy Pegues, David A. Quinn, John P. Bush, Karen. Molecular Correlation for the Treatment Outcomes in Bloodstream Infections Caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with Reduced Susceptibility to Ceftazidime. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(2):135-46.

El ensayo clínico de **Zanetti, 2003**⁷⁰ que comparó cefepime versus imipenem-cilastatina en pacientes críticos con neumonía nosocomial, se encontró una tasa de respuesta clínica del 69% en el grupo de cefepime versus un 100% de éxito en el grupo manejado con Imipenem. No describe si la diferencia fue estadísticamente significativa. Llamativamente en el estudio de casos y controles de **Lee Nan-Yao, 2013** las tasas de falla terapéutica clínica, erradicación microbiológica y mortalidad a 30 días fueron mayores comparativamente con los carbapenems, hallazgos estadísticamente significativos.

En el estudio de **Cheol-In, 2004** la tasa de falla terapéutica con el régimen antibiótico que incluía cefalosporinas (cefotaxime, ceftriaxona, ceftizoxime o ceftazidime) fue del 45% versus el 26% en el régimen que no recibía cefalosporina (carbapenems, ciprofloxacina o aminoglucósidos), con una P=0,09. El grupo de pacientes críticos fue del 8% y la fuente primaria de infección fue principalmente pancreático-biliar y por neumonía. Sin embargo, este estudio en el análisis de mortalidad encontró diferencias estadísticas, observando asociación con mortalidad al usar las cefalosporinas como terapia definitiva.

Coa Bin, 2006⁷¹ en su estudio observacional en población no crítica, encontró que la tasa de éxito fue similar con los tres regímenes antimicrobianos evaluados (ceftazidime, cefoperazona/clavulanato e Imipenem), la diferencia no fue estadísticamente significativa P=0,6. El imipenem fue el antibiótico más activo in vitro, pero sin superioridad clínica.

Régimen antimicrobiano con quinolonas: grupo antibiótico evaluado en 4 estudios, en dos de ellos, **Paterson, 2003** y **Cheol-In, 2004** describen la tasa de mortalidad asociada al uso de quinolonas y el estudio de **Trivedi, 2012** aunque evaluó las cefalosporinas en el grupo de los no carbapenémicos, no especifica en los hallazgos el comportamiento de las cefalosporinas frente a otros regímenes.

⁷⁰ Zanetti GB, F. Greub, G. Garbino, J. Kinge, T. Lew, D. Romand, J. A. Bille, J. Aymon, D. Stratchounski, L. Krawczyk, L. Rubinstein, E. Schaller, M. D. Chioloro, R. Glauser, M. P. Cometta, A. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(11):3442-7. Epub 2003/10/25.

⁷¹ Cao Bin WH, Zhu Renyuan, Ning Yongzhong, Xie Xiuli, Xu Yingchum, Zhu Yuanjue, Chen Minjun. Outcomes of Cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M type Extended Spectrum B-Lactamase producing Escherichia coli *Diagnostic microbiology and infectious disease*. in2006;56(4):351-7.

El estudio de **Cheol-In, 2004** en su análisis describe una tasa de mortalidad a 30 días para los pacientes manejados con ciprofloxacina del 10,3%, y del 12% para los carbapenémicos, sin diferencias estadísticas significativas. Por otra parte, el estudio de **Paterson, 2003** que incluye un número mayor de pacientes UCI, encuentra que la monoterapia con carbapenémicos es significativamente superior en términos de mortalidad que las quinolonas, con una $P= 0,019$ y que los betalactámicos, con una $P=0,009$.

En el estudio de **Endimiani, 2004**⁷² de carácter retrospectivo, cuyos aislamientos correspondieron a *Klebsiella pneumoniae* de la cepa TEM-52, se encontró que las quinolonas comparadas con imipenem presentan mayor tasa de falla terapéutica, con diferencia estadística significativa, $P= 0,03$. La población asignada en este estudio fue tanto UCI como en no UCI.

Kelvin, 2013 por otro lado encuentra que la mortalidad a 30 días en el régimen con y sin fluoroquinolona es del 8,3% y 22,4% respectivamente, sin diferencias estadísticas. La población con *E. coli* evaluada tuvo como principal fuente de infección, las vías urinarias en población no en UCI, no hubo superioridad de las quinolonas pero tampoco fue inferior a los otros regímenes.

En el estudios de **Rodríguez-Baño, 2006** la tasa de mortalidad cruda en los pacientes manejados con quinolonas o cefalosporinas fue mayor que los regímenes de BL/IBL con un OR ajustado de 9,2 y una $P=0,03$. No se individualizo el resultado en el grupo de quinolonas y de cefalosporinas.

Régimen antimicrobiano con betalactámicos/inhibidor de betalactamasas

Cinco estudios en esta revisión evaluaron el papel de los Beta-lactámicos/Inhibidor de Betalactamasas en las infecciones por gramnegativos productores de betalactamasas productoras de BLEE. El estudio de **Paterson, 2003** describe mayor mortalidad con Betalactámicos no carbapenémicos, donde incluye a los

⁷² Endimiani AL, F. Perilli, M. Lombardi, G. Coli, A. Tamborini, A. Amicosante, G. Toniolo, A. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2004;38(2):243-51. Epub 2003/12/31.

BL/IBL, con tasas de mortalidad a 14 días del 50% versus 3,7% de los carbapenémicos.

Coa Bin, 2006, en su estudio de 22 casos, y **Kelvin, 2013** con 204 casos, no encuentran diferencias significativas en la tasa de éxito clínico, ni en la mortalidad a 30 días, entre los regímenes evaluados. P=0,63 y 0,73 respectivamente.

La cohorte de 43 pacientes evaluada por **Rodríguez-Baño, 2006** es la única que encuentra datos que favorecen a este grupo de antimicrobianos (BL/IBL), reportando una tasas de mortalidad menor en los grupos que recibieron carbapenémicos o BL/IBL comparado con quinolonas o cefalosporinas, OR ajustado de 9,2 con una P=0,03.

El estudio de **Trivedi, 2012** que evalúa 486 casos y compara carbapenems versus no carbapenems, con aislamiento bacteriano diverso, encuentra tasas de éxito clínico y de falla terapéutica similares para los dos regímenes, y llega a recomendar el uso de BLIBL como una opción en infecciones menos severas, sin embargo no muestra datos claros que sustenten esta recomendación.

5.2.3 Evaluación del efecto inóculo de los antimicrobianos

Debido a que la valoración del efecto inóculo no fue el objetivo principal de este estudio y no constituyó un criterio de inclusión para la presente revisión, no se dispone de muchos datos. Solo un estudio de los incluidos evaluó el efecto inóculo (**Endimiani, 2004**) encontrando que la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) y la Concentración Bactericida Mínima (CBM) para los aislamientos sensibles a ciprofloxacina presentaban cambios de acuerdo al tamaño del inóculo, por tanto in vitro el tamaño del inóculo incrementó significativamente la CIM y la CBM para este fármaco. La CIM para imipenem solo presentó variaciones mínimas con el tamaño del inóculo.

5.2.4 Evaluación de posibles indicaciones clínicas: No fue valorado directamente en los estudios.

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los estudios evaluados en esta revisión son en su mayoría de carácter observacional, sólo uno de los 10 estudios es un ensayo clínico aleatorizado, cuya población evaluada fue de 202 pacientes; sin embargo, de este grupo sólo 23 fueron aislamientos de BLEE y lastimosamente las conclusiones respecto a mortalidad se extienden a la totalidad de los casos estudiados y no al subgrupo de gérmenes productores de BLEE. Los otros estudios incluidos lo constituyen cohortes y seguimientos de casos consecutivos, sobre los cuales se extraen las conclusiones que aquí se presentan.

La asociación de mayor mortalidad y resultados clínicos adversos en las infecciones por gram negativos productores de BLEE es referida con frecuencia en la literatura mundial, principalmente cuando se administra terapia antibiótica inapropiada, generalmente con ceftazidime,^{73,74,75,76} en esta revisión la mortalidad fue mayor en los grupos que no recibieron carbapenémicos,^{77,78,79} aunque las

⁷³ Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18.

⁷⁴ Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins. *Annals of internal medicine*. 1993;119(5):353-8. Epub 1993/09/01

⁷⁵ David L. Paterson W-CK, Anne Von Gottberg, Sunita Mohapatra, Jose Maria Casellas, Herman Goossens, Lutfiye Mulazimoglu, Gordon Trenholme, Keith P. Klugman, Robert A. Bonomo, Louis B. Rice, Marilyn M. Wagener, Joseph G. McCormack, and Victor L. Yu Antibiotic Therapy for Klebsiella pneumoniae Bacteremia: Implications of production of Extended Spectrum B-Lactamases. *Clinical Infectious Diseases* 2003;39:31-7.

⁷⁶ Naumovski L, J. P. Quinn, D. Miyashiro, M. Patel, K. Bush, S. B. Singer, D. Graves, T. Palzkill, and A. M. Arvin. Outbreak of ceftazidime resistance due to a novel extended-spectrum b-lactamase in isolates from cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:1991-6.

⁷⁷ Cheol-In Kang S-HK, Wan Beom Park, Ki-Deok Lee, Hong-Bin Kim, Eui-Chong Kim, Myoung-Don Oh, and Kang-Won Choe. Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;3442-7.

⁷⁸ Rodriguez-Baño J. María D. Navarro LR, Miguel A. Muniain, Marina de Cueto, Mari´a J. Ri´os, José´ R. Hernandez, and Alvaro Pascual. Bacteremia Due to Extended-Spectrum b-Lactamase-Producing Escherichia coli in the CTX-M Era: A New Clinical Challenge *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;43:1407-14.

⁷⁹ David L. Paterson W-CK, Anne Von Gottberg, Sunita Mohapatra, Jose Maria Casellas, Herman Goossens, Lutfiye Mulazimoglu, Gordon Trenholme, Keith P. Klugman, Robert A. Bonomo, Louis B. Rice, Marilyn M. Wagener, Joseph G. McCormack, and Victor L. Yu Antibiotic Therapy for Klebsiella pneumoniae Bacteremia: Implications of production of Extended Spectrum B-Lactamases. *Clinical Infectious Diseases* 2003;39:31-7.

diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se destaca que en el estudio de *Cheol-In, 2004* el uso de cefalosporinas se asoció a mayor mortalidad, sin embargo este grupo recibió CEE de tercera generación, sin incluir cefepime (considerado el más estable de las cefalosporinas frente a gérmenes BLEE), y dentro de los antibióticos utilizados estuvo ceftazidime, adicionalmente las cefalosporinas incluidas fueron aquellas a las que por definición una bacteria gram negativa BLEE es resistente, condición que debe tenerse en cuenta antes de extender estas conclusiones a todas las CEE^{80,81,82}

Los resultados de mortalidad con las quinolonas en los estudios evaluados fue variable, encontrándose mayor mortalidad en los trabajos de *Paterson, 2003* y *Rodríguez-Baño, 2006* y buena respuesta clínica en los estudios de *Kelvin, 2013* y *Cheol-In, 2004*. Estos hallazgos pueden estar relacionados al hecho que el estudio llevado a cabo por Paterson, fue realizado en población principalmente crítica, y los estudios de Kelvin y Cheol-In, en pacientes no en UCI y con fuentes de infección principalmente urinaria, donde la literatura y el mismo autor D.L. Paterson plantea como posibilidad terapéutica a las quinolonas en ciertos escenarios clínicos, como los casos de menor severidad, sensibilidad in vitro e infecciones del tracto urinario, debido a que alcanza altas concentraciones en orina.^{83,84,85,86}

⁸⁰ Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18

⁸¹ Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins. *Annals of internal medicine*. 1993;119(5):353-8. Epub 1993/09/01.

⁸² Naumovski L, J. P. Quinn, D. Miyashiro, M. Patel, K. Bush, S. B. Singer, D. Graves, T. Palzkill, and A. M. Arvin. Outbreak of ceftazidime resistance due to a novel extended-spectrum b-lactamase in isolates from cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:1991-6.

⁸³ Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18.

⁸⁴ Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clinical microbiology and infection* : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2000;6(9):460-3. Epub 2001/02/13.

⁸⁵ Drago L, De Vecchi E, Mombelli B, Nicola L, Valli M, Gismondo MR. Activity of levofloxacin and ciprofloxacin against urinary pathogens. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2001;48(1):37-45. Epub 2001/06/22.

⁸⁶ Tsigrelis HSFaC. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care unit: Mechanism, Epidemiology and Management of Specific Pathogens. *Critical care clinics*. 2011;27(163 - 205).

Desafortunadamente, la resistencia a las quinolonas en los aislamientos de productores de BLEE se ha incrementado, con reportes de resistencia en algunos trabajos hasta del 18 y 31%^{87,88} lo cual hace que sus beneficios se limiten cada vez más. El estudio de *Endimiani, 2004* que comparó ciprofloxacina vs imipenem en pacientes críticos y no críticos con bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* encontró mayor falla terapéutica con la quinolona con una P significativa ($p=0,03$). Estos datos siguen posicionando a los carbapenémicos en la primera línea de manejo en infecciones por gérmenes BLEE, mientras otros antibióticos parecen tener menos indicaciones de su uso.

Los carbapenémicos fueron los antibióticos más estables en relación a menor mortalidad y mayor tasa de éxito clínico, aunque los datos no fueran estadísticamente significativos en su mayoría. Es muy probable que la diferencia encontrada respecto a los carbapenems en los trabajos de *Paterson, 2003* y *Kelvin, 2006* sean debido al tipo de poblacional estudiada; para el primero, el número de pacientes en UCI fue de 28/85 y la mayoría tuvieron bacteriemias secundarias a una fuente pulmonar o intra-abdominal, mientras que para el segundo estudio la población de UCI evaluada fue de 8/204 y la principal fuente de bacteriemia identificada fue urinaria (49%).

Los datos de la literatura posicionan a los carbapenémicos como la primera línea de manejo en infecciones severas, dado que son los antibióticos que cursan con menor asociación a mortalidad en infecciones graves por gérmenes productores de BLEE, estos datos parecen ser extraídos de las menores tasas de mortalidad encontradas cuando se comparan carbapenems frente a CEE, quinolonas o BL/IBL; sin embargo, se pudo ver en esta revisión que los resultados no son concluyentes, aunque existe menor mortalidad no hay diferencias estadísticas significativas entre estos grupos.^{89,90,91,92,93,94}

⁸⁷ Paterson DL. Epidemiology of Ciprofloxacin Resistance and Its Relationship to Extended-Spectrum b-Lactamase Production in *Klebsiella pneumoniae* Isolates Causing Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2000;30:437-8.

⁸⁸ Livermore GSBaDM. Antimicrobial Resistance Amongst *Klebsiella* spp. Collect from intensive care unit in Southern and Western Europe in 1997 – 1998. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000;45:183 -9.

⁸⁹ Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *The New England journal of medicine*. 2010;362(19):1804-13. Epub 2010/05/14.

⁹⁰ Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18.

⁹¹ Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clinical microbiology and infection : the*

Respecto a las CEE, el cefepime, es considerado por algunos como una de las cefalosporinas más estables frente a los gérmenes productores de BLEE (según estudios de sensibilidad in vitro), consideración que ha llevado a sugerir éste fármaco como opción en el manejo de este tipo de infecciones^{95,96,97,98} En esta revisión se encontró un ensayo clínico que lo evaluó (el estudio de *Zanetti, 2003*) que comparó cefepime vs imipenem, el cual encontró tasas de éxito del 69% vs el 100% respectivamente (no describe si fue estadísticamente significativo el hallazgo) y el estudios de casos y controles de *Lee Nan-Yao, 2013*, que reportó mayor falla terapéutica y mortalidad a 30 días con diferencias estadísticas, al tiempo que lo reconocía como un factor de riesgo independiente para mortalidad. En el artículo de Ramphal⁹⁹ se describen 3 reportes clínicos incluyendo el estudio de *Zanetti, 2003* donde cefepime ha demostrado no ser inferior a los carbapenémicos tanto en mejoría clínica, en erradicación microbiológica y mortalidad. Dos de estos estudios fueron presentados en conferencias en Chicago y Milán^{100,101} y no pudieron ser localizadas por las bases de datos empleadas en la

official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2000;6(9):460-3. Epub 2001/02/13.

⁹² Kelvin K.W. To W-UL, Jasper F.W. Chan, Herman Tse, Vincent C.C. Cheng, Pak-Leung Ho. Clinical outcome of the extended-spectrum b-lactamase producing *Escherichia coli* bacteremia in an area with high endemicity. *International Journal of Infectious Disease*. 2013;17:120-4.

⁹³ Rodriguez-Baño J. María D. Navarro LR, Miguel A. Muniain, Marina de Cueto, Mari'a J. Ri'os, José R. Hernandez, and Alvaro Pascual. Bacteremia Due to Extended-Spectrum b-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in the CTX-M Era: A New Clinical Challenge *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006;43:1407-14

⁹⁴ Wong Beringer A. Janet Hindler ML, Anne Marie Queenan, Nancy Lee, David A. Pegues, John P. Quinn, and Karen Bush Therapeutic challenges associated with extended spectrum, beta lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Pharmacotherapy*. 2001;21:589

⁹⁵ *Ibíd.*

⁹⁶ *ibíd.*

⁹⁷ Jones RN BD, Gales AC. Sustained activity and spectrum of selected extended-spectrum b-lactams (carbapenems and cefepime) against *Enterobacter* spp. and ESBL-producing *Klebsiella* spp.: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (USA, 1997–2000). *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:1-7.

⁹⁸ Gales AC BA, Sampaio J, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) isolated in hospitals in Brazil. *Braz J Infect Dis* 1997;1:196-203

⁹⁹ Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18.

¹⁰⁰ Goethaert K JH, Van Looveren M, et al. Cefepime for the treatment of infections due to ESBL-producing *Enterobacter aerogenes*[abstract K-718]. In: Program and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago) Washington, DC: American Society for Microbiology. 2003

¹⁰¹ Ramphal R BJ, Yigit H, et al. Outcomes of infections caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing strains of *E. coli* and *Klebsiella* spp. treated with cefepime [abstract O275]. In: Programs and abstracts of the 12th European Congress of Clinical Microbiology and

búsqueda. La utilidad de este antibiótico se ha planteado por algunos autores cuando la CIM sea $\leq 1\mu\text{g/mL}$, dato corroborado en el estudio de Lee Nan-Yao donde se encontró una relación lineal directa entre mortalidad en sepsis e incremento de la CIM ($P=0,004$) principalmente con valores >1 . Uno de los puntos en contra de este fármaco resulta en el hecho que se afecta por el tamaño del inóculo, como se ha demostrado en estudios in vitro,¹⁰² lo cual limita su uso en ciertas condiciones que cursan con grandes inóculos bacterianos. Las conclusiones frente a este fármaco no son concluyentes.

Los resultados clínicos con las CEE de tercera generación evidentemente resultaron en mayor falla terapéutica, datos esperados teniendo en cuenta que las enzimas tipo BLEE por definición hidrolizan a este grupo de fármacos.

Los datos en la literatura frente a los BL/IBL son variables, algunos autores consideran que deben evitarse en el tratamiento de gérmenes productores de BLEE, aunque el reporte de sensibilidad in vitro sea sensible^{103,104}, esto se debe a que la mayoría de los estudios que los evalúan se derivan de trabajos realizados in vitro, donde la sensibilidad frente a los gérmenes productores de BLEE se mantiene en altas tasas,^{105,106,107} sin embargo, el desarrollo de resistencia frente a este grupo de fármacos también se desarrolla por otros métodos como la hiperproducción de Betalactamasas, la pérdida de porinas o las bombas de flujo, mecanismos de resistencia que muchas veces se adquiere junto a las enzimas

Infectious Diseases (Milan) Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2002;42.

¹⁰² Thomson KS. Cefepime, Piperacillin-Tazobactam, and the Inoculum Effect in Test with Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45:3548 - 54

¹⁰³ Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2000;6(9):460-3. Epub 2001/02/13.

¹⁰⁴ Tsigrelis HSFaC. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care unit: Mechanism, Epidemiology and Management of Specific Pathogens. *Critical care clinics*. 2011;27(163 - 205)

¹⁰⁵ Rawat D. Extended-spectrum B-lactamase in Gram Negative Bacteria. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(3).

¹⁰⁶ Roland RK MR, Silbert S, Bolsoni AP, Sader HS. In vitro antimicrobial activity of piperacillin/tazobactam in comparison with other broad-spectrum beta-lactams. *Braz J Infect Dis* 2000;4:226-35.

¹⁰⁷ Mathai D LM, Kugler KC, Pfaller MA, Jones RN. Antibacterial activity of 41 antimicrobials tested against over 2773 bacterial isolates from hospitalized patients with pneumonia. I. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 1998). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2001;39:105-16.

BLEE. Algunas experiencias clínicas han reportado tasas de mortalidad mayores al 50% con el uso de estos BL/IBL^{108,109}

En esta revisión no se encontraron ensayos clínicos o diseños de estudios adecuados que permitieran concluir en favor de estos fármacos; por otro lado, los datos de los que se disponen son de estudios observacionales (*Cao-Bin, 2006; Trivedi, 2002, Kelvin, 2013; Paterson, 2003 y Rodríguez-Baño, 2006*) y que evaluaron diferentes BL/IBL arrojan datos poco claros, aunque en su mayoría no logran demostrar superioridad estadísticamente significativa respecto a otros regímenes terapéuticos; sin embargo, los resultados no son suficientes para recomendarlos como una opción de tratamiento.

En el caso clínico presentado al inicio del artículo, se describe un cuadro de bacteriemia por un germen gram negativo productor de BLEE, de foco urinario, en una mujer con una comorbilidad importante que es su diabetes y con exposición previa a cefalosporinas de tercera generación a causa de infecciones urinarias. La paciente se presenta séptica con hemocultivos positivos, motivo por el cual aunque el antibiograma describe sensibilidad a quinolonas, esta no es una opción terapéutica, adicionalmente pese a la sensibilidad de cefepime y piperacilina/tazobactam, estos dos fármacos como se describe en el presente artículo siguen teniendo un papel incierto, con resultados variables en respuesta clínica, lo cual deja como una opción segura en el tratamiento de gérmenes productores de BLEE el uso de carbapenems.

7. CONCLUSIONES

Respecto a los hallazgos de mortalidad y tasa de éxito clínico y /o falla terapéutica se puede concluir lo siguiente:

- Si bien no hay datos contundentes que muestren superioridad de los carbapenémicos en términos de significancia estadística en mortalidad, éste

¹⁰⁸ Pillay T PD, Adhikari M, Sturm AW. Piperacillin/tazobactam in the treatment of *Klebsiella pneumoniae* infections in neonates. *Am J Perinatol* 1998;15:47-51.

¹⁰⁹ Paterson DL VK, Gottberg A et al. In vitro susceptibility and clinical outcome of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;27:956.

régimen parece ser el más seguro cuando se trata de paciente críticamente enfermo y mayores tasas de éxito clínico.

- Las quinolonas pueden ser una opción en infecciones no severas de origen urinario.
- El uso de cefepime y de BL/IBL es controversial, los datos extraídos de los trabajos realizados no son concluyentes y faltan estudios con mayor poder estadístico que sustente su uso en estas infecciones, se podrían emplear en grupos muy seleccionados de pacientes.

8. BIBLIOGRAFIA

Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000;45(2):183-9. Epub 2000/02/08.

Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(5):682-90.

cefepime [abstract O275]. In: Programs and abstracts of the 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Milan) Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2002;42.

Cao Bin WH, Zhu Renyuan, Ning Yongzhong, Xie Xiuli, Xu Yingchun, Zhu Yuanjue, Chen Minjun. Outcomes of Cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M type Extended Spectrum B-Lactamase producing *Escherichia coli* *Diagnostic microbiology and infectious disease*. in2006;56(4):351-7.

Cheol-In Kang S-HK, Wan Beom Park, Ki-Deok Lee, Hong-Bin Kim, Eui-Chong Kim, Myoung-Don Oh, and Kang-Won Choe. Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;3442-7.

David L. Paterson W-CK, Anne Von Gottberg, Sunita Mohapatra, Jose Maria Casellas, Herman Goossens, Lutfiye Mulazimoglu, Gordon Trenholme, Keith P. Klugman, Robert A. Bonomo, Louis B. Rice, Marilyn M. Wagener, Joseph G. McCormack, and Victor L. Yu Antibiotic Therapy for *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Implications of production of Extended Spectrum B-Lactamases. *Clinical Infectious Diseases* 2003;39:31-7.

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 medicine*. 2002;28(12):1718-23. Epub 2002/11/26.

DF B. Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia: años 2006, 2007 y 2008. *Biomédica*. 2010;30:371-81.

D. F. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Médecine et maladies infectieuses*. 2012;43:62-6.

Dhillon RH, Clark J. ESBLs: A Clear and Present Danger? *Critical care research and practice*. 2012;2012:625170. Epub 2011/07/19.

Drago L, De Vecchi E, Mombelli B, Nicola L, Valli M, Gismondo MR. Activity of levofloxacin and ciprofloxacin against urinary pathogens. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2001;48(1):37-45. Epub 2001/06/22.

Endimiani AL, F. Perilli, M. Lombardi, G. Coli, A. Tamborini, A. Amicosante, G. Toniolo, A. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;38(2):243-51. Epub 2003/12/31.

Elm Ev. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008;61:344 - 9.

Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Critical care clinics*. 2011;27(1):163-205. Epub 2010/12/15.

Gales AC BA, Sampaio J, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) isolated in hospitals in Brazil. *Braz J Infect Dis* 1997;1:196-203.

Goethaert K JH, Van Looveren M, et al. Cefepime for the treatment of infections due to ESBL-producing *Enterobacter aerogenes*[abstract K-718]. In: Program and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago) Washington, DC: American Society for Microbiology. 2003.

Gülmezoglu AM KJ, Carroli G, Hofmeyr GJ, Lumbiganon P, Mittal S, Cheng. Systematic reviews of observational epidemiological studies: new challenges in research synthesis? The WHO Reproductive Health Library. 2004;7.

Hand APak. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(suppl 3):25 - 33.

Higgins J GS, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. version 5.1.02011.

Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2003;45(4):279-85. Epub 2003/05/06.

HW B, GH T, JS B, JE E, D G, LB R, et al. - Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of. D - 9203213. (- 1537-6591 (Electronic)):T - ppublish.

Ines R-P. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a tertiary care hospital in Madrid: epidemiology, risk factors and antimicrobial susceptibility patterns. *Emerg Health Threats J*. 2012;5.

JP V. Mejorar la comunicacion de estudios observacionales en epidemiologia (STROBE): Explicacion y elaboracion. *GacSaint*. 2009

Jacoby G, Han P, Tran J. Comparative in vitro activities of carbapenem L-749,345 and other antimicrobials against multiresistant gram-negative clinical pathogens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1997;41(8):1830-1. Epub 1997/08/01.

Jones RN BD, Gales AC. Sustained activity and spectrum of selected extended-spectrum b-lactams (carbapenems and cefepime) against *Enterobacter* spp. and ESBL-producing *Klebsiella* spp.: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (USA, 1997–2000). *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:1-7.

Kelvin K.W. To W-UL, Jasper F.W. Chan, Herman Tse, Vincent C.C. Cheng, Pak-Leung Ho. Clinical outcome of the extended-spectrum b-lactamase producing *Escherichia coli* bacteremia in an area with high endemicity. *International Journal of Infectious Disease*. 2013;17:120-4.

Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1985;28(2):302-7. Epub 1985/08/01.

Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1996;38(3):409-24. Epub 1996/09/01.

Livermore GSBaDM. Antimicrobial Resistance Amongst *Klebsiella* spp. Collect from intensive care unit in Southern and Western Europe in 1997 – 1998. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000;45:183 -9.

Mathai D LM, Kugler KC, Pfaller MA, Jones RN. Antibacterial activity of 41 antimicrobials tested against over 2773 bacterial isolates from hospitalized patients with pneumonia. I. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 1998). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2001;39:105-16.

Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Annals of internal medicine*. 1993;119(5):353-8. Epub 1993/09/01.

Nan-Yao Lee C-CL, Wei-Han Huang, Ko-Chung Tsui, Po-Ren Hsueh, Wen-Chien Ko. Cefepime Therapy for Monomicrobial Bacteremia Caused by Cefepime-Susceptible Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: MIC Matters. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(4):488 - 95.

Naumovski L, J. P. Quinn, D. Miyashiro, M. Patel, K. Bush, S. B. Singer, D. Graves, T. Palzkill, and A. M. Arvin. Outbreak of ceftazidime resistance due to a novel extended-spectrum b-lactamase in isolates from cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:1991-6.

Paterson DL VK, Gottberg A et al. In vitro susceptibility and clinical outcome of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;27:956.

Paterson DL. Epidemiology of Ciprofloxacin Resistance and Its Relationship to Extended-Spectrum b-Lactamase Production in *Klebsiella pneumoniae* Isolates Causing Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2000;30:437-8.

Paterson DLK, W. C. Von Gottberg, A. Casellas, J. M. Mulazimoglu, L. Klugman, K. P. Bonomo, R. A. Rice, L. B. McCormack, J. G. Yu, V. L. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(6):2206-12. Epub 2001/05/29.

Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2000;6(9):460-3. Epub 2001/02/13.

Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *The New England journal of medicine*. 2010;362(19):1804-13. Epub 2010/05/14.

Pillay T PD, Adhikari M, Sturm AW. Piperacillin/tazobactam in the treatment of *Klebsiella pneumoniae* infections in neonates. *Am J Perinatol* 1998;15:47-51.

Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18.

Ramphal R BJ, Yigit H, et al. Outcomes of infections caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing strains of *E. coli* and *Klebsiella* spp. treated with

Rawat D. Extended-spectrum B-lactamase in Gram Negative Bacteria. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(3).

Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(5):1018-29. Epub 2007/09/15.

Rodriguez-Baño J. Maria D. Navarro LR, Miguel A. Muniain, Marina de Cueto, Mari´a J. Ri´os, Jose´ R. Hernandez, and Alvaro Pascual. Bacteremia Due to Extended-Spectrum b-Lactamase– Producing *Escherichia coli* in the CTX-M Era: A New Clinical Challenge *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;43:1407-14.

Roland RK MR, Silbert S, Bolsoni AP, Sader HS. In vitro antimicrobial activity of piperacillin/tazobactam in comparison with other broad-spectrum beta-lactams. *Braz J Infect Dis* 2000;4:226-35.

R I. Extended Expectrum beta-lactamase-producing bacteria in a tertiary care hospital in Madrid: Epidemiology, risk factor and antimicrobial susceptibility patterns. *Emerg Health Threats J* 2012;5:11589.

Trivedi Mayur VP, Rajeev Soman, Camilla Rodriguez, Tanu Singhal. The Outcome of Treating ESBL Infections with Carbapenems vs. Non Carbapenem Antimicrobials. *Journal Associations of Physicians India (JAPI)*. 2012;60.

Tsigrelis HSFaC. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care unit: Mechanism, Epidemiology and Management of Specific Pathogens. *Critical care clinics*. 2011;27(163 - 205).

Thomson KS. Cefepime, Piperacillin-Tazobactam, and the Inoculum Effect in Test with Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45:3548 - 54.

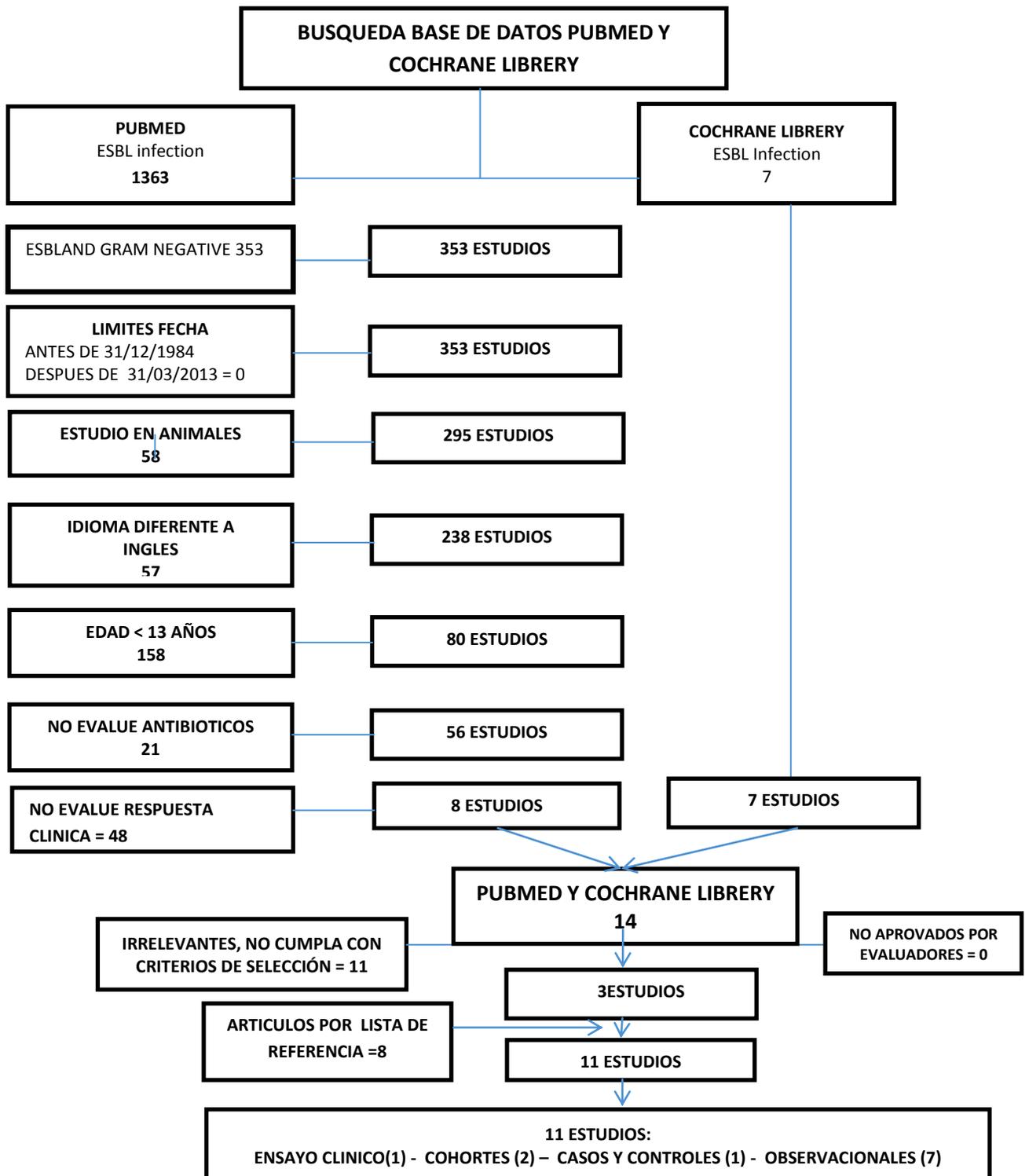
Wong-Beringer A, Hindler, Janet, Loeloff, Michael, Queenan, Anne Marie Lee, Nancy Pegues, David A. Quinn, John P. Bush, Karen. Molecular Correlation for the Treatment Outcomes in Bloodstream Infections Caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with Reduced Susceptibility to Ceftazidime. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(2):135-46.

Wong Beringer A. Janet Hindler ML, Anne Marie Queenan, Nancy Lee, David A. Pegues, John P. Quinn, and Karen Bush Therapeutic challenges associated with extended spectrum, beta lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Pharmacotherapy*. 2001;21:589.

Zanetti GB, F. Greub, G. Garbino, J. Kinge, T. Lew, D. Romand, J. A. Bille, J. Aymon, D. Stratchounski, L. Krawczyk, L. Rubinstein, E. Schaller, M. D. Chioleri, R. Glauser, M. P. Cometta, A. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(11):3442-7. Epub 2003/10/25.

ANEXOS

ANEXO 1. Flujograma de búsqueda



ANEXO 2. Valoración de riesgo de sesgo de los estudios incluidos

<i>ZANETTI, 2003</i>		
DOMINIO 1	DESCRIPCION	RIESGO
Sesgo de selección	"patients were assigned to receive one of the following regimens by using a centralized telephone randomization system "	BAJO REISGO
Generación de la secuencia		
Ocultamiento de la asignación	"patients were assigned...by using a centralized telephone randomization system "	
DOMINIO 2		
Sesgo de Realización	".. open-label, evaluator-blind trial".	RIESGO POCO CLARO
Cegamiento de participantes y personal	"The physician in charge of the patient determined the duration of therapy.."	
DOMINIO 3		
Sesgo de Realización	"..evaluator-blind"	BAJO RIESGO
Cegamiento de los evaluadores el resultado	The primary end point of the study was comparison of the clinical response to cefepime with that to imipenem-cilastatin, as assessed blindly by the scientific coordinating committee (G.Z., G.G., and A.C.) according to guidelines on the evaluation of anti-infective drugs published by experts.	
DOMINIO 4		
Sesgo de desgaste	Primary end point:	BAJO RIESGO
	"The comparison was made for patients who have been treated according to the protocol (per-protocol analysis) after exclusion of those for whom circumstances precluded classification of treatment as a success or a failure. We also conducted a modified intent-to-treat analysis that included all patients who fulfilled the eligibility criteria, even if they had not been treated according to the protocol. Different from classical intent-to-treat analysis, randomized patients who were later found to violate the inclusion criteria were excluded".	
	"Patients who were not treated as required for efficacy assessment were also considered treatment failures in the modified intent-to-treat analysis, which avoided a biased comparison of the two groups in case they would differ regarding nonadherence to the protocol"	

DOMINIO 5		
Sesgo de notificación	We also conducted a modified intent-to-treat analysis that included all patients who fulfilled the eligibility criteria, even if they had not been treated according to the protocol. Different from classical intent-to-treat analysis, randomized patients who were later found to violate the inclusion criteria were excluded.	BAJO RIESGO
	.	

ANEXO 3. Resumen Análisis de riesgo de sesgo.

	<i>ZANETTI, 2003</i>
DOMINIO 1	
DOMINIO 2	
DOMINIO 3	
DOMINIO 4	
DOMINIO 5	
DOMINIO 6	

ANEXO 4. Características de los estudios incluidos

<i>PATERSON, 2001</i>	
TITULO	Outcome of Cephalosporin Treatment for Serious Infections Due to Apparently Susceptible Organisms Producing Extended-Spectrum b-Lactamases: Implications for the Clinical Microbiology Laboratory
AUTORES	David L. Paterson y cols.
AÑO	2001
PUBLICACION	Journal of Clinical Microbiology
METODOS	
Diseño del estudio	Observacional ambispectivo.
Objetivo del estudio	Valorar la respuesta clínica de las infecciones serias por organismos productores de BLEE tratados con cefalosporinas
Duración del estudio	1 mes
PARTICIPANTES	
Número de participantes	10 casos seguidos a 1 mes y 22 casos valorados retrospectivamente. Total analizados: 32.
Edad	Promedio 50 años
Sexo	Masculino: 15, Femenino: 9; Sin datos: 12
País	Multinacional. Estados unidos, Taiwán, Australia, Sur África, Turquía, Bélgica y Argentina
Criterios de inclusión	Pacientes con hemocultivos positivos para <i>Klebsiella Pneumoniae</i> BLEE. Recibir terapia con cefalosporina con sensibilidad o en rango <i>intermedio al antibiótico</i> . <i>Recibir la terapia en los primeros 5 días de documentada la bacteriemia.</i>
INTERVENCIÓN	
Grupos de intervención	Valoración: Régimen cefalosporina de espectro extendido.
Dosis	No dato
Frecuencia	No dato
Forma de administración	EV
Duración de la intervención	Según respuesta clínica.
RESULTADOS	
Respuesta Clínica y/o microbiológica	Respuesta clínica en el grupo de cefalosporinas
Mortalidad y/o supervivencia	Mortalidad en grupo tratado con cefalosporinas
Efecto inóculo	NO
Indicaciones terapéutica	NO

WONG-BERINGER, 2002

TITULO	Molecular Correlation for the Treatment Outcomes in Bloodstream Infections Caused by <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> with Reduced Susceptibility to Ceftazidime
AUTORES	Annie Wong-Beringer y cols.
AÑO	2002
PUBLICACION	Clinical Infectious Diseases
METODOS	
Diseño del estudio	Observacional retrospectivo.
Objetivo del estudio	Caracterización fenotípica de los organismos a estudio, rendimiento de los test de tamizaje y confirmatorios, y respuesta clínica al tratamiento con enfoque en las cefalosporinas de espectro extendido.
Duración del estudio	Valoración retrospectiva de 1986 - 1997.
PARTICIPANTES	
Número de participantes	36 casos.
Edad	Promedio 53.5
Sexo	Masculino 12, Femenino 22
País	E.U
Criterios de inclusión	Pacientes hospitalizados con bacteriemia con más de 72 horas de terapia antimicrobiana dirigida a organismos gram negativos
INTERVENCION	
Grupos de intervención	Regímenes cefalosporina (cefalosporinas de espectro extendido) y régimen no cefalosporina (ampicilina/sulbactam, ciprofloxacina e imipenem con o sin aminoglicosidos)
Dosis	NO DATO
Frecuencia	NO DATO
Forma de administración	EV
Duración de la intervención	Según respuesta clínica.

RESULTADOS	
Respuesta Clínica y/o microbiológica	Respuesta clínica y falla terapéutica en los regímenes cefalosporina y no cefalosporina en terapia empírica y selectiva.
Mortalidad y/o supervivencia	NO DATO
Efecto inóculo	NO DATO
Valoración por sistema afectado	NO DATO

	<i>ZANETTI, 2003</i>
TITULO	Cefepime versus Imipenem-Cilastatin for Treatment of Nosocomial Pneumonia in Intensive Care Unit Patients: a Multicenter Evaluator-Blind, Prospective, Randomized Study
AUTORES	G. Zanetti and cols.
AÑO	2003
PUBLICACION	Antimicrobial Agents And Chemotherapy
METODOS	
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado, evaluador ciego, multicentrico
Objetivo del estudio	Comparar la respuesta clínica frente a Cefepime vs Imipenem-cilastatina en neumonía nosocomial en pacientes UCI
Duración del estudio	Recolección desde abril de 1997 hasta mayo de 1999.
PARTICIPANTES	
Número de participantes	Doscientos nueve pacientes, 108 en el grupo de Cefepime y 101 en el grupo de imipenem-Cilastatina. Aislamiento de bacterias BLEE: 23 pacientes, 13 en el grupo de Cefepime y 10 en el grupo de Imipenem-Cilastatina.
Edad	Edades promedio de 55 y 53 años respectivamente en el grupo de cefepime e Imipenem
Sexo	El 72 y 67% fueron hombres, respectivamente
País	Europa - (6 países)
Criterios de inclusión	Mayores de 16 años con diagnostico evidenciable de neumonía nosocomial, con o sin ventilación mecánica

INTERVENCION	
Grupos de intervención	Grupo de Cefepime vs Grupo de Imipenem-cilastatina
Dosis	Cefepime 6gr/día Imipenem-cilastatina 2gr/día
Frecuencia	Cefepime 2gr IV cada 8 horas Imipenem-Cilastatina 500mg cada 6 horas
Forma de administración	EV
Duración de la intervención	Respuesta clínica
RESULTADOS	
Respuesta Clínica y/o microbiológica	Respuesta clínica.
Mortalidad y/o supervivencia	NO DATO para el grupo productor de BLEE
Efecto inóculo	NO EVALUADO
Valoración por sistema afectado	Todos presentaron neumonía nosocomial

	<i>CHEOL-IN, 2004</i>
TITULO	Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum -Lactamase-Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy
AUTORES	Cheol-In Kang and cols.
AÑO	2004
PUBLICACION	Antimicrobial Agents and Chemotherapy
METODOS	
Diseño del estudio	Cohorte retrospectiva
Objetivo del estudio	Respuesta a la terapia inicial y mortalidad a 30 días.
Duración del estudio	Recolección desde enero de 1998 hasta diciembre de 2002

PARTICIPANTES	
Número de participantes	Un total de 133 pacientes, con aislamiento de <i>Klebsiella pneumoniae</i> 66 pacientes y con <i>E. coli</i> 67 pacientes.
Edad	Promedio de 54 años
Sexo	El 63.9% fueron hombres, con una relación hombre : mujer 63%:36%
País	Corea
Criterios de inclusión	Todos los aislamientos sanguíneos en el tiempo de recolección definido, cuya identificación microbiológica fuera <i>Escherichia coli</i> o <i>Klebsiella pneumoniae</i> productores de BLEE.
INTERVENCION	Cohorte retrospectiva
Grupos de intervención	Grupo de cefalosporinas de amplio espectro (cefotaxime, ceftriaxona, ceftizoxime y ceftazidime) y grupo no cefalosporina (carbapenems, ciprofloxacina, aminoglicosidos)
Dosis	NO APLICA
Frecuencia	NO APLICA
Forma de administración	EV
Duración de la intervención	Según respuesta clínica
RESULTADOS	
Respuesta Clínica y/o microbiológica	Respuesta clínica en los diferentes regímenes antimicrobianos
Mortalidad y/o supervivencia	Mortalidad a 30 días en los 2 regímenes evaluados y según microorganismo
Efecto inóculo	NO EVALUADO
Valoración por sistema afectado	NO DATO. TODOS SON BACTEREMIAS.

	<i>ENDIMIANI, 2004</i>
TITULO	Bacteremia Due to <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates Producing the TME-52 Extended-Spectrum B-Lactamase: Treatment Outcomes of Patients Receiving Imipenem or Ciprofloxacin.
AUTORES	Andrea Endimiani and cols.

AÑO	2004
PUBLICACION	Clinical Infectious Diseases
METODOS	
Diseño del estudio	Observacional retrospectivo
Objetivo del estudio	Comparar la respuesta clínica a la terapia con imipenem vs Ciprofloxacina en bacteriemias por <i>K. pneumoniae</i> BLEE TEM-52
Duración del estudio	Recolección de datos desde agosto de 1999 hasta mayo de 2001
PARTICIPANTES	
Número de participantes	31 pacientes con bacteriemia por <i>K. pneumoniae</i> BLEE (35 aislamientos de <i>K. pneumoniae</i> BLEE)
Edad	Promedio 59 años.
Sexo	Hombres 25, Mujeres 6.
País	Italia
Criterios de inclusión	Pacientes que habían desarrollado bacteriemia por <i>Klebsiella pneumoniae</i> en un hospital universitario
INTERVENCION	
Grupos de intervención	Régimen con Ciprofloxacina y con Imipenem
Dosis	Variable
Frecuencia	Variable
Forma de administración	EV
Duración de la intervención	Según evolución. Promedio de tratamiento en el grupo de ciprofloxacina 10.6 días (7 -15 días) y en el grupo de imipenem 9.6 días (7-11 días)
RESULTADOS	
Respuesta Clínica y/o microbiológica	Respuesta clínica a los dos regímenes antibióticos
Mortalidad y/o supervivencia	NO DATO SEGÚN REGIMEN ADMINISTRADO

Efecto inóculo	Efecto inoculo valorado
Valoración por sistema afectado	NO DATO

	<i>PATERSON, 2003</i>
TITULO	Antibiotic Therapy for <i>Klebsiella pneumoniae</i> Bacteremia: Implications of Production of Extended-Spectrum B-Lactamase
AUTORES	David L. Paterson and Cols.
AÑO	2003
PUBLICACION	Clinical Infectious Diseases
METODOS	
Diseño del estudio	Observacional prospectivo
Objetivo del estudio	Describir la experiencia con varios agentes terapéuticos (carbapenémicos y no carbapenémicos) en el tratamiento de infecciones serias por BLEE, específicamente por <i>Klebsiella pneumoniae</i> , evaluando mortalidad a 14 y 28 días.
Duración del estudio	Recolección de datos desde enero de 1996 hasta el 31 de diciembre de 1997
PARTICIPANTES	
Número de participantes	Evaluó 440 pacientes con un total de 445 episodios de infección por <i>K. pneumoniae</i> , de los cuales 85 fueron productores de BLEE.
Edad	NO DATO
Sexo	En el grupo de carbapenems el 66% fueron hombres y en el grupo no carbapenémico el 48%.
País	Multicentrico, incluye países como Sur África, Taiwán, Australia, Argentina, US, Bélgica y Turquía.
Criterios de inclusión	Mayores de 6 años con hemocultivos positivos para <i>K. pneumoniae</i> en los centros evaluados.
INTERVENCION	
Grupos de intervención	Grupos no carbapenémico y grupo carbapenémico, terapia combinada con o sin carbapenems.

Dosis	NO DATO
Frecuencia	NO DATO
Forma de administración	EV.
Duración de la intervención	Según respuesta clínica.
RESULTADOS	
Respuesta Clínica y/o microbiológica	NO EVALUADO
Mortalidad y/o supervivencia	Mortalidad por grupo de antimicrobiano
Efecto inóculo	NO EVALUADO DIRECTAMENTE.
Valoración por sistema afectado	NO DATO

	<i>COA-BIN, 2006</i>
TITULO	Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-Spectrum B-lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> .
AUTORES	Coa Bin and cols.
AÑO	2006
PUBLICACION	Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.
METODOS	
Diseño del estudio	Observacional prospectivo controlado
Objetivo del estudio	Evaluar la respuesta clínica de los diferentes tratamientos antibióticos en bacteriemia por <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE tipo CTX-M con énfasis en las cefalosporinas de espectro extendido
Duración del estudio	Recolección de datos desde octubre de 2002 hasta abril de 2005
PARTICIPANTES	
Número de participantes	22 episodios

Edad	NO DATO
Sexo	El 50% fueron hombres
País	China
Criterios de inclusión	Mayores de 18 años, con cultivos positivos para E. coli BLEE.
INTERVENCION	
Grupos de intervención	Regímenes antimicrobianos: Cefotaxime, Cefoperazona/sulbactam e Imipenem-cilastatina.
Dosis	Variable
Frecuencia	Variable
Forma de administración	EV.
Duración de la intervención	Según evolución clínica. No datos del tiempo para cada terapia
RESULTADOS	
Respuesta Clínica y/o microbiológica	Respuesta clínica
Mortalidad y/o supervivencia	NO DATO
Efecto inóculo	NO DATO
Valoración por sistema afectado	NO DATO

	<i>KELVIN, 2013</i>
TITULO	Clinical outcomes of extended-spectrum beta-lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> bacteremia in an area with high endemicity
AUTORES	Kelvin K.W and cols.
AÑO	2013
PUBLICACION	International Journal of infectious Disease
METODOS	

Diseño del estudio	Observacional retrospectivo
Objetivo del estudio	Valorar el impacto de la terapia antibiótica empírica inapropiada en las bacteriemias causadas por E. coli productoras de BLEE.
Duración del estudio	Recolección de datos entre 2007 y 2008
PARTICIPANTES	
Número de participantes	Doscientos siete pacientes con bacteriemia por E. coli BLEE. 204 incluidos en el estudio.
Edad	El 68% eran mayores de 65 años.
Sexo	El género femenino correspondía al 49%.
País	China
Criterios de inclusión	Mayores de 18 años con bacteriemia por E. coli documentada entre enero de 2007 y diciembre de 2008.
INTERVENCION	
Grupos de intervención	Régimen carbapenémico y no carbapenémico (Betalactámicos/inhibidor de Betalactámicos - BLBLI- (amoxicilina/clavulanato, piperacilina tazobactam y ticarcilina/clavulanato), cefuroxime, flouroquinolonas, otros).
Dosis	NO DATAO
Frecuencia	NO DATO
Forma de administración	EV
Duración de la intervención	Según respuesta clínica.
RESULTADOS	
Respuesta Clínica y/o microbiológica	NO DATO
Mortalidad y/o supervivencia	Mortalidad a 30 días
Efecto inóculo	NO DATO
Valoración por sistema afectado	NO DATO

	<i>RODRIGUEZ-BAÑO, 2006</i>
TITULO	Bacteremia Due to Extended-Spectrum b-Lactamase-Producing <i>Escherichia coli</i> in the CTX-M Era: A New Clinical Challenge.
AUTORES	Rodríguez-Baño J. y cols.
AÑO	2006
PUBLICACION	Clinical Infectious Diseases.
METODOS	
Diseño del estudio	Estudio de cohorte prospectivo
Objetivo del estudio	Analizar la epidemiología clínica y molecular, factores predisponentes, características de la infecciones por <i>E. coli</i> BLEE y mortalidad en los diferentes regímenes terapéuticos.
Duración del estudio	Recolección de datos desde enero de 2001 hasta marzo de 2005
PARTICIPANTES	
Número de participantes	Cuarenta y tres episodios de <i>E. coli</i> BLEE. El 70% de estos episodios fueron por <i>E. coli</i> BLEE tipo CTX-M
Edad	Edad promedio 71 años.
Sexo	El 70% de la población pertenecía al género masculino
País	España
Criterios de inclusión	Incluyó todos los episodios de bacteriemia por <i>E. coli</i> BLEE que ocurrieron durante el periodo de estudio.
INTERVENCION	
Grupos de intervención	Regímenes antimicrobianos: cefalosporina o fluoroquinolonas, Betalactámicos/inhibidor de Betalactámicos o carbapenémico.
Dosis	NO DATO
Frecuencia	NO DATO
Forma de administración	EV
Duración de la intervención	Según respuesta clínica.

RESULTADOS	
Respuesta Clínica y/o microbiológica	NO DATO
Mortalidad y/o supervivencia	Mortalidad a 14 días.
Efecto inóculo	NO DATO
Valoración por sistema afectado	NO DATO por grupo antimicrobiano.

	<i>TRIVEDI, 2012</i>
TITULO	The Outcomes of Treating ESBL Infections with Carbapenems vs. Non Carbapenems Antimicrobials
AUTORES	Trivedi M and cols.
AÑO	2012
PUBLICACION	Journal Association of Physicians India
METODOS	
Diseño del estudio	Observacional prospectivo
Objetivo del estudio	Explorar alternativas no carbapenémicas en el tratamiento de infecciones por gérmenes productores de BLEE.
Duración del estudio	Recolección de datos desde junio de 2006 hasta marzo de 2007 y desde junio de 2008 hasta diciembre de 2008
PARTICIPANTES	
Número de participantes	Quinientos cincuenta y dos pacientes, evaluables 486. Distribuidos así: grupo carbapenémico 147 y grupo no carbapenémico: 339 pacientes.
Edad	NO DATO
Sexo	NO DATO
País	India
Criterios de inclusión	Incluyo a los pacientes con infecciones por BLEE en el periodo a estudios.
INTERVENCION	

Grupos de intervención	Grupo carbapenémico (meropenem, imipenem o ertapenem) y grupo no carbapenémico (Cefoperazona/sulbactam, piperacilina/tazobactam, fluoroquinolonas, aminoglucosidos, cloranfenicol, clo-trimazol)
Dosis	NO DATO
Frecuencia	NO DATO
Forma de administración	EV
Duración de la intervención	Según respuesta clínica.
RESULTADOS	
Respuesta Clínica y/o microbiológica	Respuesta clínica y falla terapéutica
Mortalidad y/o supervivencia	NO DATO
Efecto inóculo	NO DATO
Valoración por sistema afectado	NO DATO por grupo antimicrobiano utilizado.

	LEE NAN-YAO, 2013
TITULO	Cefepime Therapy for Monomicrobial Bacteremia Caused by Cefepime-Susceptible Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing <i>Enterobacteriaceae</i>: MIC Matters
AUTORES	Lee Nan-Yao, Lee Ching-Chi and cols
AÑO	2013
PUBLICACION	Clinical Infectious Diseases
METODOS	
Diseño del estudio	Casos y Controles
Objetivo del estudio	Resultados clínicos en bacteriemia por Enterobacteriaceae BLEE tratados con Cefepime y carbapenems. Mortalidad a 30 días.
Duración del estudio	Recolección entre 2002-2007
PARTICIPANTES	

Número de participantes	178 pacientes
Edad	Grupo Cefepime promedio 70 años. Grupo Carbapenem 70 años,
Sexo	Grupo cefepime , hombres fueron el 70% y en el grupo de carbapenms de 54%
País	Taiwan
Criterios de inclusión	Adultos con monobacteremias por E. coli, E. cloacee y k. penumoniae productoras de BLEE en > 18 años.
INTERVENCION	
Grupos de intervención	Casos: cefepime y Controles: carbapenems
Dosis	Cefepime 1-2 gr cada 8 horas; Meropenem 1 gr cada 8 horas; ertapenem 1gr cada 24 horas e imipenem 0.5gr cada 6 horas
Frecuencia	NA
Forma de administración	IV
Duración de la intervención	Según respuesta clínica
RESULTADOS	
Respuesta Clínica y/o microbiológica	Los pacientes que recibieron terapia definitiva con cefepime tuvieron más falla clínica (OR, 6,2; IC95% 1,7-22,5; P=0.002)y falla microbiológica(OR, 5,5; IC95% 1,3-25,6; P0.04)
Mortalidad y/o supervivencia	Los pacientes que recibieron terapia definitiva con cefepime tuvieron mayor mortalidad a 30 días (OR, 7,1; IC95% 2,5-20; P <0.001),
Efecto inóculo	NO DATO
Valoración por sistema afectado	NO DATO

ANEXO 5. Resumen de los estudios incluidos

ESTUDIO	DISEÑO	DURACION	CASOS	OBJETIVO	Nº UCI
Paterson, 2001	Observacional ambispectivo	1 mes	32	Respuesta clínica a cefalosporinas	No dato
Wong-Beringer, 2002	Observacional retrospectivo	NA	36	Respuesta clínica a CEE y no CEE	24
Zanetti, 2003	Ensayo clínico	Tiempo de terapia	209 (BLEE:23)	Respuesta clínica Cefepime vs Imipenem	23 (100%)
Cheol-In, 2003	Cohorte retrospectiva	NA	133	Respuesta a terapia inicial y mortalidad	11
Paterson, 2003	Observacional prospectivo	1 mes	440 (BLEE:85)	Mortalidad carbapenems y no-carbapenems.	28
Endimiani,2004	Observacional retrospectivo	NA	31	Respuesta clínica Cefepime vs Imipenem	13
Cao Bin, 2006	Observacional prospectivo	1 mes	22	Respuesta clínica a diferentes ATB	1
Rodríguez-Baño, 2006	Cohorte prospectiva	No dato	43	Mortalidad en diferentes regímenes ATB	1
Trivedi, 2012	Observacional prospectivo	No dato	486	Respuesta clínica carbapenems vs no carbapenems	No dato
Kelvin, 2013	Observacional retrospectivo	NA	204	Respuesta clínica a diferentes ATB y mortalidad a 30 días	8

Nan-Yao Lee,2013	Casos y Controles	No dato	178	Mortalidad a 30 días con Cefepime (casos) y Carbapenems (controles) y respuesta clínica.	No dato
*Con CIM (concentración inhibitoria mínima)sensible					
** Con CIM intermedia					
CEE: Cefalosporinas de espectro extendido					
No-CEE: no cefalosporina de espectro extendido					
† uso de cefalosporina como factor de riesgo individual para mortalidad a 30 días. La mortalidad individual no presento diferencias significativas.					

Continuación.

GERMEN	MORTALIDAD	RESPUESTA
<i>Klebsiella sp. y E. coli</i>		Falla terapéutica: 54%* y 100% **
<i>K. pneumoniae y E. coli</i>		Respuesta CEE: 28% E. coli y 50% <i>K. pnem.</i> Y no-CEE 86% y 50% respectivamente.
NO DATO		Respuesta Clínica Cefepime 69% Imipenem 100%
<i>K. pneumoniae y E. coli</i>	A 30 días Cefepime: OR ajustado IC 95% = 9.18 (1.55 -54-5) p = 0,015†	Falla: Cefepime: 46% vs no Cefepime: 26% p= 0,09

<i>K. pneumoniae</i>	A 14 días Carbapenems: 4.8% vs no-Carbapenems: 27% (OR: 0,17 IC95% 0,03 – 0,75) p = 0,01. Superioridad de Carbapenems vs Quinolonas y BLIBL (p = 0,019 y 0,009)	
<i>K. pneumoniae</i>		Falla Ciprofloxacina 5/7 Imipenem 2/8 p= 0,03
<i>E. coli</i>		Tasa éxito similar Cefotaxime - Cefoperazona/clavulanato - Imipenem p = 0,63
<i>E. coli</i>	Régimen Cefepime o Quinolona vs Carbapenems o BLIBL: 35% vs 9% OR ajustado 9.2 (IC95% 1.2 – 70.2) p = 0,03.	
Múltiples		Respuesta Carbapenems: 79.6% vs no-Carbapenems: 85.7%. Falla Terapéutica Carbapenems: 20% vs no Carbapenems: 14% p = 0,15
<i>E. coli</i>	A 30 días Carbapenems: 29.8% No-carbapenems 19% p = 0,11	
<i>E. coli, E. cloacae ,y K. pneumoniae</i>	A 30 días terapia empírica Cefepime: 58% Carbapenems:17% p=0.02 A 30 días terapia definitiva Cefepime OR 7,1 IC95% 2,3-20 p<0.001	Cefepime, factor de riesgo para mortalidad (OR 9,9 IC95% 2,8-31 p<0.001) Falla Clínica terapia definitiva Cefepime (OR, 6,2; IC95% 1,7-22,5; P=0.002). Falla microbiológica(OR, 5,5; IC95% 1,3-25,6; P0.04)

ANEXO 6. Resultados individuales

[PATERSON, 2001]
<ul style="list-style-type: none">• GERMEN AISLADO: Los gérmenes aislados fueron <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Escherichia coli</i>.
<ul style="list-style-type: none">• DESCRIPCIÓN DE LA INFECCIÓN: Todos los casos fueron nosocomiales. Los casos de bacteriemia fueron 30 de 36, los otros correspondían a neumonía nosocomial, empiema y peritonitis. Las fuentes primarias de bacteriemia fueron neumonía, ITU, meningitis, peritonitis y bacteriemia primaria. No se describe población UCI.
<ul style="list-style-type: none">• REGIMEN ANTIBIOTICO: Veinte y ocho (28) pacientes recibieron algún régimen con cefalosporina de espectro extendido distribuidos así: ceftriaxona o cefotaxime: 16, cefepime 5, Ceftizoxime 6 y ceftazidime 1.
<ul style="list-style-type: none">• INTERVENCION: Se evaluó la respuesta clínica a la terapia con Cefalosporinas de espectro extendido (CEE) en las infecciones serias por gramnegativos productores de BLEE.
<ul style="list-style-type: none">• RESULTADOS
Respuesta Clínica y/o microbiológica:
- Se presentó falla terapéutica en el 54% (15/28) de los casos manejados con cefalosporinas que presentaban susceptibilidad in vitro y en el 100% (4/4) de los casos con susceptibilidad intermedia.
- La falla terapéutica frente a las CEE se presentó a cefotaxime o ceftriaxona 9/16; cefepime 4/5; ceftizoxime 2/6; ceftazidime 0/1.
- De los 11 pacientes con falla terapéutica, 10 presentaron mejoría al realizar cambio antibiótico a un carbapenémico.
Mortalidad y/o supervivencia: cuatro de quince (4/15) pacientes fallecieron dentro de los 14 días de inicio del antibiótico en el grupo que recibieron cefalosporinas frente a organismos susceptible in vitro.
<ul style="list-style-type: none">• CONCLUSION DEL ESTUDIO:
La tasa de falla terapéutica fue del 100% (6/6) cuando la CIM a las cefalosporinas era de 8ug/ml y del 27% (3/11) cuando la CIM era < 2ug/ml, con un incremento significativo en la tasa de falla terapéutica con el incremento de los MICs dentro del

rango susceptible $p = 0,004$

Se observó además resultados clínicos sub-óptimos con el uso de cefalosporinas en el tratamiento de infecciones serias por organismos productores de BLEE, los cuales pueden aparecer en rango susceptible con un MIC entre 2 y 8ug/ml.

[WONG-BERINGER, 2002]

- GERMENES AISLADOS: Los gérmenes aislados fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE (11) y de AmpC.

- DESCRIPCION DE LA INFECCION: Se presentan 24 eventos nosocomiales en 36 casos. La bacteriemia fue primaria en el 39% (14/36) de los casos y secundaria en el 61% (22/36) de los casos. La infección urinaria fue la fuente más frecuente de infección.

- REGIMEN ANTIBIOTICO: El régimen de CEE se utilizó en 22 casos, las cefalosporinas utilizadas fueron: ceftazidime 31% (7), ceftizoxime 19% (7/36). Ampicilina/sulbactam 3% (1/3), Ciprofloxacina 14% (5/36) e Imipenem 11% (4/36). Pacientes en UCI: 24.

- INTERVENCION: se evaluó el régimen con CEE y el régimen no cefalosporina que incluyo: ampicilina sulbactam, ciprofloxacina e imipenem con o sin aminoglucosidos.

- RESULTADOS:

Respuesta Clínica y/o microbiológica: Se presentó respuesta al tratamiento en el 56% (20/36) de los casos. En el régimen empírico con CEE, la respuesta terapéutica se presentó en el 50% (9/16) de los aislamientos de *E. coli* y en el 28% (2/7) de los aislamientos de *K. pneumoniae*. En el grupo no cefalosporina, la respuesta clínica se presentó en el 86% (6/7) para *E.coli*. y en el 50% (3/6) para *K. pneumoniae*.

- CONCLUSIONES:

Se observó mejor respuesta terapéutica, sin ser estadísticamente significativa la diferencia, con los regímenes no-cefalosporina comparativamente con el régimen de CEE en el tratamiento de *E. coli* [86% (6/7) vs 56% (9/16) $p= 0,34$] y de *K. pneumoniae* [50% (3/6) y 28 (2/7) $p=0,59$].

En el grupo de tratamiento con CEE (16 casos), la tasa de respuesta para los no-ceftazidime fue el doble frente a los que usaron ceftazidime (7/10 (70%) vs 2/6 (33%) respectivamente, aunque sin significancia estadística, $P=0.3$.

[ZANETTI, 2003]
<ul style="list-style-type: none"> • GERMENES AISLADOS: Sin datos en el grupo productor de BLEE
<ul style="list-style-type: none"> • DESCRIPCION DE LA INFECCION: Todos los pacientes incluidos cursaron con neumonía nosocomial. El 100% fueron pacientes fueron de UCI.
<ul style="list-style-type: none"> • REGIMEN ANTIBIOTICO: Trece pacientes recibieron Cefepime y 10 pacientes Imipenem.
<ul style="list-style-type: none"> • INTERVENCION: El Grupo de Cefepime recibió 2gr IV cada 8 horas y grupo de Imipenem-Cilastatina recibió 500mg cada 6 horas
<ul style="list-style-type: none"> • RESULTADOS:
<p>Respuesta Clínica: La tasa de respuesta clínica fue del 69% (9/13) en el grupo de Cefepime y del 100% (10/10) en el grupo de Imipenem-Cilastatina.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • CONCLUSION
<p>El uso de Cefepime en el tratamiento de infecciones por organismos productores de BLEE debe ser cuidadoso hasta contar con mayor información de la eficacia de este medicamento.</p>

[CHEOL-IN, 2004]
<ul style="list-style-type: none"> • GERMENES AISLADOS: Los microorganismos aislados fueron <i>Escherichia coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<ul style="list-style-type: none"> • DESCRIPCION DE LA INFECCION: Todos los casos evaluados presentaron bacteriemia. Fue primaria en el 33% de los casos, secundaria de tracto pancreático-biliar en el 10%, neumonía en el 50%, Tracto urinario en el 14% y peritonitis en el 68%. El porcentaje de pacientes de UCI fue del 8.3% (11).
<ul style="list-style-type: none"> • REGIMEN ANTIBIOTICO: los regímenes antimicrobianos evaluados fueron: CEE (cefotaxime, ceftriaxona, ceftizoxime y ceftazidime) y los regímenes no cefalosporina donde se incluía carbapenems, ciprofloxacina y aminoglucosidos, no hay claridad en el número de pacientes por grupo.
<ul style="list-style-type: none"> • INTERVENCION: Grupos que recibió CEE y grupo no cefalosporina

<ul style="list-style-type: none"> • RESULTADOS:
<p>Falla Terapéutica: En el régimen cefalosporina la tasa de falla terapéutica fue del 45% (47/104) vs el 26% (6/23) en el régimen no cefalosporina. $p= 0,09$</p>
<p>Mortalidad:</p>
<ul style="list-style-type: none"> - La mortalidad a 30 días para todos los pacientes fue del 25.6% (34/133), siendo del 31,8% (21/66) para <i>Klebsiella pneumoniae</i> y del 19.4% (13/67) para <i>E. coli</i>.
<ul style="list-style-type: none"> - En el análisis univariado se encontró asociación significativa para mortalidad, el uso de CEE como terapia definitiva comparado con la terapia no cefalosporina: 56.3% (18/32) vs 15.8% (16/101) con un OR [IC 95%] 6.83 (2.84 -16.46) $p < 0,001$.
<ul style="list-style-type: none"> - En el análisis multivariado usando el modelo de regresión logística (utilizando las variables asociadas a mortalidad por análisis univariado ($p < 0.05$) encontró como factor de riesgo independiente para mortalidad a 30 días, la administración de CEE como terapia definitiva (OR ajustado IC 95% = 9.18 (1.55 -54-5) $p = 0,015$.
<ul style="list-style-type: none"> - La tasa de mortalidad a 30 días para los pacientes tratados con carbapenems fue del 12.9% (8/62), para Ciprofloxacina del 10.3% (3/29) y otros regímenes (cefalosporinas, aminoglucosidos) fue del 26.9% (7/26), sin diferencias estadísticas entre el uso de carbapenems, ciprofloxacina y los otros. $p= 0,128$ y $0,164$ respectivamente.
<ul style="list-style-type: none"> • CONCLUSION
<ul style="list-style-type: none"> • Según los hallazgos de este estudio, la mortalidad a 30 días no se modifica, independiente de si se recibe una terapia antimicrobiana empírica adecuada o no ($P=0.66$).
<ul style="list-style-type: none"> • En este estudio los resultados del tratamiento con ciprofloxacina fueron similares al tratamiento con carbapenémicos y más favorables que los regímenes de CEE en el tratamiento de bacteriemias por <i>E.coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> productoras de BLEE.
<ul style="list-style-type: none"> • Este estudio sugiere como una alternativa de manejo antimicrobiano en infecciones por <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> productoras de BLEE, la ciprofloxacina y a su vez que el uso de carbapenémicos sea más prudente como terapia empírica inicial.

[EDIMIANI, 2004]

- GERMENES AISLADOS: Los gérmenes aislados fueron *Klebsiella pneumoniae* BLEE TEM-52 positiva

- DESCRIPCION DE LA INFECCION: Todos presentaron bacteriemia. Los casos de bacteriemia secundaria se distribuyeron así: Infección de tracto respiratorio inferior 45% (14), Tracto urinario 16% (5) y por catéter intravascular 19% (4). Los pacientes de UCI fueron 13/21 y los NO-UCI: 8/21

- REGIMEN ANTIBIOTICO: Diez pacientes recibieron Imipenem y 7 pacientes recibieron Ciprofloxacina.

- INTERVENCION: Los antibióticos evaluados fueron Ciprofloxacina e Imipenem.

- RESULTADOS:

Respuesta Clínica: En el régimen con ciprofloxacina, 2/7 tuvieron respuesta parcial. En el régimen con Imipenem 8/10 presentaron respuesta completa

Falla Terapéutica: En el grupo de Ciprofloxacina 5 de 7 presentaron falla terapéutica, en el grupo de Imipenem fueron 2 de 8. $p = 0,03$

Efecto Inóculo: La Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) y la Concentración Bactericida Mínima (CBM) para los aislamientos sensibles a ciprofloxacina presentaron cambios de acuerdo al tamaño del inóculo, por tanto in vitro el tamaño del inóculo bacteriano incrementa significativamente el CIM y la CBM para Ciprofloxacina, para Imipenem la CIM vario mínimamente según el tamaño del inóculo.

- CONCLUSION:

- Los análisis demostraron con significancia estadística mejor respuesta terapéutica en los pacientes que recibieron imipenem comparativamente con los que recibieron ciprofloxacina. $p = 0,03$

- El carbapenémico imipenem es preferible a la Ciprofloxacina en el tratamiento de bacteriemias causadas por enterobacterias productoras de BLEE tem-52 positivas.

[PATERSON, 2003]

- GERMENES AISLADOS: el germen evaluado fue *Klebsiella pneumoniae*
- DESCRIPCION DE LA INFECCION: Todos los casos presentaron bacteriemia. Los casos de bacteriemia secundaria correspondieron a *pneumoniae* 21 y 24%, infección intra-abdominal 14 y 34%, infección urinaria 19 y 6%, heridas abiertas 9.5 y 3.4% y otros fuentes 16 y 6% respectivamente para los grupos carbapenémico y no carbapenémico. Los pacientes en UCI fueron 28 de 85 distribuidos en el grupo carbapenémico el 35.7% (15/42) y en el grupo no carbapenémico el 44.8% (13/29). El número de paciente no-UCI fue de 57.
- REGIMEN ANTIBIOTICO: Los regímenes evaluados fueron, el carbapenémico (imipenem principalmente) y el no carbapenémico (ciprofloxacina 11, cefalosporina 5, inhibidor de b-lactamasa 4 y amikacina 2), también se estudiaron los regímenes con terapia combinada en 15 casos, de los cuales 10 incluyeron carbapenem.
- INTERVENCION: Se evaluó el régimen no carbapenémico, el régimen carbapenémico y la terapia combinada con y sin carbapenem.
- RESULTADOS:

Mortalidad:

 - La mortalidad por toda causa a 14 días en el grupo que recibió carbapenems en los primeros 5 días fue del 4.8% (2/42) vs el 27% (8/29) en el grupo de no carbapenémico. (OR: 0,173 IC95% 0,039 – 0,755) p=0,012
 - La mortalidad a 14 días según la clase de antimicrobiano empleado fue la siguiente: En el grupo de monoterapia con carbapenems (imipenem, meropenem) fue del 3.7% (1/27); con quinolona (ciprofloxacina) fue del 36.3% (4/11); con Cefalosporinas (cefepime, ceftriaxona y cefotaxime) fue del 40% (2/5); con BLIBL (piperacilina-tazobactam, ticarcilina/clavulanato); con aminoglucosidos (amikacina) fue del 0% (0/2).
- CONCLUSION:
 - El uso de carbapenémicos estuvo asociado de forma independientes con la disminución de la mortalidad (OR, 0.09; IC 95%, 0.01 -0.65) p=0,017
 - La eficacia de la monoterapia con carbapenems fue significativamente superior a las quinolonas (mortalidad 36.4% OR 0.067 IC95% 0.001 -0.892 p=0,019) y a los Betalactámicos no carbapenémicos (mortalidad 44.4% OR 0.048 IC95% 0.0009-0.68 p=0,009).
 - Se recomiendan el uso de terapia carbapenémica como elección en el

tratamiento de infecciones severas por organismos productores de BLEE.

[COA-BIN, 2006]

- GERMENES AISLADOS: el germen aislado fue *Escherichia coli* CTX-M
- DESCRIPCION DE LA INFECCION: Todos presentaron bacteriemia. La bacteriemia fue primaria en el 27% (6/22) de los casos y secundaria en el 72% (17/22), siendo de origen biliar, urinaria, pulmonar y abdominal. El número de pacientes en UCI fue de 1 y no UCI de 21
- REGIMEN ANTIBIOTICO: Siete (7) casos recibieron ceftazidime, 8 recibieron imipenem-cilastatina y 7 recibieron Cefoperazona/sulbactam.
- INTERVENCION: Los regímenes antimicrobianos evaluados fueron Ceftazidime, Cefoperazona/sulbactam e Imipenem-cilastatina.
- RESULTADOS:

Respuesta Clínica: En el régimen con Ceftazidime se observó respuesta clínica en el 85% (6/7) de los casos, en el grupo de Cefoperazona/clavulanato se presentó respuesta en 5 de 7 casos y en el grupo de imipenem en el 100% (7/7) de los casos.

Falla Terapéutica: En el grupo de Ceftazidime se presentó falla terapéutica en 1 de 7 casos, en el régimen con Cefoperazona/clavulanato en 2 de 7 y en el grupo de imipenem en ninguno de los casos (0/7).

• CONCLUSION

- La tasa de éxito fue similar en los 3 grupos de tratamiento con ceftazidime (85.7%), cefoperazona/clavulanato (71.4%) e imipenem-cilastatina (87.5%). Valor de $p=0,637$
- El carbapenémico imipenem fue el antibiótico más activo in vitro para *E. coli*, sin embargo no mostro superioridad frente a los otros regímenes evaluados en términos de respuesta clínica.

[KELVIN, 2013]

• GERMENES AISLADOS: El germen evaluado fue *Escherichia coli*.

• DESCRIPCION DE LA INFECCION: Todos presentaron bacteriemia. La bacteriemia fue secundaria de tracto urinario en el 43% (89), de tracto biliar en el 23% (47), de origen intra-abdominal en el 6.9%, por neumonía en el 5.4% (11) y de otras fuentes en el 5.4%. Los pacientes de UCI fueron 8 (3.9%) y los no UCI fueron 196 pacientes.

• REGIMEN ANTIBIOTICO: Cuarenta y siete pacientes recibieron algún carbapenémico y 157 recibieron alguno de los antibióticos no carbapenémico que incluía: BLBLI (amoxicilina/clavulanato, piperacilina tazobactam y ticarcilina/clavulanato), cefuroxime, flouroquinolonas u otros.

• INTERVENCION: Se evaluó el régimen carbapenémico y el no carbapenémico, en este último se incluyeron los BLBLI (amoxicilina/clavulanato, piperacilina tazobactam y ticarcilina/clavulanato), cefuroxime, flouroquinolonas y otros.

• RESULTADOS

Mortalidad: la tasa de mortalidad a 30 días entre los diferentes regímenes empíricos fue para el grupo de carbapenémicos del 29.8% (14/47) y para el grupo no carbapenémico del 19.1% (30/157) $p=0,11$; para el grupo de BLBLIs vs no BLBLIs fue del 20.3% (15/74) vs 22.3% (29/130) $p=0,734$; para el grupo de cefalosporina vs no cefalosporina del 19.7% (14/71) vs 22.6% (30/133) $p=0,639$; y para el grupo de fluoroquinolona vs no fluoroquinolona fue del 8.3% (1/12) vs 22.4% (43/192) $p=0.251$. Comparativamente ningún grupo presentó superioridad.

• CONCLUSION

- No hubo diferencias estadísticas significativas en la tasa de mortalidad a 30 días entre los diferentes regímenes empíricos.

- En el análisis multivariado la terapia empírica discordante no se asoció a mayor mortalidad a 30 días ni a una estancia mayor.

- Entre los pacientes que no recibieron carbapenems como terapia empírica la mortalidad a 30 días no fue diferente de aquellos que recibieron terapia carbapenémica patógeno específica y aquellos sin terapia específica, igual que para BLBLIs y no-BLBLIs, cefalosporinas y otros

- No hay asociación clara entre el antimicrobiano utilizado y la respuesta a la misma.

[RODRIGUEZ-BAÑO, 2006]

- **GERMENES AISLADOS:** se aisló *Escherichia coli* en 43 Casos, 37 fueron estudiados molecularmente, de los cuales 25 (70%) fueron tipo CTX-M y 12 (32%) fueron productores de SHV.

- **DESCRIPCION DE LA INFECCION:** Todos presentaron bacteriemia. La totalidad de los casos de bacteriemia correspondían a infecciones clasificadas como nosocomiales (21), de la comunidad (8) o asociados a cuidados de la salud (14). Solo 1 paciente fue de UCI.

- **REGIMEN ANTIBIOTICO:** Los regímenes antimicrobianos evaluados fueron: cefalosporina o floroquinolona, b-lactamico/inhibidor de betalactamas o carbapenemico.

- **INTERVENCION:** Los regímenes antimicrobianos evaluados fueron: cefalosporinas o fluoroquinolonas, BLIBL o carbapenémico.

- **RESULTADO:**

Mortalidad: La tasa de mortalidad cruda entre los pacientes que recibieron tratamiento empírico con régimen de cefalosporina o quinolona vs aquellos que recibieron régimen con carbapenémico o BLIBL fue del 35% (7/20) vs 9% (2/23) respectivamente con RR 4.0 IC95% 0.9 – 17.2 p=0,05. El OR ajustado (por fuente de infección y severidad) 9.2 (IC95% 1.2 – 70.2) p= 0,03.

- **CONCLUSION**

- La terapia empírica con los regímenes de cefalosporina o quinolonas requirió mayor cambio en la terapia antibiótica respecto al otro régimen (carbapenems o BLIBL) 78 (14/18) vs 24% (5/21) RR 3.6 IC95% 1.4 – 9.1 p=0,001

- El régimen empírico con cefalosporinas o quinolonas estuvo asociado con mayores tasas de mortalidad y mayor probabilidad de cambio de la terapia antibiótica.

- Los carbapenémicos son probablemente la mejor opción de tratamiento en bacteriemias por E.coli BLEE, sin embargo el porcentaje encontrado en este estudio de estas cepas (9%) es muy pequeño para considerar una recomendación en todas las infecciones severas por E. coli.

[TRIVEDI, 2012]

- GERMENES AISLADOS: los gérmenes aislados se distribuyeron así: 351 *E. coli*, 119 *K. pneumoniae*, 23 *K. oxytoca*, 16 *Enterobacter aerogenes*, 5 *K.ozoanae*, 4 *Enterobacter agglomerans*, 3 *Citrobacter freundii*, 1 *E. cloacae*, 1 *Enterobacter spp.* and 1 *Morgnalla morgnani*

- DESCRIPCION DE LA INFECCION: Las infecciones se presentaron en la siguiente frecuencia: infección urinaria, 287; infecciones cutáneas, 60; bacteriemias, 60; neumonías adquiridas en hospital, 55; infecciones intra-abdominales, 31; otras infecciones, 29. No describe número de pacientes en UCI.

- REGIMEN ANTIBIOTICO: Grupo carbapenémico (meropenem, imipenem o ertapenem) y grupo no carbapenémico (cefoperazona/sulbactam, piperacilina/tazobactam, fluoroquinolonas, aminoglicosidos, cloranfenicol, cotrimazol)

- INTERVENCION: Los grupos fueron evaluados según tipo de antimicrobiano utilizado, carbapenémico o no carbapenémico.

- RESULTADOS

Respuesta Clínica: La tasa de éxito clínico en el grupo no carbapenémico fue del 79.6% y en el grupo carbapenémico fue del 85.7%.

Falla Terapéutica: Se presentó falla terapéutica en el 20% del grupo no carbapenémico y en el 14% del grupo carbapenémico. Sin asociación estadística. $p=0,15$

- CONCLUSION

- El porcentaje de éxito clínico en infección urinaria en el grupo carbapenémico fue del 89.5% vs 79.25% en el grupo no carbapenémico, en infecciones más severas como neumonía el éxito para el grupo carbapenémico fue del 50% y del 53% para el grupo no carbapenémico, en bacteriemia fue 69.65% y 78.5% respectivamente, no se establecen valores de P

- Es posible alcanzar buenos resultados clínico con grupos antimicrobianos no carbapenémicos, especialmente con Betalactámicos /inh de betalactamasas, al menos para las infecciones menos severas.

[LEE NAN-YAO, 2013]

- GERMEN AISLADO: *Escherichiacoli*, *Escherichiacloacae* y *Klebsiellapneumoniae*.

- DESCRIPCIÓN DE LA INFECCIÓN: Bacteriemia primaria: 8 casos. Bacteriemia Secundaria: neumonía 8 (24%), infección asociada a catéter 6 (18%), urosepsis 6 (18%), infecciones de tejidos blandos 5 (15%), infección intra-abdominal 2 (6%).

- REGIMEN ANTIBIOTICO: Cefepime, 17 pacientes; Carbapenems (ertapenem, meropenem, imipenem) 161 casos.

- INTERVENCION: se compararon los resultados clínicos de adultos con bacteriemia por *Enterobacteriaceas* productoras de BLEE en el tratamiento con cefepime y carbapenems, se evaluó además mortalidad a 30 días.

- RESULTADOS

Respuesta Clínica y/o microbiológica: Los pacientes que recibieron terapia definitiva con cefepime tuvieron más falla clínica (OR, 6,2; IC95% 1,7-22,5; P=0.002), más falla microbiológica (OR, 5,5; IC95% 1,3-25,6; P0.04) y mortalidad a 30 días (OR, 7,1; IC95% 2,5-20; P <0.001).

Mortalidad y/o supervivencia:

- La Tasa de mortalidad en terapia empírica adecuada con Cefepime fue mayor que con carbapenems, 47% vs 11,9% (P= 0.02 en mortalidad asociada a sepsis), 58% vs 17,9% (P=0.001 en mortalidad a 30 días) y 64% vs 39% (P=0.07 en mortalidad cruda).
- Los pacientes que recibieron terapia definitiva con cefepime tuvieron más mortalidad a 30 días (OR, 7,1; IC95% 2,5-20; P <0.001).
- La terapia con cefepime fue un factor independiente asociado con mortalidad (OR, 9,9 IC95% 2,8-31; P< 0.001)
- El análisis de sobrevida por Kaplan Meier revelo que los pacientes que recibían cefepime tenían menor sobrevida que los que recibían meropenem.

- CONCLUSION DEL ESTUDIO:

- Hubo una relación directa entre mortalidad asociada a sepsis con el incremento de la CIM (P= 0.004 asociación lineal directa)
- Cuando la CIM para cefepime fue $\leq 1\mu\text{g/ml}$ la mortalidad fue menor en los end points evaluados, de mortalidad asociada a sepsis (P=0.006), mortalidad a 30 días (P=0.004) y tasa de mortalidad cruda (P=0.045).
- Resultados subóptimos tanto clínicos como microbiológicos son observados en pacientes manejados con cefepime en este grupo de infecciones, aun cuando los

aislamientos son susceptibles.

- **Existe incremento del riesgo de falla clínica y mortalidad asociada con el CIM de cefepime.**

ANEXO 7. Estudios que evaluaron mortalidad

ESTUDIO	ATB*	CASOS	N° UCI	GERMEN	INFECCION	HALLAZGOS
Cheol-In, 2003 Cohorte retrospectiva	CEE Vs No-CEE: carbapenems, ciprofloxacina, aminoglucosidos	133		<i>K. pneumoniae</i> <i>y E. coli</i>	Bacteriemia: 100%. Fuentes de bacteriemia: - Primaria: 33% - Pancreático-biliar: 10% - Neumonía: 50% - ITU: 14% - Peritonitis 68%	-Asociación con mortalidad para CEE** vs no-CEE: 56.3% vs 15.8% OR6.83 (2.84 - 16.46) p < 0,001 . -CEE factor de riesgo independiente para mortalidad a 30 días como terapia definitiva, OR 9.18 (1.55 -54-5) p = 0,015 .
Paterson, 2003 Observacional prospectivo	Carbapenems Vs. No Carbapenems†	440 (BLEE:85)	28	<i>K. pneumoniae</i>	Bacteriemia: 100% Fuentes de bacteriemia: - Neumonía: 21-24% - Intra-abdominal: 14-34% - ITU: 19 – 6% - Heridas: 9 – 3%	Mortalidad por toda causa a 14 días con carbapenems 4.8% vs 27% en no carbapenems. p = 0,012
Rodríguez-Baño, 2006 Cohorte prospectiva	A:Cefalosporinas o fluoroquinolona Vs B: BLIBL o carbapenémico	43	1	<i>E. coli</i>	Bacteriemia: 100% - Nosocomiales (21) - De la comunidad - Asociadas a cuidado de la salud	Tasa de mortalidad en el grupo A: 35% vs B: 9%. El OR ajustado (por fuente de infección y severidad) 9.2 (1.2 – 70.2) p= 0,03 .

Kelvin, 2013	Carbapenémicos Vs No Carbapenémico‡	204	8	<i>E. coli</i>	Bacteriemia: 100% Fuente de bacteriemia: - UTI: 43% - Biliar: 23% - Intra-abdominal: 6%	Mortalidad a 30 días con carbapenémicos: 29% vs 19% no carbapenémicos p=0,11 -BLIBL vs No-BLIBL p=0,7 -Cefalosporina vs no-Cefalosporina p=0.6 -Fluoroquinolona vs no-fluoroquinolona p=0.2
Lee Nan-Yao, 2013	Cefepime Vs Carbapenems	178	No dato	<i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> <i>K. pneumoniae</i>	Bacteriemia: 100% Fuente de bacteriemia: - Neumonía: 24% - Inf. Asoc. Catéter 18% - Tej. Blandos 18%	Cefepime, factor de riesgo para mortalidad (OR 9,9 IC95% 2,8-31 p<0.001) Falla Clínica terapia definitiva Cefepime (OR, 6,2; IC95% 1,7-22,5; P=0.002). Falla microbiológica (OR,5,5;IC95% 1,3-25,6; P0.04)

***ATB** Antibiótico

****CEE** Cefalosporina de Espectro Extendido (cefotaxime, ceftriaxona, ceftizoxime, ceftazidime)

† No carbapenems: ciprofloxacina, cefalosporinas (cefepime, ceftriaxona, cefotaxime), BLIBL, Amikacina.

‡ No carbapenems: BLIBL (amoxicilina/clavulanato, piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato); Cefuroxime, fluoroquinolonas, otros.

ANEXO 8. Artículo para publicación: Eficacia de los antibióticos no-carbapenémicos en el manejo de infecciones por gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido.

EFICACIA DE LOS ANTIBIOTICOS NO CARBAPENEMICOS EN EL MANEJO DE INFECCIONES POR GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO.

Agredo Diana Karina¹¹⁰, Vargas Hernando¹¹¹

Resumen

Antecedentes: Las infecciones por gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son causa de mayor mortalidad y estancia hospitalaria, y una limitante al momento de elegir una terapia antimicrobiana, reduciéndose al uso de carbapenémicos, mientras el papel de otros antibióticos permanece incierto. El objetivo fue evaluar la eficacia de los antibióticos no carbapenémicos en este grupo de infecciones.

Metodología: Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y Cochrane Library, incluyendo Meta-análisis, Ensayos Clínicos Controlados, Estudios de Cohorte y Estudios Observacionales y artículos de referencia, en idioma inglés, publicados desde el año 1980 hasta diciembre de 2013, cuyo objetivo primario evaluara la respuesta clínica de los antibióticos no carbapenémicos en infecciones por gram negativos productores de BLEE.

Resultados: Once estudios fueron incluidos, con un total de 643 casos. Cinco de 11 estudios evaluaron mortalidad, cuatro de ellos reportaron mayor mortalidad con un régimen antibiótico diferente a un carbapenémico. En respuesta clínica, cinco estudios evaluaron a las cefalosporinas de espectro extendido (CEE), uno de ellos encontró mayor asociación con mortalidad, 4 no encontraron diferencias

¹¹⁰ Residente Tercer Año de Medicina Interna, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

¹¹¹ Especialista en Medicina Interna, Endocrinología, MSc en epidemiología, Profesor asistente Departamento Medicina Interna Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. Correspondencia: dianak84@gmail.com

significativas frente a otros regímenes. Las quinolonas se evaluaron en 4 estudios, en 2 de ellos los carbapenémicos fueron superiores a las quinolonas y en los otros 2, no hubo diferencias significativas en respuesta clínica. Un estudio asoció las quinolonas y cefalosporinas con mayor mortalidad. La combinación betalactámico/inhibidor de betalactamasas fue evaluada en 5 estudios, en 3 no encontraron diferencias en la tasa de éxito clínico.

Conclusiones: En mortalidad y respuesta clínica, los carbapenémicos mostraron superioridad frente a otros regímenes antimicrobianos sin diferencias estadísticas significativas. Las tasas de éxito clínico con las otras terapias resultó muy variable, las CEE incluyendo cefepime mostraron una tendencia a mayor falla terapéutica, aunque los resultados son variables. Se requieren estudios con mayor poder estadístico para conocer el verdadero impacto de estas terapias antibióticas.

Palabras claves: Extended Spectrum Beta-lactamase infection or ESBL infection, Gram negative bacteria, Antibiotics and Clinical Outcomes

EFFECTIVENESS OF NON CARBAPENEMSANTIBIOTICS FOR MANAGEMENTOF GRAM NEGATIVE INFECTIONS PRODUCERS EXTENDED EXPECTRO LACTAMASES.

Agredo Diana Karina¹¹², Vargas Hernando¹¹³

Abstract

Background: gram-negative infections producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) are the cause of increased mortality and hospital stay, and a limiting factor when choosing antimicrobial therapy, reducing the use of carbapenems, while the role of other antibiotics remains uncertain. The objective was to evaluate the efficacy of non- carbapenems antibiotics in this group of infections.

Methods: A search was performed in the databases PubMed and Cochrane Library, including Meta-analysis, Controlled Trials, Observational Studies and Cohort Studies and reference articles, in English, published from 1980 to December 2013 whose primary objective assess the clinical response of non-carbapenems antibiotics in gram-negative infections ESBL producers.

Results: Eleven studies were included, with a total of 643 cases. Five of 11 studies evaluated mortality, four reported increased mortality with a different antibiotic regimen to a carbapenems. In clinical response, five studies evaluated the extended-spectrum cephalosporin, one of them found greater association with mortality, 4 found no significant differences compared to other schemes. Quinolones were evaluated in 4 studies, 2 of which were higher than carbapenems and quinolones in the other 2, there were no significant differences in clinical response. A study quinolones and cephalosporin associated with increased mortality. The lactam / beta-lactamase inhibitor combination was evaluated in five studies, three found no difference in the rate of clinical success.

¹¹² Physician. Third Year Internal Medicine Resident. University of Cauca.

¹¹³ Internal Medicine Specialist. Fellowship of Endocrinology. Magister on Epidemiology. Professor. University of Cauca. Contact Info: dianak84@gmail.com

Conclusions: Mortality and clinical response, carbapenems showed superiority over other antimicrobial regimens not statistically different. The clinical success rates with other therapies was highly variable, cefepime showed a tendency to increased treatment failure, although the results are variable. Studies with greater statistical power are needed to know the true impact of these antibiotic therapies.

ANEXO 9. CASO CLÍNICO ILUSTRATIVO

Paciente femenina de 56 años, con historia de Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus tipo 2. Ha estado hospitalizada en el último año en dos ocasiones por infección urinaria y ha sido manejada con cefalosporinas de tercera generación. Ahora consulta al servicio de urgencias con un cuadro de 1 semana de evolución de disuria, cambios en la orina, fiebre de 39°C y glucometrías mayores de 200mg/dl. Al examen físico encuentran a una paciente en malas condiciones generales, deshidratada, con FR 22xmin, FC 110xmin, TA 90/60mmHg, T 38,8°C, dolor abdominal a la palpación en hipogastrio y percusión lumbar derecha dolorosa. Se realizan paraclínicos que revelan leucocitos de 14000 cel/mm³. Proteína C reactiva elevada, Glicemia central 190mg/dl. HbA1c de 8%. Uroanálisis con leucocituria y bacterias ++. Urocultivo y hemocultivos con aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* que muestra CIM elevada (resistente) a cefalosporinas de tercera generación, sensible a piperacilina/tazobactam, ciprofloxacina, cefepime y carbapenémicos. Ecografía renal descarta colecciones. Se inicia manejo antibiótico con Imipenem más cilastatina.

ANTECEDENTES

Las infecciones por bacterias gram negativas según datos de la US National Healthcare Safety Network (NHSN) son responsables de más del 30% de las infecciones adquiridas en hospitales, generando cerca del 70% de las infecciones en las unidades de cuidados intensivos.^{114,115}

Según la base de datos mundial de vigilancia: Estudio de Vigilancia y Evaluación de Tigeciclina (TEST, 2007), el crecimiento de estas infecciones ha sido constante y se ha esparcido ampliamente; las tasas de aislamientos de BLEE en *Klebsiellapneumoniae*, alcanzaron cifras de hasta el 44% para América Latina, del 22% para Asia y del 13 y 7,5% para Europa y Norteamérica, respectivamente¹¹⁶. Datos de estudios en Colombia reportan altas tasas de aislamiento de BLEE, con

¹¹⁴ Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. The New England journal of medicine. 2010;362(19):1804-13. Epub 2010/05/14.

¹¹⁵ Dhillon RH, Clark J. ESBLs: A Clear and Present Danger? Critical care research and practice. 2012;2012:625170. Epub 2011/07/19

¹¹⁶ Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2007;60(5):1018-29. Epub 2007/09/15

frecuencias de resistencia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) de hasta el 31% para el caso de *Klebsiella pneumoniae*.¹¹⁷ Sumado a una prevalencia creciente, esta infección también se asocia a mayores tasas de morbilidad y mortalidad¹¹⁸ y a un reducido grupo terapéutico disponible para enfrentarlas.^{119,120,121}

Los carbapenémicos son antibióticos de amplio espectro, se consideran hasta el momento como la mejor opción para el tratamiento de infecciones ocasionadas por BLEE.^{122,123} Esta recomendación está basada principalmente en los resultados de estudios de sensibilidad in vitro y en animales^{124,125} y, aunque los datos de la literatura muestran mejores resultados con este grupo antimicrobiano, el impacto sobre la mortalidad aún es controversia.¹²⁶

Las bacterias productoras de BLEE son capaces de adquirir resistencia a antimicrobianos diferentes a las penicilinas de amplio espectro como son las quinolonas, las tetraciclinas, los inhibidores de betalactamasas, el

¹¹⁷ DF B. Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia: años 2006, 2007 y 2008. *Biomédica*. 2010;30:371-81.

¹¹⁸ Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *The New England journal of medicine*. 2010;362(19):1804-13. Epub 2010/05/14.

¹¹⁹ Dhillon RH, Clark J. ESBLs: A Clear and Present Danger? *Critical care research and practice*. 2012;2012:625170. Epub 2011/07/19.

¹²⁰ Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18

¹²¹ HW B, GH T, JS B, JE E, D G, LB R, et al. - Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of. D - 9203213. (- 1537-6591 (Electronic)):T - ppublish

¹²² Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Critical care clinics*. 2011;27(1):163-205. Epub 2010/12/15.

¹²³ Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2000;6(9):460-3. Epub 2001/02/13.

¹²⁴ Drago L, De Vecchi E, Mombelli B, Nicola L, Valli M, Gismondo MR. Activity of levofloxacin and ciprofloxacin against urinary pathogens. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2001;48(1):37-45. Epub 2001/06/22.

¹²⁵ Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000;45(2):183-9. Epub 2000/02/08

¹²⁶ Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2003;45(4):279-85. Epub 2003/05/06.

trimetropim/sulfametoxazol y los aminoglucósidos, aunque en los estudios in vitro suelen mostrar sensibilidad.^{127,128,129} La utilidad de los antibióticos no carbapenémicos es incierta y su uso en la práctica clínica continúa siendo un interrogante, algunos clínicos no lo recomiendan y otros consideran que podría ser posible si se tienen en cuenta variables diferentes a la sensibilidad in vitro, como la severidad y causa de las infecciones, las comorbilidades del individuo y por su puesto el criterio médico.^{130,131}

La importancia de establecer el papel real de los antibióticos no betalactámicos se debe al uso cada vez más extendido de antibióticos de amplio espectro, con el subsecuente riesgo de generar resistencia a los mismos, favoreciendo el desarrollo y la expansión de cepas productoras de carbapenemasas.¹³²

La escasez de datos que provienen de estudios con diseños con poder estadístico que evalúan no sólo hallazgos de laboratorio, sino respuesta clínica, hace que se cuente con evidencia poco contundente sobre la utilidad de los antibióticos no carbapenémicos en el tratamiento de infecciones por BLEE, por lo cual se planteó esta revisión narrativa, cuyo objetivo fue determinar mediante una búsqueda sistemática en la literatura, el impacto de las diferentes terapias antibióticas no carbapenémicas en el tratamiento de diversas entidades clínicas, tanto adquiridas a nivel hospitalario como en la comunidad, determinando la respuesta clínica y la mortalidad.

MÉTODOS

Diseño del estudio: Revisión narrativa sistemática con rigor metodológico.

¹²⁷ Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Critical care clinics*. 2011;27(1):163-205. Epub 2010/12/15

¹²⁸ R I. Extended Expectrum beta-lactamase-producing bacteria in a tertiary care hospital in Madrid: Epidemiology, risk factor and antimicrobial susceptibility patterns. *Emerg Health Threats J* 2012;5:11589.

¹²⁹ Hand APaK. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(suppl 3):25 - 33.

¹³⁰ *Ibid.*

¹³¹ Rawat D. Extended-spectrum B-lactamase in Gram Negative Bacteria. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(3).

¹³² D. F. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Médecine et maladies infectieuses*. 2012;43:62-6.

Población: Se incluyó población mayor de 15 años, no VIH, con infecciones por gérmenes gram negativos productores de BLEE.

Objetivos: El objetivo primario de la revisión fue evaluar la eficacia de la terapia antibiótica no-carbapenémica en infecciones por Gram Negativos productores de BLEE, evaluada en términos de resolución de la infección tanto microbiológica como clínica y mortalidad y/o supervivencia según grupo de antibiótico empleado. Como objetivos secundarios se planteó determinar la presencia de efecto inóculo en los antibióticos evaluados y establecer posibles indicaciones terapéuticas

Método de búsqueda: La búsqueda de estudios se realizó a través de las bases de datos PubMed y Cochrane Library, incluyendo estudios tipo Meta-análisis y Revisiones Sistemáticas, Ensayos Clínicos Controlados, Estudios de Cohorte, Casos y Controles y estudios observacionales, en idioma inglés, publicados entre 1980 y diciembre de 2013, cuyo objetivo primario fuera evaluar la respuesta clínica y/o microbiológica de los antibióticos no carbapenémicos. Los términos MeSH empleados en la búsqueda fueron Extended Spectrum Beta-lactamase infection or ESBL infection, Gram negative bacteria, Antibiotics y Clinical Outcomes. En la presente revisión no se encontraron meta-análisis, revisiones sistemáticas ni casos y controles con la orientación y criterios de búsqueda empleados. Se utilizó la herramienta validada de la colaboración Cochrane¹³³ para evaluar riesgo de sesgo con base en dominios, versión 2010, cuando se trataba de ensayos clínicos y la Declaración STROBE para los estudios observacionales.^{134,135}

Intervención evaluada: incluyó estudios cuyo objetivo primario fuera evaluar la respuesta clínica y/o microbiológica de los antibióticos no carbapenémicos en infecciones nosocomiales por gram negativos productores de BLEE. Se excluyeron aquellos estudios que evaluaran los antibióticos *in vitro* y no su impacto en la clínica, así como aquellos que incluyeran población menor de 18 años, pacientes con patologías hematológicas o población inmunocomprometida por VIH, terapia inmunosupresora, uso de esteroides, entre otras condiciones.

¹³³ Higgins J GS, editor. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. version 5.1.02011.

¹³⁴ Gülmezoglu AM KJ, Carroli G, Hofmeyr GJ, Lumbiganon P, Mittal S, Cheng. Systematic reviews of observational epidemiological studies: new challenges in research synthesis? The WHO Reproductive Health Library. 2004;7.

¹³⁵ Elm Ev. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. . Journal of Clinical Epidemiology. 2008;61:344 - 9.

Análisis de datos:

El análisis de datos se presenta de forma descriptiva, se narran los hallazgos por estudio incluido y en grupo, teniendo en cuenta los objetivos planteados como son mortalidad (en los estudios que la evaluaron) y la respuesta clínica y/o microbiológica y falla terapéutica, para este último objetivo se realizó el análisis por grupos de antibióticos, así: cefalosporinas, Betalactámico /inhibidor de betalactamasas (BLIBL) y Quinolonas.

RESULTADOS

La búsqueda con los límites descritos previamente, arrojó un total de 56 estudios potencialmente elegibles en las bases de datos de PubMed y 7 estudios en la base de datos de The Cochrane Library. Se excluyeron los estudios que no cumplían con los criterios de inclusión, 11 estudios fueron seleccionados para la presente revisión, algunos de ellos se localizaron a través de la lista de referencia de otros artículos. **Figura 1.**

Se incluyeron en el análisis 11 estudios, de los cuales uno fue ensayo clínico, dos fueron estudios de cohorte y siete fueron estudios observacionales tanto prospectivos como retrospectivos. Las características de los estudios y los hallazgos de interés encontrados en cada uno de los estudios evaluados se presentan en la **Tabla 1.**

Con relación a las características sociodemográficas, el estudio que mayor número de casos incluyó fue el de **Trivedi, 2012**¹³⁶ con 486 casos, seguido del estudio de **Kelvin, 2013**¹³⁷ con 204 casos, el tiempo de seguimiento en las cohortes fue de 1 mes. La edad promedio para todos los estudios estuvo entre 50 y 60 años, con una tendencia a evaluar un grupo mayor de población masculina que femenina.

¹³⁶ Trivedi Mayur VP, Rajeev Soman, Camilla Rodriguez, Tanu Singhal. The Outcome of Treating ESBL Infections with Carbapenems vs. Non Carbapenem Antimicrobials. Journal Associations of Physicians India (JAPI). 2012;60.

¹³⁷ Kelvin K.W. To W-UL, Jasper F.W. Chan, Herman Tse, Vincent C.C. Cheng, Pak-Leung Ho. Clinical outcome of the extended-spectrum b-lactamase producing Escherichia coli bacteremia in an area with high endemicity. International Journal of Infectious Disease. 2013;17:120-4.

Evaluación de la mortalidad y/o supervivencia de las terapias antimicrobianas no carbapenémicas.

Cinco de los 11 estudios incluidos reportaron mortalidad en los diferentes regímenes empleados. El único ensayo clínico encontrado que cumplía con los criterios de inclusión, si bien reportó mortalidad según el esquema antibiótico empleado, no fue realizado exclusivamente en población con infecciones por gérmenes gram negativos productores de BLEE, motivo por el cual los datos de mortalidad no se incluyeron en este análisis. Los cuatro estudios con hallazgos de mortalidad corresponden a 2 con diseño de cohorte y a 2 observacionales y 1 de casos y controles, con un total de 643 casos evaluados.

La cohorte retrospectiva evaluada por **Cheol-In, 2004**¹³⁸ con 133 pacientes, encontró que la terapia definitiva con cefalosporinas se asoció con mayor mortalidad (OR= 6.8 [IC95%] = 2,8 -16,4. P < 0,001). Adicionalmente, el uso de estos antimicrobianos se consideró factor de riesgo independiente para mortalidad a 30 días (P=0,015). Por otro lado, la mortalidad a 30 días fue menor en el grupo de carbapenems y de ciprofloxacina, comparado con los otros regímenes (cefalosporinas, aminoglucosidos, etc.), esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La cohorte estudiada por **Rodríguez-Baño, 2006**¹³⁹ con 43 casos, encontró mayor mortalidad con los regímenes antibióticos con cefalosporina o quinolona frente a aquellos que recibieron betalactámico /inhibidor de betalactamasa (BL/IBL) o carbapenémico, P= 0,05, con un OR ajustado (según fuente de infección y severidad) de 9,2 [IC95%] 1,2 – 70,2. P=0,03.

El estudio de casos y controles de **Lee Nan-Yao, 2013**¹⁴⁰ que evaluó 178 casos, encontró que la terapia con cefepime era un factor de riesgo independiente para

¹³⁸ Cheol-In Kang S-HK, Wan Beom Park, Ki-Deok Lee, Hong-Bin Kim, Eui-Chong Kim, Myoung-Don Oh, and Kang-Won Choe. Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2004;3442-7.

¹³⁹ Rodríguez-Baño J. María D. Navarro LR, Miguel A. Muniain, Marina de Cueto, María J. Ríos, José R. Hernández, and Alvaro Pascual. Bacteremia Due to Extended-Spectrum b-Lactamase-Producing Escherichia coli in the CTX-M Era: A New Clinical Challenge Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006;43:1407-14.

¹⁴⁰ Nan-Yao Lee C-CL, Wei-Han Huang, Ko-Chung Tsui, Po-Ren Hsueh, Wen-Chien Ko. Cefepime Therapy for Monomicrobial Bacteremia Caused by Cefepime-Susceptible Extended-Spectrum Beta-

mortalidad (OR: 9,9 IC95% 2,8-31. P< 0,001), además encontró que la tasa de mortalidad en terapia empírica adecuada con Cefepime era mayor que con los carbapenems, 47% vs 11,9% (P= 0,02 en mortalidad asociada a sepsis) 58% vs 17,9% (P=0,001 en mortalidad a 30 días) y 64% vs 39% (P=0,07 en mortalidad cruda) y en terapia definitiva también hubo mayor falla clínica, microbiológica y mortalidad a 30 días.

El estudio prospectivo observacional de **Paterson, 2003**¹⁴¹ que evaluó 85 casos, encontró mayor mortalidad a 14 días en el grupo que no recibió un carbapenémico en los 5 primeros días de la terapia antibiótica versus los que sí lo recibieron. OR: 0,17 IC95% 0,039- 0,755. P=0,012. La eficacia de la monoterapia con carbapenems fue significativamente superior a las quinolonas y Betalactámicos no carbapenémicos, P=0,019 y 0,009 respectivamente.

El estudio retrospectivo de **Kelvin, 2013** que incluyó 204 casos, a diferencia de los estudios anteriores no encontró diferencias significativas entre el régimen carbapenémico y no carbapenémico, en la mortalidad a 30 días. **Tabla 2.**

Evaluación de la respuesta clínica y/o microbiológica y falla terapéutica en los diferentes grupos antibióticos no carbapenémicos.

Régimen antimicrobiano con cefalosporinas de espectro extendido:

Evaluados en los 11 estudios, los aislamientos microbiológicos incluyeron *Escherichia coli* en 5 estudios y *Klebsiella pneumoniae* en 3 de ellos, el estudio de *Zanetti, 2004* no describe tipo de germen aislado.

Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: MIC Matters. Clinical Infectious Diseases. 2013;56(4):488 - 95.

¹⁴¹ David L. Paterson W-CK, Anne Von Gottberg, Sunita Mohapatra, Jose Maria Casellas, Herman Goossens, Lutfiye Mulazimoglu, Gordon Trenholme, Keith P. Klugman, Robert A. Bonomo, Louis B. Rice, Marilyn M. Wagener, Joseph G. McCormack, and Victor L. Yu Antibiotic Therapy for *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Implications of production of Extended Spectrum B-Lactamases. Clinical Infectious Diseases 2003;39:31-7

En el estudio ambispectivo de **Paterson, 2001**¹⁴² se presentó falla terapéutica en el 54% de los casos manejados con cefalosporinas de espectro extendido (CEE) cuando el estudio microbiológico reportaba sensibilidad *in vitro* y en el 100% de los casos que recibieron cefalosporina cuando la sensibilidad *in vitro* era intermedia. Las cefalosporinas evaluadas fueron cefotaxime, ceftriaxona, cefepime, ceftizoxime y ceftazidime. En este estudio también se encontró mejoría clínica de los pacientes al hacer cambio de la terapia a un carbapenémico (10/11 casos). El 100% de los casos evaluados correspondieron a episodios nosocomiales con predominio de foco primario pulmonar y abdominal.

En estudio de **Wong-Beringer, 2002**(15) que evaluó 36 casos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* encontró mayor respuesta clínica con los regímenes antimicrobianos que no incluían cefalosporinas (ampicilina/sulbactam, ciprofloxacina o Imipenem) tanto en el tratamiento de *E. coli* como en el de *K. pneumoniae*, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (P=0,34 y P=0,59) en los dos grupos de gérmenes. En este estudio la mayoría de los casos fueron nosocomiales y pacientes críticos de UCI.

El ensayo clínico de **Zanetti, 2003 (35)** que comparó cefepime versus imipenem-cilastatina en pacientes críticos con neumonía nosocomial, se encontró una tasa de respuesta clínica del 69% en el grupo de cefepime versus un 100% de éxito en el grupo manejado con Imipenem. No describe si la diferencia fue estadísticamente significativa. Llamativamente en el estudio de casos y controles de **Lee Nan-Yao, 2013** las tasas de falla terapéutica clínica, erradicación microbiológica y mortalidad a 30 días fueron mayores comparativamente con los carbapenems, hallazgos estadísticamente significativos.

En el estudio de **Cheol-In, 2004** la tasa de falla terapéutica con el régimen antibiótico que incluía cefalosporinas (cefotaxime, ceftriaxona, ceftizoxime o ceftazidime) fue del 45% versus el 26% en el régimen que no recibía cefalosporina (carbapenems, ciprofloxacina o aminoglucósidos), con una P=0,09. El grupo de pacientes críticos fue del 8% y la fuente primaria de infección fue principalmente pancreático-biliar y por neumonía. Sin embargo, este estudio en el análisis de

¹⁴² Paterson DLK, W. C. Von Gottberg, A. Casellas, J. M. Mulazimoglu, L. Klugman, K. P. Bonomo, R. A. Rice, L. B. McCormack, J. G. Yu, V. L. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. Journal of clinical microbiology. 2001;39(6):2206-12. Epub 2001/05/29.

mortalidad encontró diferencias estadísticas, observando asociación con mortalidad al usar las cefalosporinas como terapia definitiva.

Coa Bin, 2006¹⁴³ en su estudio observacional en población no crítica, encontró que la tasa de éxito fue similar con los tres regímenes antimicrobianos evaluados (ceftazidime, cefoperazona/clavulanato e Imipenem), la diferencia no fue estadísticamente significativa $P=0,6$. El imipenem fue el antibiótico más activo in vitro, pero sin superioridad clínica.

Régimen antimicrobiano con quinolonas: grupo antibiótico evaluado en 4 estudios, en dos de ellos, **Paterson, 2003** y **Cheol-In, 2004** describen la tasa de mortalidad asociada al uso de quinolonas y el estudio de **Trivedi, 2012** aunque evaluó las cefalosporinas en el grupo de los no carbapenémicos, no especifica en los hallazgos el comportamiento de las cefalosporinas frente a otros regímenes.

El estudio de **Cheol-In, 2004** en su análisis describe una tasa de mortalidad a 30 días para los pacientes manejados con ciprofloxacina del 10,3%, y del 12% para los carbapenémicos, sin diferencias estadísticas significativas. Por otra parte, el estudio de **Paterson, 2003** que incluye un número mayor de pacientes UCI, encuentra que la monoterapia con carbapenémicos es significativamente superior en términos de mortalidad que las quinolonas, con una $P= 0,019$ y que los betalactámicos, con una $P=0,009$.

En el estudio de **Endimiani, 2004**¹⁴⁴ de carácter retrospectivo, cuyos aislamientos correspondieron a *Klebsiella pneumoniae* de la cepa TEM-52, se encontró que las quinolonas comparadas con imipenem presentan mayor tasa de falla terapéutica, con diferencia estadística significativa, $P= 0,03$. La población asignada en este estudio fue tanto UCI como en no UCI.

¹⁴³ Cao Bin WH, Zhu Renyuan, Ning Yongzhong, Xie Xiuli, Xu Yingchun, Zhu Yuanjue, Chen Minjun. Outcomes of Cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M type Extended Spectrum B-Lactamase producing *Escherichia coli* Diagnostic microbiology and infectious disease. in2006;56(4):351-7.

¹⁴⁴ Endimiani AL, F. Perilli, M. Lombardi, G. Coli, A. Tamborini, A. Amicosante, G. Toniolo, A. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2004;38(2):243-51. Epub 2003/12/31.

Kelvin, 2013 por otro lado encuentra que la mortalidad a 30 días en el régimen con y sin fluoroquinolona es del 8,3% y 22,4% respectivamente, sin diferencias estadísticas. La población con E. coli evaluada tuvo como principal fuente de infección, las vías urinarias en población no en UCI, no hubo superioridad de las quinolonas pero tampoco fue inferior a los otros regímenes.

En el estudios de **Rodríguez-Baño, 2006** la tasa de mortalidad cruda en los pacientes manejados con quinolonas o cefalosporinas fue mayor que los regímenes de BL/IBL con un OR ajustado de 9,2 y una P=0,03. No se individualizo el resultado en el grupo de quinolonas y de cefalosporinas.

Régimen antimicrobiano con betalactámicos/inhibidor de betalactamasas

Cinco estudios en esta revisión evaluaron el papel de los Beta-lactámicos/Inhibidor de Betalactamasas en las infecciones por gramnegativos productores de betalactamasas productoras de BLEE. El estudio de **Paterson, 2003** describe mayor mortalidad con Betalactámicos no carbapenémicos, donde incluye a los BL/IBL, con tasas de mortalidad a 14 días del 50% versus 3,7% de los carbapenémicos.

Coa Bin, 2006, en su estudio de 22 casos, y **Kelvin, 2013** con 204 casos, no encuentran diferencias significativas en la tasa de éxito clínico, ni en la mortalidad a 30 días, entre los regímenes evaluados. P=0,63 y 0,73 respectivamente.

La cohorte de 43 pacientes evaluada por **Rodríguez-Baño, 2006** es la única que encuentra datos que favorecen a este grupo de antimicrobianos (BL/IBL), reportando una tasas de mortalidad menor en los grupos que recibieron carbapenémicos o BL/IBL comparado con quinolonas o cefalosporinas, OR ajustado de 9,2 con una P=0,03.

El estudio de **Trivedi, 2012** que evalúa 486 casos y compara carbapenems versus no carbapenems, con aislamiento bacteriano diverso, encuentra tasas de éxito clínico y de falla terapéutica similares para los dos regímenes, y llega a recomendar el uso de BLIBL como una opción en infecciones menos severas, sin embargo no muestra datos claros que sustenten esta recomendación.

Evaluación del efecto inóculo de los antimicrobianos

Debido a que la valoración del efecto inóculo no fue el objetivo principal de este estudio y no constituyó un criterio de inclusión para la presente revisión, no se dispone de muchos datos. Solo un estudio de los incluidos evaluó el efecto inóculo (*Endimiani, 2004*) encontrando que la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) y la Concentración Bactericida Mínima (CBM) para los aislamientos sensibles a ciprofloxacina presentaban cambios de acuerdo al tamaño del inóculo, por tanto in vitro el tamaño del inóculo incrementó significativamente la CIM y la CBM para este fármaco. La CIM para imipenem solo presentó variaciones mínimas con el tamaño del inóculo.

Evaluación de posibles indicaciones clínicas: No fue valorado directamente en los estudios.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los estudios evaluados en esta revisión son en su mayoría de carácter observacional, sólo uno de los 10 estudios es un ensayo clínico aleatorizado, cuya población evaluada fue de 202 pacientes; sin embargo, de este grupo sólo 23 fueron aislamientos de BLEE y lastimosamente las conclusiones respecto a mortalidad se extienden a la totalidad de los casos estudiados y no al subgrupo de gérmenes productores de BLEE. Los otros estudios incluidos lo constituyen cohortes y seguimientos de casos consecutivos, sobre los cuales se extraen las conclusiones que aquí se presentan.

La asociación de mayor mortalidad y resultados clínicos adversos en las infecciones por gram negativos productores de BLEE es referida con frecuencia en la literatura mundial, principalmente cuando se administra terapia antibiótica inapropiada, generalmente con ceftazidime,^{145,146,147,148} en esta revisión la

¹⁴⁵ Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18.

¹⁴⁶ Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Annals of internal medicine*. 1993;119(5):353-8. Epub 1993/09/01.

¹⁴⁷ David L. Paterson W-CK, Anne Von Gottberg, Sunita Mohapatra, Jose Maria Casellas, Herman Goossens, Lutfiye Mulazimoglu, Gordon Trenholme, Keith P. Klugman, Robert A. Bonomo, Louis

mortalidad fue mayor en los grupos que no recibieron carbapenémicos,^{149,150} aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se destaca que en el estudio de **Cheol-In, 2004** el uso de cefalosporinas se asoció a mayor mortalidad, sin embargo este grupo recibió CEE de tercera generación, sin incluir cefepime (considerado el más estable de las cefalosporinas frente a gérmenes BLEE), y dentro de los antibióticos utilizados estuvo ceftazidime, adicionalmente las cefalosporinas incluidas fueron aquellas a las que por definición una bacteria gram negativa BLEE es resistente, condición que debe tenerse en cuenta antes de extender estas conclusiones a todas las CEE.^{151,152,153}

Los resultados de mortalidad con las quinolonas en los estudios evaluados fue variable, encontrándose mayor mortalidad en los trabajos de **Paterson, 2003** y **Rodríguez-Baño, 2006** y buena respuesta clínica en los estudios de **Kelvin, 2013** y **Cheol-In, 2004**. Estos hallazgos pueden estar relacionados al hecho que el estudio llevado a cabo por Paterson, fue realizado en población principalmente crítica, y los estudios de Kelvin y Cheol-In, en pacientes no en UCI y con fuentes de infección principalmente urinaria, donde la literatura y el mismo autor D.L. Paterson plantea como posibilidad terapéutica a las quinolonas en ciertos escenarios clínicos, como los casos de menor severidad, sensibilidad in vitro e infecciones del tracto urinario, debido a que alcanza altas concentraciones en orina (5, 9, 10, 39).

B. Rice, Marilyn M. Wagener, Joseph G. McCormack, and Victor L. Yu Antibiotic Therapy for *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Implications of production of Extended Spectrum B-Lactamases. *Clinical Infectious Diseases* 2003;39:31-7

¹⁴⁸ Naumovski L, J. P. Quinn, D. Miyashiro, M. Patel, K. Bush, S. B. Singer, D. Graves, T. Palzkill, and A. M. Arvin. Outbreak of ceftazidime resistance due to a novel extended-spectrum b-lactamase in isolates from cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1991-6.

¹⁴⁹ Cheol-In Kang S-HK, Wan Beom Park, Ki-Deok Lee, Hong-Bin Kim, Eui-Chong Kim, Myoung-Don Oh, and Kang-Won Choe. Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2004:3442-7.

¹⁵⁰ Rodríguez-Baño J. María D. Navarro LR, Miguel A. Muniain, Marina de Cueto, Mari´a J. Ri´os, José´ R. Hernandez, and Alvaro Pascual. Bacteremia Due to Extended-Spectrum b-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in the CTX-M Era: A New Clinical Challenge *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006;43:1407-14.

¹⁵¹ Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18.

¹⁵² Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Annals of internal medicine.* 1993;119(5):353-8. Epub 1993/09/01.

¹⁵³ Naumovski L, J. P. Quinn, D. Miyashiro, M. Patel, K. Bush, S. B. Singer, D. Graves, T. Palzkill, and A. M. Arvin. Outbreak of ceftazidime resistance due to a novel extended-spectrum b-lactamase in isolates from cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1991-6.

Desafortunadamente, la resistencia a las quinolonas en los aislamientos de productores de BLEE se ha incrementado, con reportes de resistencia en algunos trabajos hasta del 18 y 31%^{154,155} lo cual hace que sus beneficios se limiten cada vez más. El estudio de **Endimiani, 2004** que comparó ciprofloxacina vs imipenem en pacientes críticos y no críticos con bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* encontró mayor falla terapéutica con la quinolona con una P significativa (p=0,03). Estos datos siguen posicionando a los carbapenémicos en la primera línea de manejo en infecciones por gérmenes BLEE, mientras otros antibióticos parecen tener menos indicaciones de su uso.

Los carbapenémicos fueron los antibióticos más estables en relación a menor mortalidad y mayor tasa de éxito clínico, aunque los datos no fueran estadísticamente significativos en su mayoría. Es muy probable que la diferencia encontrada respecto a los carbapenems en los trabajos de **Paterson, 2003** y **Kelvin, 2006** sean debido al tipo de poblacional estudiada; para el primero, el número de pacientes en UCI fue de 28/85 y la mayoría tuvieron bacteriemias secundarias a una fuente pulmonar o intra-abdominal, mientras que para el segundo estudio la población de UCI evaluada fue de 8/204 y la principal fuente de bacteriemia identificada fue urinaria (49%).

Los datos de la literatura posicionan a los carbapenémicos como la primera línea de manejo en infecciones severas, dado que son los antibióticos que cursan con menor asociación a mortalidad en infecciones graves por gérmenes productores de BLEE, estos datos parecen ser extraídos de las menores tasas de mortalidad encontradas cuando se comparan carbapenems frente a CEE, quinolonas o BL/IBL; sin embargo, se pudo ver en esta revisión que los resultados no son concluyentes, aunque existe menor mortalidad no hay diferencias estadísticas significativas entre estos grupos.^{156,157,158,159,160}

¹⁵⁴ Paterson DL. Epidemiology of Ciprofloxacin Resistance and Its Relationship to Extended-Spectrum b-Lactamase Production in *Klebsiella pneumoniae* Isolates Causing Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2000;30:437-8.

¹⁵⁵ Livermore GSBaDM. Antimicrobial Resistance Amongst *Klebsiella* spp. Collect from intensive care unit in Southern and Western Europe in 1997 – 198. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000;45:183 -9.

¹⁵⁶ Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *The New England journal of medicine*. 2010;362(19):1804-13. Epub 2010/05/14.

¹⁵⁷ Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18.

Respecto a las CEE, el cefepime, es considerado por algunos como una de las cefalosporinas más estables frente a los gérmenes productores de BLEE (según estudios de sensibilidad in vitro), consideración que ha llevado a sugerir éste fármaco como opción en el manejo de este tipo de infecciones.^{161,162,163} En esta revisión se encontró un ensayo clínico que lo evaluó (el estudio de **Zanetti, 2003**) que comparó cefepime vs imipenem, el cual encontró tasas de éxito del 69% vs el 100% respectivamente (no describe si fue estadísticamente significativo el hallazgo) y el estudios de casos y controles de **Lee Nan-Yao, 2013**, que reportó mayor falla terapéutica y mortalidad a 30 días con diferencias estadísticas, al tiempo que lo reconocía como un factor de riesgo independiente para mortalidad. En el artículo de Ramphal¹⁶⁴ se describen 3 reportes clínicos incluyendo el estudio de **Zanetti, 2003** donde cefepime ha demostrado no ser inferior a los carbapenémicos tanto en mejoría clínica, en erradicación microbiológica y mortalidad. Dos de estos estudios fueron presentados en conferencias en Chicago y Milán¹⁶⁵ y no pudieron ser localizadas por las bases de datos empleadas en la búsqueda. La utilidad de este antibiótico se ha planteado por algunos autores cuando la CIM sea $\leq 1\mu\text{g/mL}$, dato corroborado en el estudio de Lee Nan-Yao donde se encontró una relación lineal directa entre mortalidad en sepsis e incremento de la CIM ($P=0,004$) principalmente con valores >1 . Uno de los puntos

¹⁵⁸ Rodriguez-Baño J. Maria D. Navarro LR, Miguel A. Muniain, Marina de Cueto, Mari'a J. Ri'os, José R. Hernandez, and Alvaro Pascual. Bacteremia Due to Extended-Spectrum b-Lactamase-Producing Escherichia coli in the CTX-M Era: A New Clinical Challenge Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006;43:1407-14.

¹⁵⁹ Tsigrelis HSFaC. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care unit: Mechanism, Epidemiology and Management of Specific Pathogens. Critical care clinics. 2011;27(163 - 205).

¹⁶⁰ Wong Beringer A. Janet Hindler ML, Anne Marie Queenan, Nancy Lee, David A. Pegues, John P. Quinn, and Karen Bush Therapeutic challenges associated with extended spectrum, beta lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Pharmacotherapy. 2001;21:589.

¹⁶¹ Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18.

¹⁶² Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2000;6(9):460-3. Epub 2001/02/13.

¹⁶³ Jones RN BD, Gales AC. Sustained activity and spectrum of selected extended-spectrum b-lactams (carbapenems and cefepime) against Enterobacter spp. and ESBL-producing Klebsiella spp.: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (USA, 1997-2000). Int J Antimicrob Agents 2003;21:1-7.

¹⁶⁴ Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18

¹⁶⁵ Goethaert K JH, Van Looveren M, et al. Cefepime for the treatment of infections due to ESBL-producing Enterobacter aerogenes[abstract K-718]. In: Program and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago) Washington, DC: American Society for Microbiology. 2003.

en contra de este fármaco resulta en el hecho que se afecta por el tamaño del inóculo, como se ha demostrado en estudios in vitro,¹⁶⁶ lo cual limita su uso en ciertas condiciones que cursan con grandes inóculos bacterianos. Las conclusiones frente a este fármaco no son concluyentes

Los resultados clínicos con las CEE de tercera generación evidentemente resultaron en mayor falla terapéutica, datos esperados teniendo en cuenta que las enzimas tipo BLEE por definición hidrolizan a este grupo de fármacos.

Los datos en la literatura frente a los BL/IBL son variables, algunos autores consideran que deben evitarse en el tratamiento de gérmenes productores de BLEE, aunque el reporte de sensibilidad in vitro sea sensible,¹⁶⁷ esto se debe a que la mayoría de los estudios que los evalúan se derivan de trabajos realizados in vitro, donde la sensibilidad frente a los gérmenes productores de BLEE se mantiene en altas tasas,^{168,169} sin embargo, el desarrollo de resistencia frente a este grupo de fármacos también se desarrolla por otros métodos como la hiperproducción de Betalactamasas, la pérdida de porinas o las bombas de flujo, mecanismos de resistencia que muchas veces se adquiere junto a las enzimas BLEE.¹⁷⁰ Algunas experiencias clínicas han reportado tasas de mortalidad mayores al 50% con el uso de estos BL/IBL¹⁷¹

En esta revisión no se encontraron ensayos clínicos o diseños de estudios adecuados que permitieran concluir en favor de estos fármacos; por otro lado, los

¹⁶⁶ Thomson KS. Cefepime, Piperacillin-Tazobactam, and the Inoculum Effect in Test with Extended-Spectrum B-Lactamase- Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45:3548 - 54

¹⁶⁷ Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2000;6(9):460-3. Epub 2001/02/13.

¹⁶⁸ Rawat D. Extended-spectrum B-lactamase in Gram Negative Bacteria. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(3).

¹⁶⁹ Mathai D LM, Kugler KC, Pfaller MA, Jones RN. Antibacterial activity of 41 antimicrobials tested against over 2773 bacterial isolates from hospitalized patients with pneumonia. I. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 1998). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2001;39:105-16.

¹⁷⁰ Tsigrelis HSFaC. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care unit: Mechanism, Epidemiology and Management of Specific Pathogens. *Critical care clinics*. 2011;27(163 - 205).

¹⁷¹ Paterson DL VK, Gottberg A et al. In vitro susceptibility and clinical outcome of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;27:956.

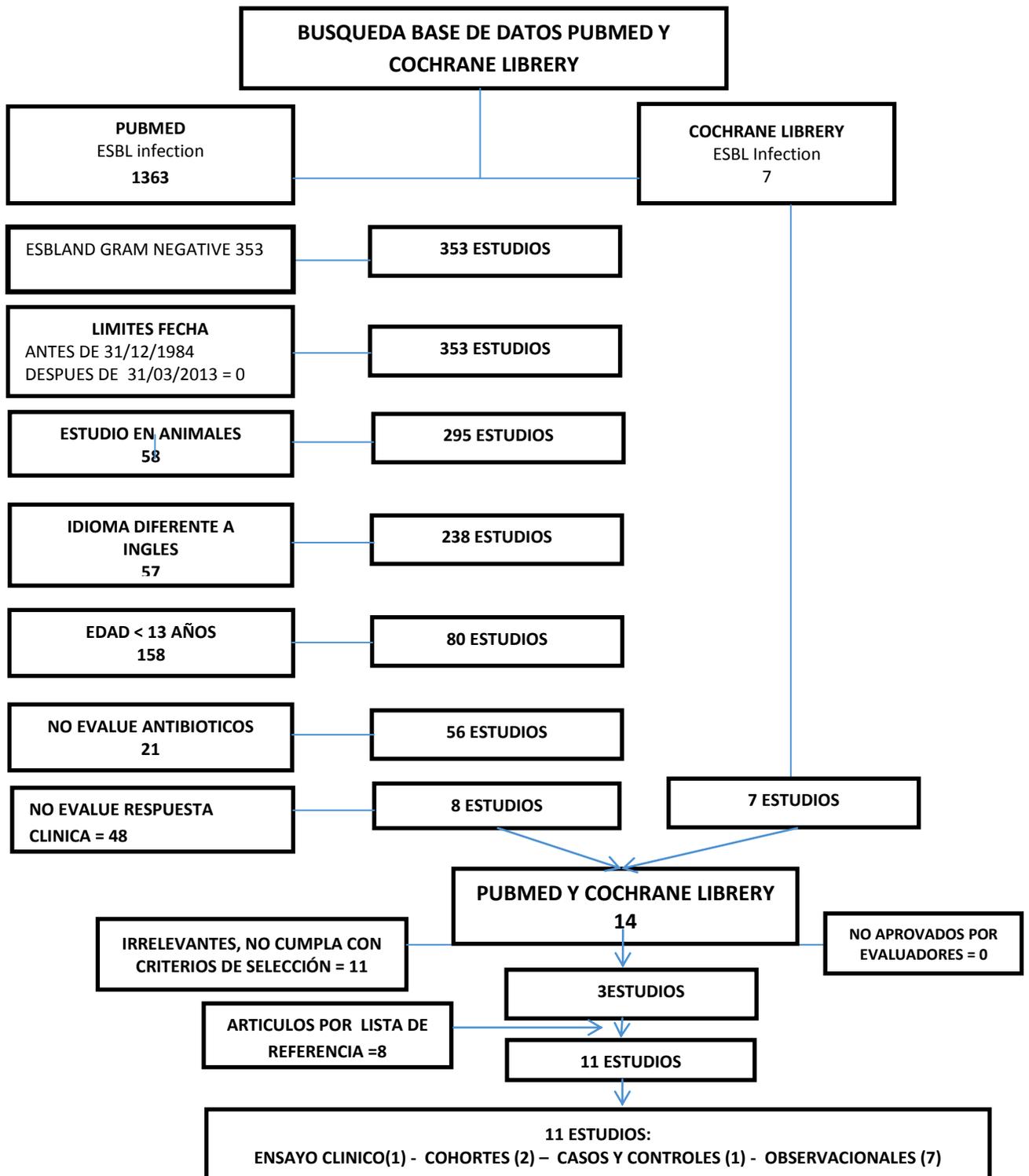
datos de los que se disponen son de estudios observacionales (**Cao-Bin, 2006; Trivedi, 2002, Kelvin, 2013; Paterson, 2003 y Rodríguez-Baño, 2006**) y que evaluaron diferentes BL/IBL arrojan datos poco claros, aunque en su mayoría no logran demostrar superioridad estadísticamente significativa respecto a otros regímenes terapéuticos; sin embargo, los resultados no son suficientes para recomendarlos como una opción de tratamiento.

En el caso clínico presentado al inicio del artículo, se describe un cuadro de bacteriemia por un germen gram negativo productor de BLEE, de foco urinario, en una mujer con una comorbilidad importante que es su diabetes y con exposición previa a cefalosporinas de tercera generación a causa de infecciones urinarias. La paciente se presenta séptica con hemocultivos positivos, motivo por el cual aunque el antibiograma describe sensibilidad a quinolonas, esta no es una opción terapéutica, adicionalmente pese a la sensibilidad de cefepime y piperacilina/tazobactam, estos dos fármacos como se describe en el presente artículo siguen teniendo un papel incierto, con resultados variables en respuesta clínica, lo cual deja como una opción segura en el tratamiento de gérmenes productores de BLEE el uso de carbapenems.

CONCLUSIONES

- Respecto a los hallazgos de mortalidad y tasa de éxito clínico y /o falla terapéutica se puede concluir lo siguiente:
- Si bien no hay datos contundentes que muestren superioridad de los carbapenémicos en términos de significancia estadística en mortalidad, éste régimen parece ser el más seguro cuando se trata de paciente críticamente enfermo y mayores tasas de éxito clínico.
- Las quinolonas pueden ser una opción en infecciones no severas de origen urinario.
- El uso de cefepime y de BL/IBL es controversial, los datos extraídos de los trabajos realizados no son concluyentes y faltan estudios con mayor poder estadístico que sustente su uso en estas infecciones, se podrían emplear en grupos muy seleccionados de pacientes.

Figura 1. Flujograma de búsqueda



ESTUDIO	DISEÑO	DURACION	CASOS	OBJETIVO	Nº UCI
Paterson, 2001	Observacional ambispectivo	1 mes	32	Respuesta clínica a cefalosporinas	No dato
Wong-Beringer, 2002	Observacional retrospectivo	NA	36	Respuesta clínica a CEE y no CEE	24
Zanetti, 2003	Ensayo clínico	Tiempo de terapia	209 (BLEE:23)	Respuesta clínica Cefepime vs Imipenem	23 (100%)
Cheol-In, 2003	Cohorte retrospectiva	NA	133	Respuesta a terapia inicial y mortalidad	11
Paterson, 2003	Observacional prospectivo	1 mes	440 (BLEE:85)	Mortalidad carbapenems y no-carbapenems.	28
Endimiani,2004	Observacional retrospectivo	NA	31	Respuesta clínica Cefepime vs Imipenem	13
Cao Bin, 2006	Observacional prospectivo	1 mes	22	Respuesta clínica a diferentes ATB	1
Rodríguez-Baño, 2006	Cohorte prospectiva	No dato	43	Mortalidad en diferentes regímenes ATB	1
Trivedi, 2012	Observacional prospectivo	No dato	486	Respuesta clínica carbapenems vs no carbapenems	No dato
Kelvin, 2013	Observacional retrospectivo	NA	204	Respuesta clínica a diferentes ATB y mortalidad a 30 días	8
Nan-Yao Lee,2013	Casos y Controles	No dato	178	Mortalidad a 30 días con Cefepime (casos) y Carbapenems (controles) y respuesta clínica.	No dato
*Con CIM (concentración inhibitoria					

mínima)sensible				
** Con CIM intermedia				
CEE: Cefalosporinas de espectro extendido				
No-CEE: no cefalosporina de espectro extendido				
† uso de cefalosporina como factor de riesgo individual para mortalidad a 30 días. La mortalidad individual no presento diferencias significativas.				

Continuación de tabla 1

GERMEN	MORTALIDAD	RESPUESTA
<i>Klebsiella sp.</i> y <i>E. coli</i>		Falla terapéutica: 54%* y 100% **
<i>K. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i>		Respuesta CEE: 28% <i>E. coli</i> y 50% <i>K. pnem.</i> Y no-CEE 86% y 50% respectivamente.
NO DATO		Respuesta Clínica Cefepime 69% Imipenem 100%
<i>K. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i>	A 30 días Cefepime: OR ajustado IC 95% = 9.18 (1.55 -54-5) p = 0,015†	Falla: Cefepime: 46% vs no Cefepime: 26% p= 0,09
<i>K. pneumoniae</i>	A 14 días Carbapenems: 4.8% vs no-Carbapenems: 27% (OR: 0,17 IC95% 0,03 – 0,75) p = 0,01. Superioridad de Carbapenems vs Quinolonas y BLIBL (p = 0,019 y 0,009)	
<i>K. pneumoniae</i>		Falla Ciprofloxacina 5/7 Imipenem 2/8 p= 0,03
<i>E. coli</i>		Tasa éxito similar Ceftazidime - Cefoperazona/clavulanato - Imipenem p = 0,63
<i>E. coli</i>	Régimen Cefepime o Quinolona vs Carbapenems o BLIBL: 35% vs	

	9% OR ajustado 9.2 (IC95% 1.2 – 70.2) p = 0,03.	
Múltiples		<p>Respuesta Carbapenems: 79.6% vs no-Carbapenems: 85.7%.</p> <p>Falla Terapéutica Carbapenems: 20% vs no Carbapenems: 14% p = 0,15</p>
<i>E. coli</i>	A 30 días Carbapenems: 29.8% No-carbapenems 19% p = 0,11	
<i>E. coli, E. cloacae ,y K. pneumoniae</i>	<p>A 30 días terapia empírica Cefepime: 58% Carbapenems:17% p=0.02</p> <p>A 30 días terapia definitiva Cefepime OR 7,1 IC95% 2,3-20 p<0.001</p>	<p>Cefepime, factor de riesgo para mortalidad (OR 9,9 IC95% 2,8-31 p<0.001)</p> <p>Falla Clínica terapia definitiva Cefepime (OR, 6,2; IC95% 1,7-22,5; P=0.002).</p> <p>Falla microbiológica(OR, 5,5; IC95% 1,3-25,6; P0.04)</p>

Tabla 2. Características estudios que evaluaron mortalidad

ESTUDIO	ATB*	CASOS	Nº UCI	GERMEN	INFECCION	HALLAZGOS
Cheol-In, 2003 Cohorte retrospectiva	CEE Vs No-CEE: carbapenems, ciprofloxacina, aminoglicosidos	133		<i>K. pneumoniae</i> <i>y E. coli</i>	Bacteriemia: 100%. Fuentes de bacteriemia: - Primaria: 33% - Pancreático-biliar: 10% - Neumonía: 50% - ITU: 14% - Peritonitis 68%	-Asociación con mortalidad para CEE** vs no-CEE: 56.3% vs 15.8% OR6.83 (2.84 -16.46) p < 0,001. -CEE factor de riesgo independiente para mortalidad a 30 días como terapia definitiva, OR 9.18 (1.55 -54-5) p = 0,015.
Paterson, 2003 Observacional prospectivo	Carbapenems Vs. No Carbapenems†	440 (BLEE:85)	28	<i>K. pneumoniae</i>	Bacteriemia: 100% Fuentes de bacteriemia: - Neumonía: 21-24% - Intra-abdominal: 14-34% - ITU: 19 – 6% - Heridas: 9 – 3%	Mortalidad por toda causa a 14 días con carbapenems 4.8% vs 27% en no carbapenems. p = 0,012
Rodríguez-Baño, 2006 Cohorte prospectiva	A:Cefalosporinas o fluoroquinolona Vs B: BLIBL o carbapenémico	43	1	<i>E. coli</i>	Bacteriemia: 100% - Nosocomiales (21) - De la comunidad - Asociadas a cuidado de la salud	Tasa de mortalidad en el grupo A: 35% vs B: 9%. El OR ajustado (por fuente de infección y severidad) 9.2 (1.2 – 70.2) p= 0,03.

Kelvin, 2013	Carbapenémicos	204	8	<i>E. coli</i>	Bacteriemia: 100%	Mortalidad a 30 días con carbapenémicos: 29% vs 19% no carbapenémicos p=0,11
Observacional retrospectivo	Vs No Carbapenémico‡				Fuente de bacteriemia: - UTI: 43% - Biliar: 23% - Intra-abdominal: 6%	-BLIBL vs No-BLIBL p=0,7 -Cefalosporina vs no-Cefalosporina p=0.6 -Fluoroquinolona vs no-fluoroquinolona p=0.2
Lee Nan-Yao, 2013	Cefepime	178	No dato	<i>E. coli,</i>	Bacteriemia: 100%	Cefepime, factor de riesgo para mortalidad (OR 9,9 IC95% 2,8-31 p<0.001)
Casos y Controles	Vs Carbapenems			<i>E. cloacae</i> <i>K. pneumoniae</i>	Fuente de bacteriemia: - Neumonía: 24% - Inf. Asoc. Catéter 18% - Tej. Blandos 18%	Falla Clínica terapia definitiva Cefepime (OR, 6,2; IC95% 1,7-22,5; P=0.002). Falla microbiológica (OR,5,5;IC95% 1,3-25,6; P0.04)

***ATB** Antibiótico

****CEE** Cefalosporina de Espectro Extendido (cefotaxime, ceftriaxona, ceftizoxime, ceftazidime)

† No carbapenems: ciprofloxacina, cefalosporinas (cefepime, ceftriaxona, cefotaxime), BLIBL, Amikacina.

‡ No carbapenems: BLIBL (amoxicilina/clavulanato, piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato); Cefuroxime, fluoroquinolonas, otros.

BIBLIOGRAFIA

Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000;45(2):183-9. Epub 2000/02/08.

Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(5):682-90.

cefepime [abstract O275]. In: Programs and abstracts of the 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Milan) Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2002;42.

Cao Bin WH, Zhu Renyuan, Ning Yongzhong, Xie Xiuli, Xu Yingchun, Zhu Yuanjue, Chen Minjun. Outcomes of Cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M type Extended Spectrum B-Lactamase producing *Escherichia coli* *Diagnostic microbiology and infectious disease*. in2006;56(4):351-7.

Cheol-In Kang S-HK, Wan Beom Park, Ki-Deok Lee, Hong-Bin Kim, Eui-Chong Kim, Myoung-Don Oh, and Kang-Won Choe. Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;3442-7.

David L. Paterson W-CK, Anne Von Gottberg, Sunita Mohapatra, Jose Maria Casellas, Herman Goossens, Lutfiye Mulazimoglu, Gordon Trenholme, Keith P. Klugman, Robert A. Bonomo, Louis B. Rice, Marilyn M. Wagener, Joseph G. McCormack, and Victor L. Yu Antibiotic Therapy for *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Implications of production of Extended Spectrum B-Lactamases. *Clinical Infectious Diseases* 2003;39:31-7.

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 medicine*. 2002;28(12):1718-23. Epub 2002/11/26.

DF B. Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia: años 2006, 2007 y 2008. *Biomédica*. 2010;30:371-81.

D. F. Alternatives to carbapenems in ESBL-producing *Escherichia coli* infections. *Médecine et maladies infectieuses*. 2012;43:62-6.

Dhillon RH, Clark J. ESBLs: A Clear and Present Danger? *Critical care research and practice*. 2012;2012:625170. Epub 2011/07/19.

Drago L, De Vecchi E, Mombelli B, Nicola L, Valli M, Gismondo MR. Activity of levofloxacin and ciprofloxacin against urinary pathogens. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2001;48(1):37-45. Epub 2001/06/22.

Endimiani AL, F. Perilli, M. Lombardi, G. Coli, A. Tamborini, A. Amicosante, G. Toniolo, A. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;38(2):243-51. Epub 2003/12/31.

Elm Ev. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008;61:344 - 9.

Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Critical care clinics*. 2011;27(1):163-205. Epub 2010/12/15.

Gales AC BA, Sampaio J, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) isolated in hospitals in Brazil. *Braz J Infect Dis* 1997;1:196-203.

Goethaert K JH, Van Looveren M, et al. Cefepime for the treatment of infections due to ESBL-producing *Enterobacter aerogenes*[abstract K-718]. In: Program and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago) Washington, DC: American Society for Microbiology. 2003.

Gülmezoglu AM KJ, Carroli G, Hofmeyr GJ, Lumbiganon P, Mittal S, Cheng. Systematic reviews of observational epidemiological studies: new challenges in research synthesis? The WHO Reproductive Health Library. 2004;7.

Hand APaK. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(suppl 3):25 - 33.

Higgins J GS, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. version 5.1.02011.

Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2003;45(4):279-85. Epub 2003/05/06.

HW B, GH T, JS B, JE E, D G, LB R, et al. - Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of. D - 9203213. (- 1537-6591 (Electronic)):T - ppublish.

Ines R-P. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a tertiary care hospital in Madrid: epidemiology, risk factors and antimicrobial susceptibility patterns. *Emerg Health Threats J*. 2012;5.

JP V. Mejorar la comunicacion de estudios observacionales en epidemiologia (STROBE): Explicacion y elaboracion. *GacSaint*. 2009

Jacoby G, Han P, Tran J. Comparative in vitro activities of carbapenem L-749,345 and other antimicrobials against multiresistant gram-negative clinical pathogens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1997;41(8):1830-1. Epub 1997/08/01.

Jones RN BD, Gales AC. Sustained activity and spectrum of selected extended-spectrum b-lactams (carbapenems and cefepime) against *Enterobacter* spp. and ESBL-producing *Klebsiella* spp.: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (USA, 1997–2000). *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:1-7.

Kelvin K.W. To W-UL, Jasper F.W. Chan, Herman Tse, Vincent C.C. Cheng, Pak-Leung Ho. Clinical outcome of the extended-spectrum b-lactamase producing *Escherichia coli* bacteremia in an area with high endemicity. *International Journal of Infectious Disease*. 2013;17:120-4.

Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1985;28(2):302-7. Epub 1985/08/01.

Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1996;38(3):409-24. Epub 1996/09/01.

Livermore GSBaDM. Antimicrobial Resistance Amongst *Klebsiella* spp. Collect from intensive care unit in Southern and Western Europe in 1997 – 1998. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000;45:183 -9.

Mathai D LM, Kugler KC, Pfaller MA, Jones RN. Antibacterial activity of 41 antimicrobials tested against over 2773 bacterial isolates from hospitalized patients with pneumonia. I. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 1998). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2001;39:105-16.

Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Annals of internal medicine*. 1993;119(5):353-8. Epub 1993/09/01.

Nan-Yao Lee C-CL, Wei-Han Huang, Ko-Chung Tsui, Po-Ren Hsueh, Wen-Chien Ko. Cefepime Therapy for Monomicrobial Bacteremia Caused by Cefepime-Susceptible Extended-Spectrum Beta-Lactamase–Producing Enterobacteriaceae: MIC Matters. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(4):488 - 95.

Naumovski L, J. P. Quinn, D. Miyashiro, M. Patel, K. Bush, S. B. Singer, D. Graves, T. Palzkill, and A. M. Arvin. Outbreak of ceftazidime resistance due to a novel extended-spectrum b-lactamase in isolates from cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:1991-6.

Paterson DL VK, Gottberg A et al. In vitro susceptibility and clinical outcome of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;27:956.

Paterson DL. Epidemiology of Ciprofloxacin Resistance and Its Relationship to Extended-Spectrum b-Lactamase Production in *Klebsiella pneumoniae* Isolates Causing Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2000;30:437-8.

Paterson DLK, W. C. Von Gottberg, A. Casellas, J. M. Mulazimoglu, L. Klugman, K. P. Bonomo, R. A. Rice, L. B. McCormack, J. G. Yu, V. L. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(6):2206-12. Epub 2001/05/29.

Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2000;6(9):460-3. Epub 2001/02/13.

Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *The New England journal of medicine*. 2010;362(19):1804-13. Epub 2010/05/14.

Pillay T PD, Adhikari M, Sturm AW. Piperacillin/tazobactam in the treatment of *Klebsiella pneumoniae* infections in neonates. *Am J Perinatol* 1998;15:47-51.

Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42 Suppl 4:S164-72. Epub 2006/03/18.

Ramphal R BJ, Yigit H, et al. Outcomes of infections caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing strains of *E. coli* and *Klebsiella* spp. treated with

Rawat D. Extended-spectrum B-lactamase in Gram Negative Bacteria. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(3).

Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(5):1018-29. Epub 2007/09/15.

Rodriguez-Baño J. Maria D. Navarro LR, Miguel A. Muniain, Marina de Cueto, Mari´a J. Ri´os, Jose´ R. Hernandez, and Alvaro Pascual. Bacteremia Due to Extended-Spectrum b-Lactamase– Producing *Escherichia coli* in the CTX-M Era: A New Clinical Challenge *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;43:1407-14.

Roland RK MR, Silbert S, Bolsoni AP, Sader HS. In vitro antimicrobial activity of piperacillin/tazobactam in comparison with other broad-spectrum beta-lactams. *Braz J Infect Dis* 2000;4:226-35.

R I. Extended Expectrum beta-lactamase-producing bacteria in a tertiary care hospital in Madrid: Epidemiology, risk factor and antimicrobial susceptibility patterns. *Emerg Health Threats J* 2012;5:11589.

Trivedi Mayur VP, Rajeev Soman, Camilla Rodriguez, Tanu Singhal. The Outcome of Treating ESBL Infections with Carbapenems vs. Non Carbapenem Antimicrobials. *Journal Associations of Physicians India (JAPI)*. 2012;60.

Tsigrelis HSFaC. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care unit: Mechanism, Epidemiology and Management of Specific Pathogens. *Critical care clinics*. 2011;27(163 - 205).

Thomson KS. Cefepime, Piperacillin-Tazobactam, and the Inoculum Effect in Test with Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45:3548 - 54.

Wong-Beringer A, Hindler, Janet, Loeloff, Michael, Queenan, Anne Marie Lee, Nancy Pegues, David A. Quinn, John P. Bush, Karen. Molecular Correlation for the Treatment Outcomes in Bloodstream Infections Caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with Reduced Susceptibility to Ceftazidime. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(2):135-46.

Wong Beringer A. Janet Hindler ML, Anne Marie Queenan, Nancy Lee, David A. Pegues, John P. Quinn, and Karen Bush Therapeutic challenges associated with extended spectrum, beta lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Pharmacotherapy*. 2001;21:589.

Zanetti GB, F. Greub, G. Garbino, J. Kinge, T. Lew, D. Romand, J. A. Bille, J. Aymon, D. Stratchounski, L. Krawczyk, L. Rubinstein, E. Schaller, M. D. Chiolerio, R. Glauser, M. P. Cometta, A. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(11):3442-7. Epub 2003/10/25.

