Impacto clínico del desescalamiento a ertapenem en pacientes críticos con infecciones por *Enterobacteriaceae*

Diana P. Cuesta[1], Victor M. Blanco[2,3,4], Marta E. Vallejo[1,5], Cristhian Hernández-Gómez[2], Juan J. Maya[2], Gabriel Motoa[2], Adriana Correa[2], Lorena Matta[6], Fernando Rosso[4], Ruben D. Camargo[7], Martin Muñoz[8], Elizabeth Florez[5], Jorge Nagles[9], Amparo Ovalle[10], Sergio Reyes[2] y María V. Villegas[2,11]

[1]Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.
[2]Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas - CIDEIM, Cali, Colombia.
[3]Universidad ICESI, Cali, Colombia.
[4]Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Colombia.
[5]Hospital General de Medellín. Medellín, Colombia.
[6]Clínica Universitaria Rafael Uribe Uribe. Cali, Colombia.
[7]Clínica General del Norte. Barranquilla, Colombia.
[8]Centro Médico Imbanaco. Cali, Colombia.
[9]Clínica Las Américas. Medellín, Colombia.
[10]Hospital Federico Lleras Acosta. Ibagué, Colombia.
[11]Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

Nombre de las instituciones donde este estudio fue realizado: Clínica General del Norte. Barranquilla, Colombia; Centro Médico Imbanaco. Cali, Colombia; Clínica Comfenalco Universidad Libre. Cali, Colombia; Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Colombia; Hospital Federico Lleras Acosta. Ibagué, Colombia; Clínica Las Américas. Medellín, Colombia; Hospital General de Medellín. Medellín, Colombia.

Conflicto de Intereses: La Dra. Cuesta declara *grants* de Merck Sharp & Dohme (MSD) durante la realización del estudio y ha recibido financiamiento de investigación por parte de MSD en los últimos 3 años. La Dra. Vallejo declara *grants* de MSD durante la realización del estudio; ha sido miembro del comité asesor de AstraZeneca Colombia S.A., y ha recibido remuneraciones por parte de MSD, Merck Colombia, Pfizer Colombia, Abbott Colombia, bioMérieux Colombia S.A.S., Grupo Familia and Electroquímica West S.A en los últimos tres años. La Dra. Correa declara *grants* de MSD, durante la realización del estudio; remuneraciones por parte de MSD, BIOMERIEUX, por fuera del trabajo sometido. La Dra. Matta ha sido conferencista de MSD y Amarey en los últimos dos años. La Dra. Villegas declara *grants* de MSD y remuneraciones por parte de MSD, Merck Colombia, *grants* de Novartis, *grants* y remuneraciones de Pfizer, *grants*, y remuneraciones de Astrazeneca, remuneraciones de Zambon, *grants* y remuneraciones de Abbott, *grants* de West, todo por fuera del estudio sometido. Todos los demás autores declaran no tener conflictos de interés.
Fuente de financiamiento: Este estudio recibió soporte financiero de Merck Sharp & Dohme (Contrato # 37329) para su implementación. El patrocinador financiero no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, recolección de información y análisis, decisión de publicación o preparación del manuscrito.

Recibido: 14 de junio de 2018
Aceptado: 17 de diciembre de 2018

Correspondencia a:
Sergio Reyes
sergiorsor1990@gmail.com

Clinical impact of ertapenem de-escalation in critically-ill patients with *Enterobacteriaceae* infections

Background: Ertapenem has proven to be effective for extended-spectrum beta-lactamases-producing *Enterobacteriaceae* but lacks activity against non-fermenters; de-escalation to this antibiotic may reduce the selection of resistance to *Pseudomonas aeruginosa* and improve clinical outcomes. *Aim:* To evaluate the clinical impact of de-escalation from broad-spectrum anti-pseudomonal agents to ertapenem, a non-pseudomonal antibiotics for *Enterobacteriaceae* infections in critically-ill patients. *Methods:* We conducted a prospective cohort study in adult patients admitted to intensive care units (ICUs) who had *Enterobacteriaceae* infections and were de-escalated from empiric anti-pseudomonal coverage to non-pseudomonal antibiotics. Cox proportional hazards models were performed comparing all-cause mortality and length of hospital stay between patients who remained on anti-pseudomonal coverage versus those who were de-escalated to ertapenem. *Results:* 105 patients in the anti-pseudomonal group were compared to 148 patients in the ertapenem de-escalation group. De-escalation was associated with lower all-cause mortality compared to patients who remained on anti-pseudomonal coverage (adjusted Hazard Ratio 0.24; 95% CI: 0.12-0.46). The length of ICU stay was similar between the groups. *Discussion:* ICU patients with *Enterobacteriaceae* infections de-escalated to ertapenem therapy had better outcomes compared to patients who remained on broad-spectrum, anti-pseudomonal therapy, suggesting that de-escalation is a safe approach amongst ICU patients.

Keywords: Intensive care unit; *Enterobacteriaceae* Infections; ertapenem; de-escalation; mortality.
Palabras clave: Unidad de cuidado intensivo; infecciones por *Enterobacteriaceae;* ertapenem; desescalamiento; mortalidad.

Introducción

Una terapia antimicrobiana oportuna y adecuada está asociada con menor morbilidad y mortalidad en pacientes críticos[1-4]. En los pacientes en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), el manejo empírico terapéutico de amplio espectro, que incluye cubrimiento para *Pseudomonas aeruginosa*, ha sido ampliamente recomendado, principalmente en pacientes con factores de riesgo[5,6]; sin embargo, una vez que los patógenos hayan sido identificados y la susceptibilidad antimicrobiana haya sido determinada, la terapia empírica debe ser modificada basada en estos resultados. Esta modificación conocida como desescalamiento, es una de las estrategias utilizadas en los programas de optimización de uso de antimicrobianos, y podría incluir tres estrategias diferentes: suspender el tratamiento antimicrobiano si no hay una infección; reducir el espectro de cobertura antimicrobiana según la respuesta clínica y los resultados de los cultivos de acuerdo con la susceptibilidad de los patógenos identificados o cambiar de terapia combinada a monoterapia una vez el patógeno sea aislado en un cultivo[7,8]. Esta estrategia mejora los resultados clínicos, reduce el potencial de efectos adversos, incluyendo la aparición de resistencia antimicrobiana, y puede ser costo-efectivo[6,9].

Ertapenem es un carbapenem del grupo 1, el que al carecer de actividad anti-pseudomonas tiene el potencial de reducir la selección de resistencia en *P. aeruginosa*[10]. Esto puede ser particularmente útil en la UCI donde *Pseudomonas* multi-resistentes representan una verdadera amenaza[10-14]. Ertapenem es activo contra las bacterias pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*, incluyendo las productoras de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y cefalosporinasas tipo AmpC. Los médicos clínicos, a menudo tienen dudas con relación al desescalamiento a ertapenem en pacientes críticos debido,

entre otras, a la evidencia limitada que existe frente a la eficacia de ertapenem en el tratamiento de infecciones graves, especialmente en pacientes hospitalizados en la UCI[15-17]. Nuestro objetivo fue evaluar el impacto clínico del desescalamiento a ertapenem en pacientes críticos y clínicamente estables con infecciones por *Enterobacteriaceae,* una vez confirmada microbiológicamente.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de tipo cohorte prospectiva entre febrero de 2008 y junio de 2012 en siete UCIs de adultos ubicadas en hospitales de mediana y alta complejidad en Colombia. Los siguientes hospitales fueron incluidos: a) Clínica General del Norte en Barranquilla; b) Centro Médico Imbanaco; c) Corporación Comfenalco Universidad Libre; d) Fundación Clínica Valle del Lili en Cali; e) Hospital Federico Lleras Acosta en Ibagué y f) Hospital General de Medellín y Clínica Las Américas en Medellín.

Con el fin de ser elegibles para la inclusión al estudio, los pacientes debían haber sido tratados inicialmente de manera empírica con cualquier β-lactámico antipseudomonas, acompañado o no de un aminoglucósido o fluoroquinolona. Los pacientes fueron incluidos una vez que una *Enterobacteriaceae* fuera identificada en cualquier muestra clínica, con una concentración inhibitoria mínima (CIM) ≤ 1µg/mL para ertapenem, y se identificara al paciente con una infección clínicamente significativa basado en la revisión de su historial por parte de dos médicos clínicos entrenados en enfermedades infecciosas. Los pacientes fueron excluidos del estudio si cualquiera de los siguientes criterios se cumplía: a) muerte antes de que los resultados microbiológicos estuvieran disponibles; b) existencia de una infección polimicrobiana o infección en un sitio diferente con otro microorganismo; c) antimicrobianos empíricos cambiados antes de la admisión en UCI; d) desescalamiento a un antimicrobiano distinto a ertapenem y e) modificación de la terapia empírica a una cobertura más amplia que la recibida inicialmente.

Los pacientes potencialmente elegibles fueron identificados a través del software WHONET basado en los resultados microbiológicos. Una vez que los criterios de elegibilidad estuvieran cumplidos, un formato estandarizado era diligenciado. El equipo de investigación no influyó en ningún momento en la decisión terapéutica por parte de los médicos clínicos a cargo de los pacientes, ni en la selección de la terapia antimicrobiana empírica (TAE).

Se registró la información socio-demográfica, condiciones médicas pre-existentes, escala APACHE II (por sus siglas en inglés; *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), datos microbiológicos, fuente de infección, datos sobre el tratamiento e información sobre los resultados clínicos. El desenlace primario fue la muerte por cualquier causa y el secundario fue la duración de la estancia en UCI relacionada a la infección.

El estudio se realizó de acuerdo con las guías de ética locales e internacionales correspondientes. El protocolo fue aprobado por el comité de revisión institucional del Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM) y de las instituciones participantes. El Comité de Ética de CIDEIM consideró que el consentimiento informado no era necesario debido a que sólo se usó información documental prospectiva a partir de la fuente de información de la historia clínica electrónica y reporte microbiológico.

Análisis estadístico

Los pacientes desescalados a ertapenem fueron comparados con aquellos en los que se mantuvo la terapia anti-pseudomonas. Las variables categóricas se describieron usando frecuencias absolutas y porcentajes y se compararon usando la prueba de χ^2. Las variables continuas fueron descritas usando medianas y rangos intercuartílicos y comparadas usando la prueba U de Mann-Whitney. Como los pacientes no fueron asignados a cada grupo de manera aleatoria, se obtuvo un puntaje de propensión que fue calculado para desescalamiento a ertapenem en el día 3 de terapia, momento en el que el desescalamiento era esperado. El puntaje de propensión fue generado mediante un modelo de regresión logística incorporando las siguientes variables: hospital, género y especie del patógeno y los antimicrobianos empíricos administrados. Debido a las diferencias en la atención del paciente y los protocolos de tratamiento entre los hospitales, la mortalidad por cualquier causa en UCI fue ajustada en el análisis multivariado por un potencial efecto de grupo.

Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para obtener los *hazard ratios* (HRs) y sus intervalos de confianza (IC) de 95% de la asociación entre la TAE desescalada a ertapenem y mortalidad por cualquier causa después de la verificación del supuesto de proporcionalidad. Los pacientes que fueron dados de alta vivos de la UCI fueron censurados. El modelo final incluyó el puntaje de propensión y las variables asociadas en el análisis bivariado con valores $p < 0,25$ para el resultado primario. Las curvas de supervivencia fueron establecidas usando el método de Kaplan-Meier, y las diferencias entre los grupos fue determinada usando la prueba de *log-rank*. Las diferencias en la mediana de la duración de estancia en la UCI relacionada a la infección fueron evaluadas usando la prueba de U de Mann-Whitney. El nivel de decisión crítico para las pruebas estadísticas fue un valor de $p < 0,05$, y todos fueron pruebas de doble cola. El análisis estadístico fue realizado usando IBM SPSS Statistics v.19 y STATA v.11 software.

Resultados

Se obtuvieron 1.535 pacientes con aislados por *Enterobacteriaceae* identificados en las siete UCIs durante el periodo de estudio. De éstos, 253 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados. En 148 pacientes se observó el desescalamiento a ertapenem y en 105 se mantuvo el mismo régimen empírico.

La mediana de edad fue menor en pacientes desescalados a ertapenem, 57 años (RIQ: 41-73) respecto al grupo de modificación de TAE, (67 RIQ 53-75, valor p 0,007). Los pacientes desescalados a ertapenem tuvieron un APACHE II más alto (mediana: 20, RIQ 15-27) que el grupo control (mediana: 15, RIQ 12-19) (p = 0,0001). Las infecciones más comunes en ambos grupos fueron las del torrente sanguíneo y tracto urinario. El sexo, la presencia de co-morbilidades (excepto hipertensión arterial y enfermedad hepática) y los aislados de *Enterboacteriaceae* fueron similares entre los grupos. La estancia en UCI previa al inicio de la terapia empírica fue mayor en los pacientes desescalados a ertapenem, p = 0,049) (Tabla 1).

En los pacientes desescalados a ertapenem la monoterapia empírica fue menos frecuente, 68 vs 93%, p < 0,0001, y recibieron una mayor cantidad de antimicrobianos frente al grupo de no modificación de la TAE, (mediana 2,5 RIQ 2-3 vs 1 RIQ 1-1, p < 0,001) (Tabla 2). La diferencia de mediana del total de antimicrobianos recibidos fue 1 (RIQ 1-2).

La mortalidad por cualquier causa en UCI fue 8,8% para el grupo de ertapenem y 23,8% para el grupo control (HR crudo = 0,39; IC 95% 0,19-0,76, p < 0,0001). El efecto del desescalamiento en la reducción de las tasas de mortalidad se mantuvo incluso después de realizar el ajuste para las diferencias residuales entre los grupos de tratamiento (HR ajustado = 0,24; IC

Tabla 1. Características de base de los pacientes admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos con infecciones por *Enterobacteriaceae*

Característica	Desescalamiento a ertapenem n = 148 (%)	No cambio en la TAE n = 105 (%)	Valor p
Edad, años, mediana (RIQ)	57 (41-73)	67 (53-75)	0,007
Sexo masculino	64 (43)	56 (53)	0,113
Puntuación APACHE II, mediana (RIQ)	20 (15-27)	15 (12-19)	< 0,001
Co-morbilidades			
Hipertensión arterial	49 (33)	49 (47)	0,029
Enfermedad cardiaca	31 (21)	27 (26)	0,374
Diabetes mellitus	29 (20)	21 (20)	0,936
Enfermedad renal	22 (15)	11 (10)	0,307
Inmunosupresión	15 (10)	5 (5)	0,119
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	14 (9)	7 (7)	0,428
Enfermedad hepática	1 (1)	5 (5)	0,035
Otras co-morbilidades	36 (24)	4 (4)	0,397
Fuente de la infección			
Sangre	53 (36)	32 (30)	0,001
Tracto urinario	42 (28)	28 (27)	
Intra-abdominal	22 (15)	6 (6)	
Neumonía nosocomial	20 (14)	22 (21)	
Piel y tejidos blandos	5 (3)	15 (14)	
Otros	6 (4)	2 (2)	
Bacteria aislada			
Klebsiella pneumoniae	66 (45)	37 (35)	0,054
Escherichia coli	43 (29)	34 (32)	
Enterobacter cloacae	13 (9)	10 (10)	
Serratia marcescens	6 (4)	13 (12)	
Proteus mirabilis	4 (3)	6 (6)	
Otros	15 (10)	5 (5)	
Tiempo de estancia en UCI antes de TAE, días, mediana (RIQ)	3 (0-10)	0 (0-6,5)	0,049

UCI: Unidad de Cuidado Intensivo; TAE: terapia antimicrobiana empírica; RIQ: rango inter-quartílico.

Tabla 2. Terapia antimicrobiana entre los pacientes admitidos en la Unidad de Cuidado Intensivo con infecciones causadas por *Enterobacteriaceae*

Características	Desescalamiento a ertapenem n = 148 (%)	No cambio en la TAE n = 105 (%)	Valor p
Antimicrobiano empírico en monoterapia	100 (68)	98 (93)	< 0,0001
Tiempo de TAE, días, mediana (RIQ)	3 (2-4)	-	-
Antimicrobiano empírico			
Cefepime	63 (43)	39 (37)	0,386
Meropenem	34 (23)	30 (29)	0,313
Amikacina	26 (18)	7 (7)	0,011
Piperacilina/tazobactam	24 (16)	22 (21)	0,336
Imipenem/cilastatina	17 (12)	4 (4)	0,036
Otros	33 (22)	10 (10)	0,008
Número total de antimicrobianos usados, mediana (RIQ)	2,5 (2-3)	1 (1-1)	< 0,001

TAE: Terapia antimicrobiana empírica. RIQ: rango inter-quartílico

Tabla 3. Todas las causas de mortalidad en UCI/UCIN por grupo de estudio en pacientes con infección por *Enterobacteriaceae* de acuerdo con la modificación de la terapia empírica

Grupo de estudio	Muerte por cualquier causa UCI n (%)	Riesgo relativo (IC 95%)	*Hazard ratio* ajustado[a] (IC 95%)
No cambio en la TAE	25 (23,8)	1	1
Desescalamiento a ertapenem	13 (8,8)	0,36 (0,19 - 0,68)	0,24 (0,12 - 0,46)

[a]Modelo de riesgos proporcionales de COX: El cuociente de riesgo fue ajustado por hospital agrupando efecto, edad, inmunosupresión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, estancia en UCI/UCIN previo al inicio de terapia antimicrobiana empírica, total de antimicrobianos usados, puntaje de propensión para ertapenem, cefepime, meropenem, piperacilina/tazobactam y otros antimicrobianos usados como terapia empírica. UCI: Unidad de Cuidado Intensivo, TAE: terapia antimicrobiana empírica.

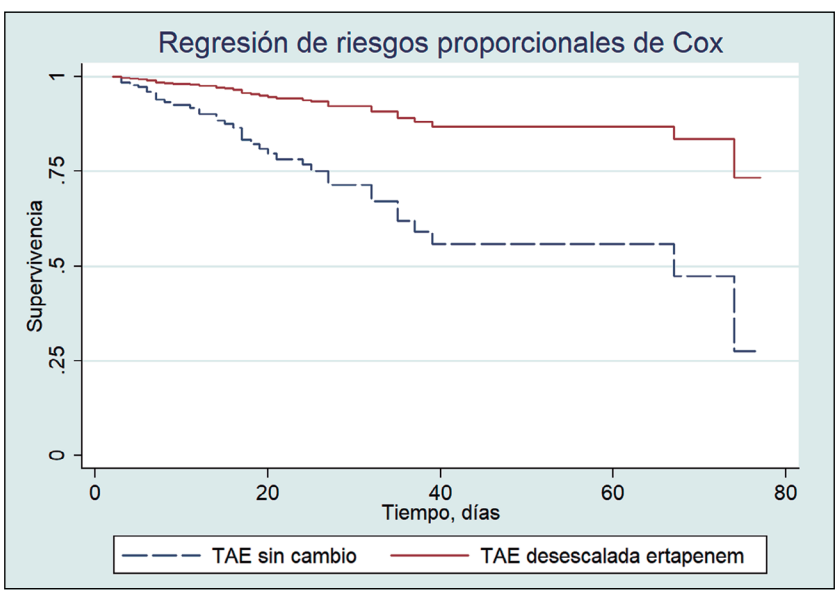

Figura 1. Supervivencia según la relación de riesgos del análisis del modelo de COX por grupos. TAE: terapia antimicrobiana empírica.

95%, 0,12-0,46). Las curvas de sobrevivencia también variaron entre grupos (*log rank test* valor p < 0,01) (Tabla 3 y Figura 1).

No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la estancia en UCI desde la admisión hasta el alta, 22 días (RIQ 14-32) para el grupo desescalado a ertapenem y 20 días en quienes no se modificó la TAE (RIQ: 12-35), p = 0,313. Igualmente, en el tiempo entre el inicio de la TAE hasta el alta, 16 (RIQ 9-24) vs 14 (RIQ 7-28), p = 0,443.

Discusión

En este estudio de tipo cohorte, multicéntrico y prospectivo, el desescalamiento a ertapenem ocurrió en 58% de los pacientes, lo cual es mayor que la tasas de desescalamiento de otros estudios[18-21]. Nuestros resultados mostraron que, en pacientes críticamente enfermos con infecciones por *Enterobacteriaceae*, los pacientes en los que se hizo desescalamiento a ertapenem tuvieron

una reducción en todas las causas microbiológicas de mortalidad en la UCI comparados con los pacientes en los que no se hizo desescalamiento a ertapenem (tasa de mortalidad fue de 9 vs 24%, respectivamente).

Estos resultados son acordes con otros estudios que sugieren que el desescalamiento puede reducir la mortalidad; Kollef mostró una reducción significativa en las tasas de mortalidad en pacientes con neumonía asociadas al ventilador en quienes la terapia antimicrobiana fue desescalada (17%) versus los pacientes en los que no se hizo desescalamiento (24%)[22]. Joung y cols., reportaron una disminución de la tasa de mortalidad a los 30 días en los pacientes que se hizo desescalamiento con neumonía adquirida en la UCI (2,3 vs 14%) comparado con los pacientes en quienes se mantuvo la terapia de amplio espectro[18]. En un estudio reciente, Garnacho-Montero y cols., reportaron que 403 pacientes con sepsis grave y choque séptico, que recibieron una adecuada terapia antimicrobiana empírica y después se hizo desescalamiento, tuvieron 44% de mejoramiento en la sobrevivencia[19].

En nuestro estudio, entre el grupo de pacientes en quienes la antibioterapia empírica no fue desescalada, las tasas de mortalidad fueron similares a las descritas en estudios previos (24% de mortalidad por cualquier causa en UCI). Heenen y cols., y González y cols., reportaron tasas de mortalidad aproximadamente de 26 y 27%, respectivamente, en pacientes críticamente enfermos en quienes no se realizó el desescalamiento[15,16].

Además, fue interesante que los pacientes en el grupo de ertapenem no tuvieron puntajes menores para gravedad de la enfermedad y, por lo tanto, no tenían mejor pronóstico que los pacientes que no fueron desescalados. Al contrario, los pacientes en el grupo de ertapenem tuvieron un puntaje de APACHE II mayor en la admisión de la UCI y, por lo tanto, un peor pronóstico. Para poder confirmar lo anterior, se tuvo en cuenta la confusión residual, por lo cual, todas las causas de mortalidad en UCI fueron ajustadas por potenciales factores de confusión como son el efecto de agrupamiento, edad, EPOC, inmunosupresión, la duración de la estancia en UCI previo al inicio de la terapia empírica, la terapia antimicrobiana empírica, además, del ajuste por puntaje de propensión.

La razón de los mejores resultados con ertapenem comparado con agentes de amplio espectro no es completamente clara. Creemos que la explicación potencial es la actividad estable de ertapenem contra las bacterias productoras de BLEE y cefalosporinasas tipo AmpC, comparado con otros antimicrobianos no carbapenémicos, la que es comparable según los resultados de múltiples estudios[13,23,24]. Adicionalmente, otra posible hipótesis es la carencia de actividad de ertapenem contra *P. aeruginosa* como se mencionó anteriormente, lo que disminuye el riesgo de presión selectiva y la aparición de infecciones posteriores por este patógeno[13]. Un reciente ensayo clínico aleatorizado evaluó la eficacia de desescalamiento a ertapenem en pacientes con infecciones causadas por *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE y encontró una menor tasa de mortalidad a los 28 días comparado con el grupo sin desescalamiento (9,4 vs 29,4%; p = 0,05)[25]. Los autores atribuyen parte de esta diferencia a la menor proporción de infecciones superpuestas en el grupo de desescalamiento. Por otro lado, América Latina es conocida por tener una gran proporción de organismos que producen BLEE[26,27]. Un estudio reciente en Colombia, demostró que al menos 15% de las *Enterobacteriaceae* son productoras de BLEE[24]. En el presente estudio, no pudimos realizar pruebas confirmatorias de BLEE o AmpC ya que los aislados clínicos no se guardaron en la mayoría de los pacientes. Consistente con esta hipótesis, fue evidente que los pacientes tratados con meropenem tuvieron menor mortalidad comparados con aquellos que se trataron con otro régimen anti-pseudomonas. Sin embargo, aun los pacientes tratados con meropenem tuvieron mayor mortalidad que los que se desescalaron a ertapenem. Para explorar este resultado sería necesario un estudio grande, prospectivo de los pacientes con *Enterobacteriaceae* productoras del BLEE o AmpC, frente a la presión selectiva ejercida por ertapenem comparativamente a meropenem con un seguimiento largo para ver este efecto.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, es un estudio observacional enmarcado como un estudio de la vida real, carece de asignación aleatoria y como tal, no es posible garantizar el equilibrio en todas las características pronósticas relacionados con la respuesta clínica entre los grupos de pacientes desescalados a ertapenem y sin modificación de la TAE. Intentamos controlar la probabilidad diferencial de que los pacientes hayan sido desescalados o no a ertapenem mediante la obtención de puntajes de propensión y fue incluido como una variable de ajuste en el modelo final, acompañado de otras características de los pacientes y teniendo presente el efecto grupo o *cluster* otorgado por hospital. Segundo, no se preservaron los cultivos microbiológicos por lo que no se analizaron características de la epidemiología molecular de los aislados de los pacientes estudiados. Adicionalmente, no se logró obtener un seguimiento, ni con fines de investigación o como resultado de la práctica clínica, de los cultivos para evaluar los cambios en el perfil de susceptibilidad del microorganismo y demostrar si había presión selectiva con el uso de meropenem. Finalmente, el estudio fue realizado en Colombia y, por lo tanto, puede no ser aplicable en otras áreas geográficas dada las características epidemiológicas diferenciales en torno a los microorganismos y su susceptibilidad antimicrobiana involucradas en pacientes críticos con infecciones por *Enterobacteriaceae.*

Conclusión

Nuestros hallazgos sugieren que los pacientes de UCI con infecciones graves causadas por *Enterobacteriaceae,* tratadas empíricamente con agentes anti-pseudomonas de amplio espectro, pueden ser desescalados al menos a ertapenem sin efecto nocivo alguno y, tal vez, con el gran beneficio de disminuir la mortalidad. Esta práctica ha sido muy difícil de implementar entre los médicos de la UCI y reflejan las preocupaciones del "mundo real". El desescalamiento debería ser considerado en pacientes de UCI cuando las *Enterobacteriaceae* son tratadas y de esta forma evitar eventos adversos asociados con la cobertura anti-pseudomonas de amplio espectro.

Agradecimientos: Los autores le dan su agradecimiento a Yehuda Carmeli por la revisión detallada de este manuscrito y a Lucelly López por su orientación en los análisis estadísticos. Los autores, además, dan las gracias a los participantes de las instituciones en Colombia donde se realizó el estudio: Clínica General del Norte (Barranquilla); Centro Médico Imbanaco, Clínica Comfenalco Universidad Libre y Fundación Clínica Valle del Lili (Cali); Hospital Federico Lleras Acosta (Ibagué); Clínica Las Américas y Hospital General de Medellín (Medellín).

Resumen

Introducción: Ertapenem ha demostrado eficacia frente a *Enterobacteriaceae* productoras de β-lactamasas de espectro extendido, pero carece de actividad contra bacterias no fermentadoras; el desescalamiento a este antimicrobiano cuando no existe la presencia de *P. aeruginosa* podría reducir la presión selectiva contra esta bacteria y mejorar los resultados clínicos. *Objetivo:* Evaluar el impacto clínico del desescalamiento de antimicrobianos con cobertura anti-pseudomonas a ertapenem, un agente sin este espectro, en pacientes críticos con infecciones por *Enterobacteriaceae. Métodos:* Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en adultos admitidos a Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) con infecciones por *Enterobacteriaceae*, que habían sido desescalados de una cobertura anti-pseudomonas, a un antimicrobiano sin la misma (ertapenem). Se realizó un modelo de riesgo proporcional de Cox comparando mortalidad por cualquier causa y duración de estancia hospitalaria entre aquellos pacientes que permanecieron con cobertura anti-pseudomonas versus aquellos que fueron desescalados a ertapenem. *Resultados:* 105 pacientes en el grupo anti-pseudomonas fueron comparados con 148 pacientes del grupo de desescalamiento a ertapenem. El desescalamiento estuvo asociado con una menor mortalidad por cualquier causa comparado con los pacientes que permanecieron con cobertura anti-pseudomonas (*hazard ratio* ajustado 0,24; IC 95%: 0,12-0,46). La estancia hospitalaria en UCI fue similar en ambos grupos. *Discusión:* Los pacientes de UCI con infecciones por *Enterobacteriaceae* desescalados a terapia con ertapenem, tuvieron mejores resultados clínicos comparados con aquellos que permanecieron en terapia anti-pseudomonas, sugiriendo que el desescalamiento es una práctica segura en esta población.

Referencias bibliográficas

1.- Ibrahim E H, Sherman G, Ward S, Fraser V J, Kollef M H. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000; 118 (1): 146-55. DOI: 10.1378/chest.118.1.146.

2.- Garnacho-Montero J, García-Garmendia J L, Barrero-Almodóvar A, Jiménez-Jiménez FJ, Pérez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. Crit Care Med 2003; 31 (12): 2742-51. DOI: 10.1097/01.CCM.0000098031.24329.10.

3.- Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá M A. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. Chest 2003; 123 (5): 1615-24. DOI: 10.1378/chest.123.5.1615.

4.- Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo J E, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Chest 2009; 136 (5): 1237-48. DOI: 10.1378/chest.09-0087.

5.- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy M M, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med 2017; 43 (3): 304-77. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.

6.- Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. Drugs Context. 2018; 2: 12527. doi:10.7573/dic.212527.

7.- Masterton R. Antibiotic de-escalation. Crit Care Clin 2011; 27 (1): 149-62. DOI: 10.1016/j.ccc.2010.09.009.

8.- Molina F, Alí A, Beltrán N, Camargo R, Castro L, Fonseca N, et al. De-escalar: una estrategia terapéutica en la unidad de cuidados intensivos. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2012; 12 (3): 163-9. http://www.amci.org.co/userfiles/file/amci/5%20De%20escalar.pdf

9.- Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis. Heart Lung; 2016; 45 (5): 454-9. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2016.06.001

10.- Carmeli Y, Lidji S K, Shabtai E, Navon-Venezia S, Schwaberet MJ. The effects of group 1 versus group 2 carbapenems on imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an ecological study. Diagn Microbiol Infect Dis 2011; 70 (3): 367-72. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.03.009.

11.- Ortiz-Ruiz G, Vetter N, Isaacs R, Carides A. Woods G L, Friedland I. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies. J Antimicrob Chemother 2004; 53 Suppl 2: ii59-66. DOI: 10.1093/jac/dkh207.

12.- Solomkin J, Teppler H, Graham D R, Gesser R M, Meibohm A R, Roy S, et al. Treatment

of polymicrobial infections: post hoc analysis of three trials comparing ertapenem and piperacillin-tazobactam. J Antimicrob Chemother 2004; 53 Suppl 2: ii51-57. DOI: 10.1093/jac/dkh206.

13.- Collins V L, Marchaim D, Pogue J M, Moshos J, Bheemreddy S, Sunkara B, et al. Efficacy of ertapenem for treatment of bloodstream infections caused by extended-spectrum-β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56 (4): 2173-7. DOI: 10.1128/AAC.05913-11.

14.- Morel J, Casoetto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. Crit Care 2010; 14 (6): R225. DOI: 10.1186/cc9373.

15.- Heenen S, Jacobs F, Vincent J L. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not de-escalate more often? Crit Care Med 2012; 40 (5): 1404-9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182416ecf.

16.- González L, Cravoisy A, Barraud D, Conrad M, Nace L, Lemarié J, et al. Factors influencing the implementation of antibiotic de-escalation and impact of this strategy in critically ill patients. Crit Care 2013; 17 (4): R140. DOI: 10.1186/cc12819.

17.- Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. Intensive Care Med 2014; 40 (1): 41-9. DOI: 10.1007/s00134-013-3148-9.

18.- Joung M K, Lee J, Moon S Y, Cheong H S, Joo E J, Ha Y E, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. Crit Care 2011; 15 (2): R79. DOI: 10.1186/cc10072.

19.- Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2014; 40 (1) :32-40. DOI: 10.1007/s00134-013-3077-7.

20.- Ahmad F, Pogue J M, Marchaim D, Chopra T, Bheemreddy S, Lee J, et al. Evaluation of the potential impact of a carbapenem de-escalation program in an academic healthcare system. J Infect Public Health 2014; 7 (1): 50-3. DOI: 10.1016/j.jiph.2013.09.004.

21.- Lye D C, Wijaya L, Chan J, Teng C P, Leo Y S. Ertapenem for treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing and multidrug-resistant gram-negative bacteraemia. Ann Acad Med Singapore 2008; 37 (10): 831-4.

22.- Kollef M H. Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. Crit Care Med 2001; 29 (7): 1473-5. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00029.

23.- Berg M L, Crank C W, Philbrick A H, Hayden M K. Efficacy of ertapenem for consolidation therapy of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative infections: a case series report. Ann Pharmacother 2008; 42 (2): 207-12. DOI: 10.1345/aph.1K365.

24.- Gutiérrez-Gutiérrez B, Bonomo R A, Carmeli Y, Peterson D L, Almirante B, Martínez-Martínez L, et al. Ertapenem for the treatment of bloodstream infections due to ESBL-producing *Enterobacteriaceae*: a multinational pre-registered cohort study. J Antimicrob Chemother 2016; 71 (6): 1672-80. DOI: 10.1093/jac/dkv502.

25.- Rattanaumpawan P, Werarak P, Jitmuang A, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of de-escalation therapy to ertapenem for treatment of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobactericeae*: an open-label randomized controlled trial. BMC Infect Dis 2017; 17 (1): 183. DOI: 10.1186/s12879-017-2284-1.

26.- Vega S, Dowzicky M J. Antimicrobial susceptibility among Gram-positive and Gram-negative organisms collected from the Latin American region between 2004 and 2015 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2017; 16 (1): 50. DOI: 10.1186/s12941-017-0222-0.

27.- Hernández-Gómez C, Blanco V M, Motoa G, Correa A, Vallejo M, Villegas M V. Evolution of antimicrobial resistance in Gram negative bacilli from intensive care units in Colombia. Biomedica 2014; 34 Suppl 1: 91-100. DOI: 10.1590/S0120-41572014000500011.