

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**Revisión sistemática de la respuesta a
tratamiento no activo en pacientes con
pielonefritis aguda adquirida en la comunidad
por microorganismos productores de
betalactamasas de espectro extendido**

Elber González Castro

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia
2021

Revisión sistemática de la respuesta a tratamiento no activo en pacientes con pielonefritis aguda adquirida en la comunidad por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido

Elber González Castro

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para
optar al título de:

Medico Especialista en Medicina Interna

Director:

Jorge A. Cortés, MD,DTMH

Medicina Interna, Infectología, Medicina Tropical

Universidad Nacional de Colombia

Colaboradores:

Laura Cristina Nocua Baez Especialista Medicina Interna

Carolina Valderrama Epidemióloga

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá D. C, Colombia

2021

A mi madre y mi hermano Aurelio , por enseñarme de la mejor manera: con el ejemplo.

Y Laurita por su inefable amor

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Elber González Castro
Fecha 28/08/2021

Agradecimientos

A al sistema Nacional de Bibliotecas de la Universidad Nacional de Colombia por su ayuda la obtención de algunas referencias necesarias para la realización de esta revisión sistemática

Resumen

Introducción: La pielonefritis aguda adquirida en la comunidad es frecuente y es producida con alta frecuencia de microorganismos resistentes como productores de beta-lactamasas de espectro extendido (m-BLEE). El objetivo fue evaluar diferencias en resultados clínicos para los antibióticos no activos vs activos, definidos por la susceptibilidad *in vitro*, en pacientes adultos con pielonefritis por m-BLEE.

Materiales y métodos: se realiza bajo recomendaciones de la colaboración Cochrane, con búsqueda en Medline vía OVID, Embase, LILACS y la Biblioteca de la Colaboración Cochrane (Bases Cochrane Library y CENTRAL). Incluyó ensayos clínicos, estudios de cohorte, casos y controles en los cuales se haya evaluado la efectividad y seguridad del tratamiento antimicrobiano empírico no activo o activo para m-BLEE en pacientes adultos con pielonefritis adquirida en la comunidad. El desenlace primario fue la falla microbiológica y la falla clínica. PROSPERO (CRD42021242852)

Resultados: Se incluyeron 4 estudios de cohortes y no se identificaron ensayos clínicos controlados. No se encontró diferencia en la falla clínica entre los pacientes con pielonefritis aguda adquirida en la comunidad m-BLEE tratados con antibióticos no activos vs activos con un OR de 1.47 IC 95% 0.65-3.11. 3 estudios evaluaron mortalidad sin encontrar diferencias significativas, OR 0.59 IC 95% 0.23-1.56.

Discusión y conclusión: No se encontraron diferencias en falla clínica o microbiológica, recurrencia, recidiva, estancia hospitalaria, ni mortalidad, entre el uso antibióticos no activos para pacientes adultos con pielonefritis aguda adquirida en la comunidad producida por m-BLEE vs aquellos con tratamiento activo. Se requieren ensayos clínicos controlados que confirmen estos resultados.

Palabras clave (DeCS)

Pielonefritis aguda; antibióticos; carbapenémicos; cefalosporinas; enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido; farmacorresistencia microbiana.

Systematic review of the response to non-active treatment in patients with acute pyelonephritis acquired in the community by extended-spectrum beta-lactamase-producing microorganisms

Abstract

Introduction: Acute community-acquired pyelonephritis is frequent and is produced with high frequency by resistant microorganisms as producers of extended spectrum beta-lactamases (m-ESBL). The objective was to evaluate differences in clinical outcomes for non-active vs active antibiotics, defined by in vitro susceptibility, in adult patients with m-ESBL pyelonephritis.

Materials and methods: it is carried out under the recommendations of the Cochrane collaboration, with a search in Medline via OVID, Embase, LILACS and the Library of the Cochrane Collaboration (Bases Cochrane Library and CENTRAL). It included clinical trials, cohort studies, and case-control studies in which the effectiveness and safety of non-active or active empirical antimicrobial treatment for m-ESBL has been evaluated in adult patients with community-acquired pyelonephritis. The primary outcome was microbiological failure and clinical failure. PROSPERO (CRD42021242852)

Results: 4 cohort studies were included and no controlled clinical trials were identified. No difference was found in clinical failure between patients with acute community-acquired pyelonephritis m-ESBL treated with non-active vs active

antibiotics with an OR of 1.47 95% CI 0.65-3.11. 3 studies evaluated mortality without finding significant differences, OR 0.59 95% CI 0.23-1.56.

Discussion and conclusion: No differences were found in clinical or microbiological failure, recurrence, relapse, hospital stay, or mortality, between the use of non-active antibiotics for adult patients with acute community-acquired pyelonephritis caused by m-ESBL vs those with active treatment. . Controlled clinical trials are required to confirm these results.

MeSH terms

Acute pyelonephritis; antibiotics; carbapenem; cephalosporins; Enterobacteriaceae extended-spectrum beta lactamases; Drug Resistance, Microbial.

Tabla de contenido

Resumen	VI
Lista de figuras.....	XII
Lista de tablas.....	XIII
Lista de abreviaturas.....	XIV
Introducción.....	1
1. Métodos	2
1.1 Diseño	2
1.2 Tipos de estudios:	2
1.3 Tipos de participantes	2
1.4 Tipos de intervenciones	3
1.5 Tipos de desenlaces	3
1. Procedimiento.....	5
2.1 Búsqueda de los estudios	5
2.2 Extracción de los datos	5
2.3 Evaluación del riesgo de sesgos	6
2.4 Medidas del efecto de la intervención	6
2.5 Evaluación de la heterogeneidad	6
2.6 Análisis de subgrupos	7
2.7 Análisis de sensibilidad	7
2.7 Consideraciones éticas.....	7
2. Resultados.....	8
3.1 Resultados de la búsqueda	8
3.2 Estudios seleccionados	9
3.3 Desenlaces primarios.....	13
3.3.1 Falla clínica	13
3.3.2 Falla microbiológica.....	13
3.4 Desenlaces secundarios.....	14
3.4.1 Recurrencia	14
3.4.2 Recidiva.....	14
3.4.3 Días de estancia hospitalaria	14
3.4.4 Mortalidad.....	15
3. Discusión	16
5.1 Conclusión	19
5.2 Recomendaciones	19

5. Bibliografía..... 20

Lista de figuras

	Pag.
Figura 1. Diagrama de flujo del PRISMA	9
Figura 2 Falla clínica del uso de tratamiento no activo vs activo para pielonefritis	13
Figura 3 Mortalidad del uso de tratamiento no activo vs activo para pielonefritis.....	15

Lista de tablas

	Pag.
Tabla 1 Características de los estudios	11

Lista de abreviaturas

BLEE: betalactamasas de espectro extendido

m-BLEE: microorganismos productores de BLEE

PA: pielonefritis aguda

TA: tratamiento apropiado

TnA: tratamiento no apropiado

ITU: infección del tracto urinarios

OR: Odds Ratio

IC: Intervalo de Confianzas

PROSPERO: Registro prospectivo internacional de revisiones sistemática

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) (1) es una de las infecciones más frecuentes, siendo la incidencia anual global de pielonefritis aguda (PA) de 10.5 - 25.9 millones de casos (2). Los microorganismos más frecuentes causantes de ITU son las Enterobacterias, de estas la *Escherichia coli* y la *Klebsiella pneumoniae* son las de mayor incidencia. Su tratamiento se basa en el uso de antibióticos por un periodo corto, el cual se ha visto afectado por la creciente resistencia bacteriana. Entre las resistencias más frecuentes en el ámbito comunitario se encuentra las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (3). Se ha documentado una prevalencia de *Escherichia coli* con BLEE en ITU adquirida en la comunidad de 33.5% hasta 37.2% y de *Klebsiella pneumoniae* del 15.25% (4, 5).

Se han descrito factores de riesgo para Enterobacterias productoras de BLEE en ITU como el uso de catéteres urinarios, el consumo previo de cefalosporinas de tercera generación, la vejiga neurogénica y un puntaje ≥ 6 en la escala de Tumbarello (6, 7). Si bien estas variables puede conllevar a identificar pacientes infectados por Enterobacterias productoras de BLEE, no sirven para definir el mejor manejo antimicrobiano, siendo considerado previamente, los carbapenemicos como el manejo optimo. Pero, en los últimos años, evidencia creciente señala que antibióticos considerados no activos (con resistencia en antibiograma) ante estos microorganismos podrían obtener los mismos resultados clínicos favorables que los tratamientos activos (sensibles en antibiograma). Por lo cual se hace necesario una revisión sistemática que reúna la evidencia de estos estudios.

El objetivo de éste estudio fue describir la efectividad del tratamiento antimicrobiano empírico no activo vs el tratamiento antimicrobiano empírico activo para microorganismo productores de BLEE en pacientes con pielonefritis adquirida en la comunidad a través de una revisión sistemática de la literatura.

1. Métodos

1.1 Diseño

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones de la colaboración Cochrane. El protocolo fue registrado en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas de PROSPERO (CRD42021242852). Disponible en: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021242852.

1.2 Tipos de estudios:

La búsqueda incluyó Incluímos ensayos clínicos controlados, cuasi – experimentales, estudios de cohorte retrospectivos o prospectivos y estudios de casos y controles que tuvieron como objetivo estimar la efectividad del tratamiento antimicrobiano empírico activo y no activo (de acuerdo a la susceptibilidad antimicrobiana in vitro) para pacientes adultos con infección de vías urinarias por microorganismos productores de BLEE adquirida en la comunidad. No se limitó la búsqueda por fecha o estado de la publicación. Sólo se incluyeron estudios en idioma inglés y en español.

1.3 Tipos de participantes

Se incluyeron los estudios con pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico de ITU por microorganismos productores de BLEE adquirida en la comunidad. Se excluyeron los estudios con pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 o 5, con bacteriemia secundaria a la ITU o absceso asociado documentado, antecedente de uso de catéteres permanentes y quienes tuvieron como criterio de ingreso al estudio un diagnóstico de ITU recurrente o recidivante. Se aceptó la recidiva o recurrencia como un desenlace de los estudios incluidos.

1.4 Tipos de intervenciones

Elegimos los estudios con regímenes de terapia antibiótica empírica para pacientes adultos con infección de vías urinarias adquirida en la comunidad, de acuerdo con las recomendaciones de las guías de práctica clínica de Colombia 2015 (8), la Asociación Europea de Urología 2015 (9), las UK Guidelines NICE 2019 (10), la Asociación Canadiense de Urología 2011 (11) y de la IDSA 2010 (12). Se considero tratamiento antibiótico no activo: tratamiento farmacológico vigente para manejo de un cuadro infeccioso en un paciente con ITU, sin tener en cuenta el perfil de susceptibilidad del microorganismo responsable. Tratamiento antibiótico activo fue considerado tratamiento farmacológico administrado para manejo de una ITU, siguiendo el perfil de susceptibilidad del microorganismo responsable. Para el metaanálisis, incluimos solo los estudios con comparaciones directas.

1.5 Tipos de desenlaces

Los resultados primarios fueron:

- Falla clínica: persistencia de los síntomas urinarios o no modulación de los marcadores de respuesta inflamatoria sistémica después de 72 horas de instaurado el tratamiento antimicrobiano
- Falla microbiológica: urocultivo con aislamiento microbiológico persistente, tomado de una a dos semanas después de finalizado el tratamiento antimicrobiano.

Los resultados secundarios fueron:

- Recurrencia: aparición de 2 episodios de ITU en los últimos 6 meses o 3 episodios en los últimos 12 meses. Esta puede ser recidiva o reinfección.
- Recidiva: reaparición de síntomas en las primeras 2 semanas desde la aparente curación, con persistencia del mismo microorganismo.
- Reinfección: reaparición de síntomas desde la aparente curación, con aislamiento de

diferente microorganismo.

- Días de estancia hospitalaria: total de días que el paciente permanece en el hospital para tratamiento de la ITU o de sus complicaciones.
- Mortalidad: número de pacientes que fallecieron debido al evento de pielonefritis aguda de forma directa o por sus complicaciones.

2. Procedimiento

2.1 Búsqueda de los estudios

Se realizó la búsqueda en Bases de Datos electrónicas especializadas: Medline vía OVID, EMBASE , LILACS y la Biblioteca de la Colaboración Cochrane (Bases Cochrane Library y CENTRAL). Se emplearon términos MESH, Emtree, DeCS, términos de texto libre y operadores booleanos. En las referencias que no se lograron obtener se indicó contacto de autor mediante ResearchGate y mediante la ayuda del personal de Sistema Nacional de Bibliotecas de la Universidad Nacional. La última búsqueda se realizó en enero 2021.

Selección de los estudios: Dos autores (EGC y LCNB) realizaron la selección de los artículos elegibles a través de la revisión de títulos y resúmenes forma independiente. Se consideró un artículo elegible si al menos uno de los investigadores tomó la decisión de incluirlo. A continuación se realizó la revisión del texto completo por parte de dos investigadores de forma independiente (EGC y LCNB), en los casos en los que hubo discrepancia, se resolvió mediante discusión o se solicitó la revisión por un tercer investigador (MCV).

2.2 Extracción de los datos

Para cada uno de los estudios incluidos, dos investigadores de forma independiente (EGC y LCNB) realizaron la extracción de datos empleando un formato electrónico en Microsoft Excel diseñado para tal fin con la siguiente información: referencia bibliográfica, título de la publicación, nombre del primer autor, país donde se desarrolló el estudio, año de publicación del estudio, fecha de realización del estudio/recolección de datos, diseño del estudio, objetivo del estudio, tamaño de muestra del estudio, descripción de la población,

criterios de inclusión – exclusión, descripción de la intervención, descripción del comparador, resultados, número de eventos y total, métodos estadísticos utilizados y evaluación del riesgo de sesgos.

2.3 Evaluación del riesgo de sesgos

Para cada uno de los estudios incluidos, dos revisores de forma independiente (EGC y LCNB) evaluaron el riesgo de sesgo con herramienta con escala de Newcastle Ottawa modificada de cohortes.

2.4 Medidas del efecto de la intervención

Los resultados dicotómicos se presentaron utilizando odds ratios (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Los resultados continuos se presentaron utilizando la diferencia de medias (DM) o la diferencia de medias estandarizada (DME), según los resultados medidos y los métodos empleados para su medición en cada estudio incluido. Se evaluó la pertinencia de combinar los resultados en un meta análisis o de presentar los resultados en una síntesis narrativa.

2.5 Evaluación de la heterogeneidad

Se evaluó la heterogeneidad clínica analizando la variabilidad de los estudios entres los participantes, intervenciones, comparadores y forma de medición de los desenlaces. La heterogeneidad estadística se evaluó mediante la inspección visual del Forest Plot y las pruebas estadísticas Chi², I² y TAU².

2.6 Análisis de subgrupos

Se propuso realizar un análisis de subgrupos teniendo la duración del tratamiento, edad, sexo y morbilidades de paciente (diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad autoinmune, neoplasia, inmunosupresión, VIH (+)). Sin embargo, por las características de los estudios incluidos e información aportada por autores no fue posible realizar dicho análisis.

2.7 Análisis de sensibilidad

Se propuso realizar un análisis de sensibilidad restringido a los estudios sin alto riesgo de sesgos para evaluar la estabilidad de los hallazgos. No fue necesario realizar dado bajo riesgo de sesgos.

2.7 Consideraciones éticas

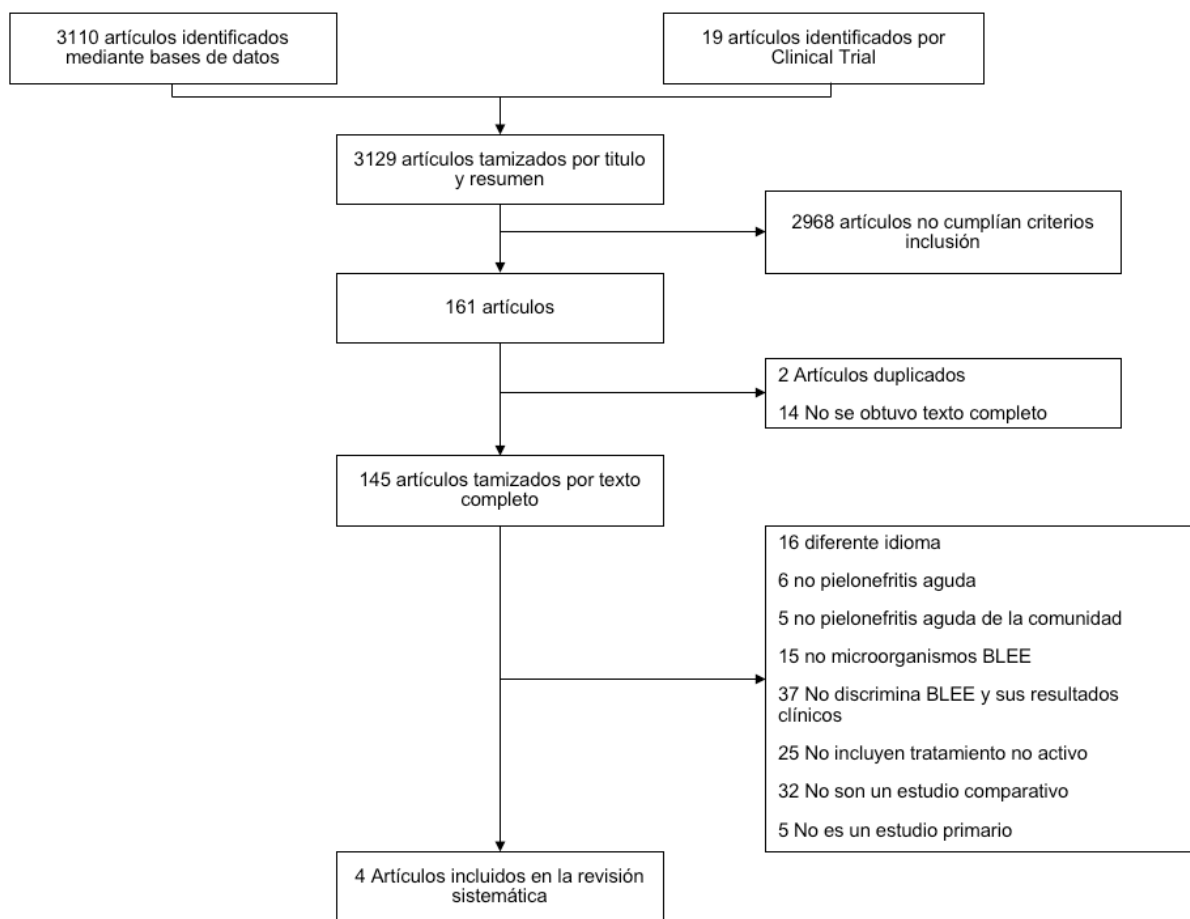
El estudio, el protocolo, y todos los documentos relacionados con el estudio fueron aprobados por el “Comité de ética de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional” el día 10 de julio de 2020 en el acta 011-093. El estudio se consideró una investigación sin riesgo, de acuerdo con el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia.

3. Resultados

3.1 Resultados de la búsqueda

Se identificaron un total de 3129 artículos: 3110 referencias mediante la búsqueda electrónica en las bases de datos mencionadas y 19 referencias en Clinical Trials. Se realizó una tamización inicial guiada por título y resumen, obteniendo 161 artículos elegibles para ser evaluados por texto completo. Hubo 14 artículos de los cuales no se pudo obtener texto completo, a pesar de intentar contactar a autores de dos formas diferentes, por lo que también fueron excluidos. Se eliminaron 2 referencias más por tratarse de un duplicado. De las 145 referencias restantes sometidas a tamización por texto completo fueron eliminadas: 16 por estar en idioma diferente al español o inglés, 6 por no ser pielonefritis aguda, 5 por no ser pielonefritis adquiridas en la comunidad, 15 por no tratarse de Enterobacterias BLEE, 37 por no discriminar gérmenes BLEE y sus resultados, 25 por no incluir tratamiento no activo, 32 por no ser un estudio comparativo y 5 por no ser un estudio primario. Finalmente se obtuvieron 4 estudios de cohortes que fueron incluidos en esta revisión sistemática (Asakura 2014 (13), Greenhouse 2017 (14), Kim 2019 (15), Kitano 2020 (16)), como se representa en diagrama PRISMA (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo del PRISMA



3.2 Estudios seleccionados

Todos los estudios incluidos fueron de cohortes retrospectivos para un total de 438 participantes. Dos de los estudios se realizaron en Japón (Asakura 2014 y Kitano 2019), mientras que uno se realizó en Israel (Greenhouse 2017) y uno en Corea del Sur (Kim 2019). Ver características de los estudios tabla 1. Los cuatro estudios incluyeron población predominantemente femenina, siendo los hombres el 43% de la población total.

La enfermedad crónica mas frecuentemente asociada fue la diabetes mellitus (reportada en 104 pacientes), seguida de la neoplasia (en 88 pacientes) y en tercer lugar la enfermedad cerebrovascular (81 pacientes).

Si bien hubo una gran variedad de antibióticos en el grupo empírico no activo, la mayoría de antibióticos utilizados se trató de las cefalosporinas como ceftriaxona y cefuroxima, seguidos de quinolonas, especialmente ciprofloxacina. En cuanto al tratamiento activo la mayoría de antibióticos utilizados fueron la piperacilina+tazobactam y carbapenémicos. No se reportó la proporción o valor absoluto de pacientes que recibieron cada uno de los medicamentos.

Tabla 1 Características de los estudios

<i>Estudio</i>	<i>País</i>	<i>Tipo de Estudio</i>	<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de exclusión</i>	<i>Total pacientes</i>	<i>No. pacientes por grupo de interes</i>	<i>Definición desenlaces primarios</i>
Asakura 2014	Japón	Cohorte retrospectivo	≥18 años. Primer episodio de ITU	ITU complicada con otra infección	90	TA:30	Cura clínica: estar vivo con resolución de todos los síntomas basales 4 semanas después de la finalización de la terapia
						TnA: 60	
Greenhouse 2017	Israel	Cohorte retrospectivo	≥18 años ITU alta sin otra opción de infección.	Bacteriuria asintomática, ITU baja, otra infección, catéteres urinarios avanzados, malignidad activa del tracto urinario. Embarazadas, hospitalizados < 2 días y cultivo de Enterobacterias BLEE previo	93	TA:43	Cura clínica al alta
						TnA: 50	

Kim 2019	Corea del Sur	Cohorte retrospectivo	≥18 años con PA	ITU que no sean PA o PA combinados con otras infecciones	148	TA:101	Cura clínica: resolución de signos y síntomas de los pacientes en 7 días o no reaparición de signos y síntomas durante la duración del tratamiento antimicrobiano.
						TnA: 47	Cura microbiológica: como urocultivo negativo a los 7 días.
Kitano 2019	Japón	Cohorte retrospectivo	Todos casos de ITU con urocultivo con $\geq 10^5$ UFC/ml	ITU recurrente, aislamiento hongos, bacteriuria asintomática, infección diferente ITU, pacientes en fin de vida, casos con datos faltantes	107	TA:44	Mejoría clínica: Se cumplieron dos criterios: (i) la fiebre y otros signos vitales mejoraron, (ii) la documentación de mejoría del cuadro por parte del equipo primario.
						TnA: 63	

ITU: Infección del tracto urinario

PA: Pielonefritis aguda

TA: tratamiento apropiado

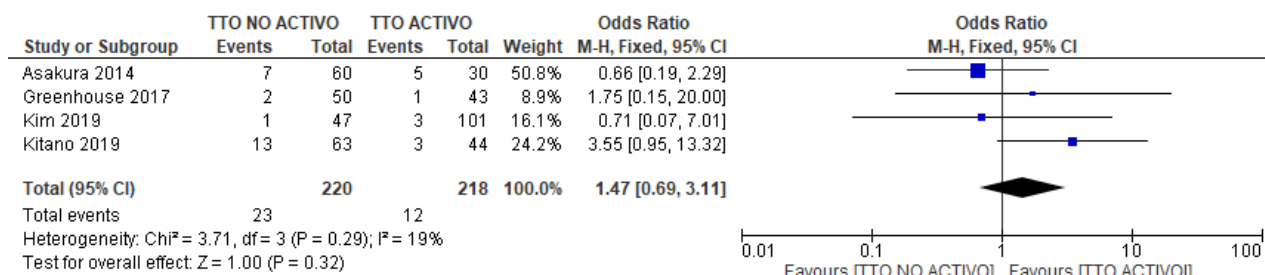
TnA: tratamiento no apropiado

3.3 Desenlaces primarios

3.3.1 Falla clínica

Los 4 estudios (Asakura 2014, Greenhouse 2017, Kim 2019, Kitano 2019) describieron resultados sobre falla clínica del tratamiento no activo vs el activo, sin embargo la definición de éste desenlace fue diferente en cada uno de ellos, Asakura 2014, indicó que este correspondía a la no desaparición de los síntomas basales a las 4 semanas de finalizado el tratamiento; Greenhouse 2017, habló de cura clínica al egreso sin una definición específica; Kim 2019, se refirió a este desenlace como la no resolución de signos y síntomas a los 7 días de haber iniciado el tratamiento y Kitano 2019, se refirieron a mejoría clínica cuando la fiebre y otros signos vitales mejoraron y hubo documentación de la mejoría del cuadro por parte del equipo primario. Al comparar los resultados de los 4 estudios no hubo diferencia entre el uso de tratamiento no activo vs activo, con un OR de 1.47 [IC 95%, 0.69, 3.11]. Ver figura 2.

Figura 2 Falla clínica del uso de tratamiento no activo vs activo para pielonefritis aguda por m-BLEE



3.3.2 Falla microbiológica

Sólo uno de los estudios evaluó el desenlace de falla microbiológica, el realizado por Kim 2019, ésta fue definida como la presencia de urocultivo positivo a los 7 días

de iniciado el tratamiento. Se encontró que no hubo diferencia en éste desenlace entre los grupos, con un OR 1.25 [IC 95%, 0.35, 4.49].

3.4 Desenlaces secundarios

3.4.1 Recurrencia

El único estudio que mencionó el resultado de recurrencia fue el de Greenhouse 2017, en el que éste desenlace se definió como la aparición de una rehospitalización por ITU por microorganismo BLEE a los 30 y 60 días de haber finalizado el tratamiento, para éste desenlace no hubo diferencia entre los grupos con un OR de 1.35 [IC 95%, 0.44, 4.17].

3.4.2 Recidiva

El estudio de Greenhouse 2017, incluyó el desenlace de recidiva, que correspondió a la presencia del mismo microorganismo en el urocultivo como en la primera hospitalización, pero no especificó las características de temporalidad del evento, para éste hallazgo tampoco hubo diferencia entre los grupos de estudio, con un OR de 1.67 [IC 95%, 0.51, 5.42].

3.4.3 Días de estancia hospitalaria

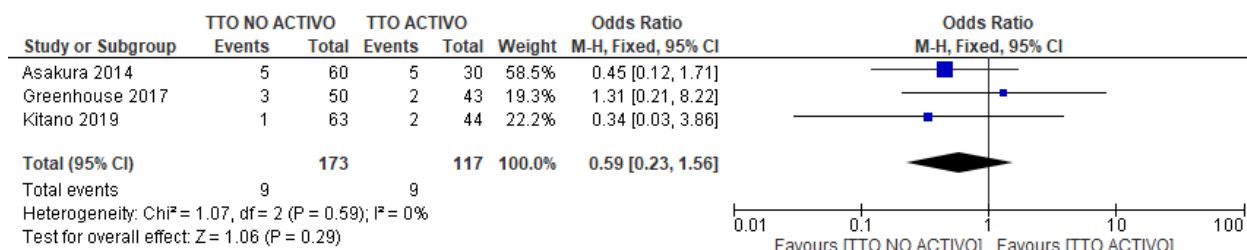
Dos de los estudios seleccionados en ésta revisión sistemática, el de Greenhouse 2017 y Kim 2019, mencionaron el desenlace de días de estancia hospitalaria contados desde el ingreso de los pacientes, respecto a éste resultado no hubo diferencia entre los grupos de estudio, en Greenhouse 2017, se encontró una duración de 5.24 días en el grupo de tratamiento no activo vs 8.7 días en el de tratamiento activo; en Kim 2019 se encontró una

duración de estancia hospitalaria de 11 días para los pacientes con tratamiento inapropiado y de 11 días en quienes tuvieron tratamiento apropiado.

3.4.4 Mortalidad

En 3 de los estudios incluidos en nuestra revisión sistemática se encontraron resultados sobre mortalidad (Asakura 2014, Greenhouse 2017, Kitano 2019), Asakura 2014 hizo la medición de éste desenlace a los 14 días del inicio del tratamiento, Greenhouse 2017 a los 30 días y Kitano 2019 no menciona la definición de éste desenlace; en éstos estudios tampoco hubo diferencia en la mortalidad entre el uso de tratamiento no activo vs activo con un OR de 0.59 [IC 95%, 0.23, 1.56].

Figura 3 Mortalidad del uso de tratamiento no activo vs activo para pielonefritis aguda por m-BLEE



4. Discusión

En esta revisión sistemática de la literatura, se identificaron 4 estudios observacionales, en los que se encontró que no hay diferencia en la falla clínica y microbiológica, recurrencia, recidiva, días de estancia hospitalaria o mortalidad entre pacientes expuestos al uso de antibióticos empíricos no activos vs aquellos con tratamiento activo para el manejo de la pielonefritis aguda adquirida en la comunidad causada por microorganismos productores de BLEE. Las razones que explicarían nuestros resultados incluirían, entre otros, la baja mortalidad en general de la ITU adquirida en la comunidad en pacientes que requieren hospitalización, descrita usualmente por debajo del 10% (1), y la buena concentración en orina de la mayoría de antimicrobianos, especialmente aquellos empleados en este tipo de infecciones, para los cuales el efecto en ITU depende de la relación las concentraciones en los tejidos renales, en la orina y las concentraciones inhibitorias mínimas (17). Dadas las altas concentraciones alcanzadas en orina usualmente, el parámetro farmacocinético a lograr (área bajo la curva o tiempo de exposición por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM)) pueden estar muy por encima de lo esperado en otros tipos de infección, especialmente aquellas del torrente sanguíneo. Adicionalmente, existe relativamente poca información sobre el ajuste necesario para la CIM en orina, debido a que la mayoría de los datos farmacodinámicos se han extrapolado a las concentraciones sanguíneas, por lo que los valores reales de las CIM necesarias para lograr el efecto en la orina pueden ser mayores, por lo que incluso con las dosis estándar utilizadas actualmente por medicamentos identificados *in vitro* como no activos se pueda lograr la eliminación bacteriana y los desenlaces apropiados (18, 19).

Un estudio de cohorte español publicado por Peña *et al*, mostró que la resistencia mediada por BLEE podría estar asociada a la mortalidad en el análisis multivariado, pero en aquellos pacientes que no tenían infección urinaria (16% vs 6%, $p= 0,02$) (20). Otros autores han sugerido que pueden considerarse otras alternativas en pacientes con fuentes de bajo riesgo (21). Con éstos hallazgos y los de nuestra revisión sistemática, es válido preguntarse si realmente solo los carbapenémicos son la única opción para el tratamiento de betalactamasas, o si otros medicamentos como cefalosporinas de segunda o tercera generación, cefamicinas, betalactámicos con inhibidores, aminoglucósidos o fluroquinolonas

son alternativas razonables, dado que su uso, incluso frente a la resistencia, parece no afectar los desenlaces clínicos de efectividad, estancia hospitalaria, mortalidad y recurrencia. Es evidente que se requiere el desarrollo de ensayos clínicos controlados que evalúen la efectividad de antimicrobianos alternativos en estos escenarios.

Se ha descrito que en pacientes con infecciones invasivas por bacterias productoras de BLEE, con presentación grave de la enfermedad como choque séptico, bacteriemia, meningitis o neumonía asociado al ventilador, es necesario el uso de antibióticos completamente activos. En el estudio MERINO, se evaluó el uso de piperacilina/tazobactam (TZP) vs meropenem en pacientes con bacteriemia por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* resistente a ceftriaxona, con resultados inconclusos para el desenlace de mortalidad a 30 días(22). Teniendo en cuenta que es uno de los pocos ensayos aleatorizados y que la información presentada sigue siendo controversial por los grupos de pacientes, las dosis de medicamentos y el resultado final, hace falta mayor información para establecer cual es la mejor estrategia de tratamiento. Justamente una de las razones para la controversia generada en este estudio, es que la proporción de pacientes con foco urinario era inferior en el grupo de TZP, en comparación al grupo de carbapenémico, lo que podría haber favorecido los desenlaces de este último grupo.

Se han propuesto opciones frente al uso de carbapenémicos en estudios incluidos en la revisión sistemática de Ten Doesschate *et al*, que incluyen antibióticos de amplio espectro como ceftazidima-avibactam, plazomicina, cefiderocol y ceftriaxona-sulbactam, con lo cuales se observa una seguridad y eficacia comparables con meropenem o ertapenem para el tratamiento de pielonefritis aguda(23). Sin embargo, sigue generando preocupación que las alternativas propuestas sean antimicrobianos con muy amplio espectro, con lo cual se puede seguir favoreciendo la generación de resistencia antimicrobiana y la presentación de efectos adversos como la colitis por *Clostridium difficile*. En estudios identificados por esta revisión, los antimicrobianos considerados no apropiados fueron moléculas más conocidas, como la ciprofloxacina o la combinación de beta-lactámicos con inhibidores. Kim SH *et al* y Greenhouse I *et al* compararon estos medicamentos contra el tratamiento

activo (14) (15), con los resultados mencionados, por lo que planteamos como alternativa a carbapenémicos en pacientes con pielonefritis aguda adquirida en la comunidad por bacterias productoras de BLEE, la formulación de antibióticos como los mencionados, con el beneficio de ser usualmente de menor espectro y mucho más conocidos para la comunidad médica en general, que las alternativas más novedosas que suelen ser costosas, de menor disponibilidad en muchas partes del mundo y que pueden facilitar su uso por disponer de presentaciones orales en muchos casos. Lo apuntado por los estudios identificados coincide con las recomendaciones de otros autores, como Tamma et al. (24), quienes sugieren otras opciones diferentes a carbapenémicos para enterobacterias BLEE, en infecciones como ITU que no sean invasivas, con el fin de disminuir el auge de la resistencia bacteriana a nivel mundial y aprovechar la buena concentración de algunos antimicrobianos en orina. Existe una controversia importante en la literatura científica sobre la mejor aproximación terapéutica a las infecciones por estos microorganismos(21, 25), lo cual refleja que se necesitan más estudios que definan la recomendación más adecuada.

Las limitaciones de nuestra revisión sistemática incluyen el limitado número de estudios, con muestras pequeñas, todos de tipo observacional. Esto a pesar de una estrategia de búsqueda sistemática de la literatura adecuada. Una de las razones para descartar algunos estudios, es que no se limitaron a los pacientes con pielonefritis sino que incluían pacientes con otras patologías y no era posible identificar los resultados para cada grupo. Otra limitación es que, lamentablemente no fue posible contactar a cuatro autores para acceder al texto completo de estudios escritos en idioma japonés.

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusión

No encontramos diferencias en la falla clínica, falla microbiológica, mortalidad, recurrencia, recidiva y días de estancia hospitalaria entre el uso de antibióticos empíricos no activos vs activos para el tratamiento de la pielonefritis aguda adquirida en adultos en la comunidad, ocasionada por microorganismos productores de BLEE; esto abre la posibilidad de la formulación empírica de antibióticos no carbapenémicos como alternativa ante la sospecha de éstas infecciones, incluyendo antimicrobianos más conocidos y de menor espectro como cefalosporinas de segunda o tercera generación y quinolonas, lo que podría ayudar a reducir el incremento en las tasas de resistencia bacteriana y preservar las nuevas alternativas para infecciones más graves.

5.2 Recomendaciones

Se recomienda la realización de estudios clínicos controlados para confirmar los hallazgos de la actual revisión sistemática de la literatura. De momento, se puede sugerir que en las pielonefritis aguda adquirida en la comunidad por m-BLEE se podría utilizar manejo empírico con tratamiento no activos. Estas conductas podrían favorecer el uso adecuado de antibióticos y podría significar un nuevo parámetro a tener en cuenta en los protocolos de uso adecuado de antibióticos regionales y nacional.

6. Bibliografía

1. Horcajada JP, Shaw E, Padilla B, Pintado V, Calbo E, Benito N, et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(10):962-8.
2. Johnson JR, Russo TA. Acute Pyelonephritis in Adults. *N Engl J Med.* 2018;378(1):48-59.
3. Martin D, Fougnot S, Grobost F, Thibaut-Jovelin S, Ballereau F, Gueudet T, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in community-onset urinary tract infections in France in 2013. *J Infect.* 2016;72(2):201-6.
4. Quan J, Dai H, Liao W, Zhao D, Shi Q, Zhang L, et al. Etiology and prevalence of ESBLs in adult community-onset urinary tract infections in East China: A prospective multicenter study. *J Infect.* 2021.
5. Fatima S, Muhammad IN, Usman S, Jamil S, Khan MN, Khan SI. Incidence of multidrug resistance and extended-spectrum beta-lactamase expression in community-acquired urinary tract infection among different age groups of patients. *Indian J Pharmacol.* 2018;50(2):69-74.
6. Goyal D, Dean N, Neill S, Jones P, Dascomb K. Risk Factors for Community-Acquired Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Infections-A Retrospective Study of Symptomatic Urinary Tract Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(2):ofy357.
7. Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meco E, et al. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3485-90.
8. Cortes JA PD, Morales R, Álvarez CA, Cuervo SI, Leal AL. . Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women. 2015;63(4):565–81.

9. Grabe M, Bartoletti R, Johansen TEB, Associate TCG, Çek M, Associate BKG, et al. Guidelines on Urological Infections. 2015.
10. guideline. N. Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing (NG111). . 2020. .
11. Mazzulli T. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). *Can J Urol*. 2012;19 Suppl 1:42-8.
12. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-20.
13. Asakura T, Ikeda M, Nakamura A, Kodera S. Efficacy of empirical therapy with non-carbapenems for urinary tract infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Infect Dis*. 2014;29:91-5.
14. Greenhouse I, Babushkin F, Finn T, Shimoni Z, Aliman M, Ben-Ami R, et al. Long-term outcomes of inappropriate antibiotic therapy for upper urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: a retrospective cohort study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;89(3):222-9.
15. Kim SH, Oh S, Huh K, Cho SY, Kang CI, Chung DR, et al. Inappropriate empirical antibiotic therapy does not adversely affect the clinical outcomes of patients with acute pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriales. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(5):937-44.
16. Kitano Y, Wakatake H, Saito H, Tsutsumi K, Yoshida H, Yoshida M, et al. Clinical outcomes of urinary tract infection caused by extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: a retrospective observational study comparing patients with and without systemic inflammatory response syndrome. *Acute Med Surg*. 2020;7(1):e472.
17. Frimodt-Møller N. Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Jun;19(6):546-53.
18. Chastain DB, King ST, Stover KR. Rethinking urinary antibiotic breakpoints: analysis of urinary antibiotic concentrations to treat multidrug resistant organisms. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):497.

19. McNulty CA, Richards J, Livermore DM, Little P, Charlett A, Freeman E, Harvey I, Thomas M. Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Nov;58(5):1000-8.
20. Pena C, Gudiol C, Calatayud L, Tubau F, Dominguez MA, Pujol M, et al. Infections due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. *J Hosp Infect.* 2008;68(2):116-22.
21. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Pascual A. CON: Carbapenems are NOT necessary for all infections caused by ceftriaxone-resistant Enterobacterales, JAC-Antimicrobial Resistance: 2021(3):1:dlaa112.
22. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(10):984-94.
23. Ten Doesschate T, van der Vaart TW, Damen JAA, Bonten MJM, van Werkhoven CH. Carbapenem-alternative strategies for complicated urinary tract infections: A systematic review of randomized controlled trials. *J Infect.* 2020;81(4):499-509.
24. Tamma PD, Mathers AJ. Navigating treatment approaches for presumed ESBL-producing infections. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3(1):dlaa111.
25. Paterson DL, Isler B, Harris PNA. PRO: Carbapenems should be used for ALL infections caused by ceftriaxone-resistant Enterobacterales. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3(1):dlab013.