

# **TRATAMIENTO DE INFECCIONES GRAVES POR GÉRMENES PRODUCTORES DE BLEE**

Carmen Blanco  
UCI del H.Son Dureta

- Las infecciones causadas por BGN productores de BLEE pueden ser graves e incluso mortales
- La elección de un tratamiento adecuado en cada caso influirá en la evolución clínica y mortalidad



Factores de riesgo

Respuesta sistémica a la infección

Localización de la infección

Microorganismo responsable

TABLE 1. Demographic characteristics of study population

Characteristic	Value
Age, mean yr $\pm$ SD (median, range).....	54 $\pm$ 15.18 (56, 16–87)
No. male:female.....	85:48 (63.9%:36.1%)
No. with <i>K. pneumoniae</i> : <i>E. coli</i> .....	66:67 (49.6%:59.4%)
APACHE II score, mean $\pm$ SD (range) .....	10.26 $\pm$ 4.60 (0–24)
Hospital stay before bacteremia, mean days $\pm$ SD .....	22 $\pm$ 33.87 (10, 0–230)
(median, range)	
No. with hospital stay of $\geq$ 2 weeks.....	61 (45.9%)
No. with nosocomial infection .....	105 (78.9%)
No. with neutropenia .....	24 (18%)
No. with presentation with septic shock.....	20 (22.6%)
No. with care in intensive care unit .....	11 (8.3%)
No. postsurgery .....	10 (7.5%)
No. with indwelling urinary catheter.....	30 (22.6%)
No. with central venous catheterization .....	36 (27.1%)
No. with invasive procedure within previous 72 h .....	34 (25.6%)
No. with prior use of any antibiotics within.....	95 (71.4%)
previous 30 days	
No. of kinds of antibiotics administered .....	2.03 $\pm$ 1.60 (2, 0–6)
within previous 30 days, mean $\pm$ SD	
(median, range)	

- Bacteriemia, Neumonía Nosocomial y Peritonitis, son algunas de las infecciones graves
- La **bacteriemia** se asocia típicamente a determinadas *puertas de entrada*, como catéteres venosos centrales, infecciones del tracto urinario, neumonías o infecciones intraabdominales
- Los casos de **neumonía** documentados, se asocian a la *ventilación mecánica* y pueden tener una mortalidad superior al 20%

- Klebsiella Pneumoniae productora de BLEE
  - Brotes Nosocomiales
  - Cuidados Intensivos y Unidades Neonatales
  
- Escherichia Coli
  - Fenómeno de origen comunitario
  - Gran importancia como patógeno comunitario y nosocomial

*Escherichia Coli* y *Klebsiella Pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles

(Proyecto GEIH-BLEE 2000)

Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(2):77-82

- ❑ 40 hospitales. 4 meses. Año 2000.
- ❑ 240 cepas con producción de BLEE:
  - 170 (71%) E.Coli
  - 70 (29%) K.Pneumoniae
  
- 51% de las muestras E.Coli BLEE extrahospitalarias
- **93% de las muestras K.Pneumoniae BLEE intrahospitalarias**
- Prevalencia E.Coli BLEE en España = 0.5% (UCI = 1.3%)
- **Prevalencia K.Pneumoniae BLEE en España = 2.7% (UCI = 3.95%)**

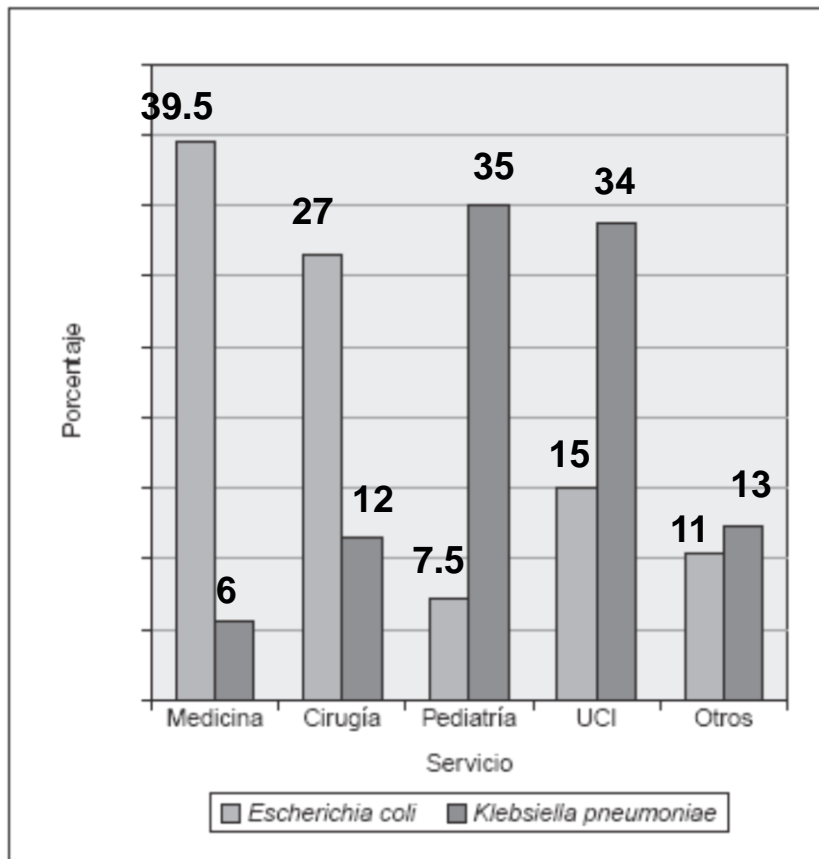


Figura 2. Distribución (%) de cepas productoras de BLEE por servicios.

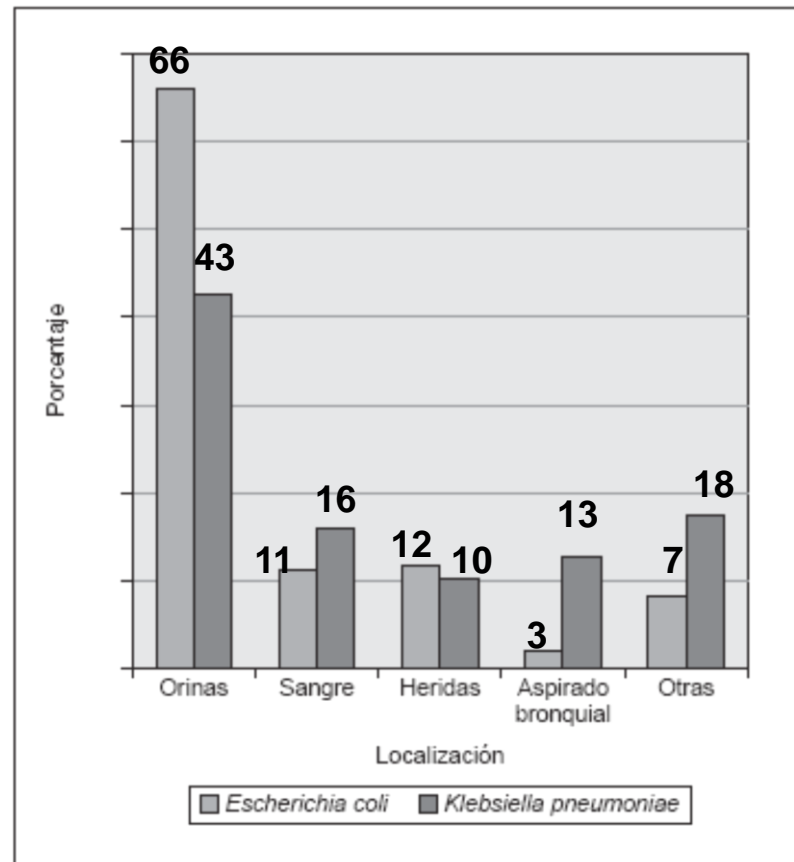


Figura 3. Porcentajes de cepas productoras de BLEE por muestras.

# H.de Bellvitge. Epidemiology and Successful Control of a Large Outbreak Due to *Klebsiella Pneumoniae* Producing Extend-Spectrum B-Lactamases.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1998;42:53-58

- ❑ Mayo 1993 – Junio 1995
- ❑ Pacientes hospitalizados
- ❑ 202 aislamientos de K.Pneumoniae BLEE (35% de KP)
  
- **78.8% BLEE en UCI**
- 21.2% BLEE fuera de UCI
  
- Colonización 37%
- **Infección 63%**
  
- Mortalidad infectados = 38%



TABLE 1. Clinical samples infected or colonized with *K. pneumoniae* during the study period (January 1993 to December 1995)

Clinical sample	No. (%) of isolates			
	ICU		Non-ICU	
	ESBL-KP (n = 107) <sup>a</sup>	Non-ESBL-KP (n = 100)	ESBL-KP (n = 38)	Non-ESBL-KP (n = 199)
Urine	25 (23)	34 (34)	21 (55)	81 (41)
Wound	19 (18)	11 (11)	13 (34)	47 (24)
Respiratory tract	28 (26)	42 (42)	1 (3)	26 (13)
Blood	43 (40)	20 (20)	6 (16)	27 (13)
Catheter	39 (36)	24 (24)	0	16 (8)
Other	5 (5)	6 (6)	2 (5)	14 (7)
Total	159 (54)	137 (46)	43 (17)	211 (83)

<sup>a</sup> n indicates total number of patients.

- BLEE → pérdida de eficacia de la hasta ahora principal familia de antibacterianos usados en las infecciones graves, las *CFP* de 3ª y 4ª generación
- Además de conferir resistencia a todos los betalactámicos, excepto *cefamicinas y carbapenemas*, los plásmidos que codifican las BLEE contienen, con frecuencia, otros genes de resistencia para distintos antimicrobianos como *aminoglucósidos, tetraciclinas y cotrimoxazol*
- Además, por razones poco conocidas, las cepas BLEE son más frecuentemente resistentes a *quinolonas* que las cepas no BLEE



**Las opciones terapéuticas para las infecciones causadas por bacterias que producen BLEE son muy limitadas**

# Alternativas Terapéuticas en Infecciones por Microorganismos Productores de BLEE

GRUPO	ANTIMICROBIANO	COMENTARIO
<b>β-lactámico/inhibidor de β-lactamasas</b>	Amoxic/clavulánico	Escasa experiencia en infección sistémica Útil en infección urinaria
	Piperac/tazobactam	Variable en infección sistémica Necesario estudio de sensibilidad
<b>Cefamicinas</b>	Cefoxitina	Desarrollo de mutantes de permeabilidad
<b>Carbapenemas</b>	Imipenem	β-lactámicos de elección. Hay que vigilar aparición de resistencia en otros patógenos
	Meropenem	
	Ertapenem	
<b>Aminoglucósidos</b>		Necesario estudio de sensibilidad
<b>Quinolonas</b>		Incremento reciente de la resistencia
<b>Otros</b>	Tigeciclina	No se afecta por metalo-lactamasas No co-resistencia

# BETALACTÁMICO /INHIBIDOR DE B-LACTAMASAS

- Por definición las BLEE se inhiben por los inhibidores de betalactamasas
- Resistencia frecuente
  - *sobreproducción de betalactamasas resistentes a los inhibidores*
  - *inducción de pérdida de porinas*
  - *“efecto inóculo”*
- La experiencia clínica en el tratamiento de infecciones graves es limitada, y los resultados son diversos

TABLE 1. In vitro activity of several antimicrobial agents against ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates

Agent	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>			
	MIC range (µg/ml)	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	%S <sup>a</sup>	MIC range (µg/ml)	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	%S
Cefotaxime	0.06->64	>64	>64	0	≤0.03->64	32	>64	0
Ceftazidime	0.5->64	16	>64	0	2->64	32	>64	0
Cefepime	≤0.03->64	8	>64	0	≤0.03->64	2	>64	0
Aztreonam	0.125->64	8	>64	0	0.125->64	8	>64	0
Cefpodoxime	0.5-512	128	256	0	≤0.25-512	64	256	0
Cefoxitin	1-256	4	16	76.5	1-256	4	8	94
Cefotetan	≤0.25-32	1	2	98	≤0.25-32	≤0.25	0.5	98.5
Amoxicillin-clavulanate (2:1)	2/1-128/64	8/4	32/16	69	4/2-128/64	16/8	32/16	40
Ticarcillin-clavulanate (2 µg/ml)	≤0.5->1,024	128	>1,024	13	≤0.5->1,024	256	>1,024	7
Piperacillin-tazobactam (4 µg/ml)	≤0.5->1,024	2	128	85	≤0.5->1,024	4	>1,024	74
Imipenem	≤0.06-1	0.125	0.25	100	≤0.06-0.5	0.125	0.25	100
Meropenem	≤0.06-0.25	≤0.06	≤0.06	100	≤0.06-0.125	≤0.06	≤0.06	100
Amikacin	0.5-128	2	16	93.5	0.5-64	1	16	91
Gentamicin	0.125->128	1	128	66	0.5->128	32	>128	33
Tobramycin	0.25->128	1	64	65	0.25-128	8	32	38.5
Ciprofloxacin	≤0.06->128	4	128	37.5	≤0.06-64	0.125	2	88.5
Co-trimoxazole	≤4.75/0.25->608/32	304/16	>608/32	25	≥4.75/0.25->608/32	19/1	608/32	40
Tipo ESBL	CTX-M-9: 27.3% SHV-12: 23.9% CTX-M-14: 20.5%				TEM-4: 25% TEM-3: 16.7%			

Nationwide Study of *Escherichia coli* and *Klebsiella Pneumoniae* Producing Extended-Spectrum B-Lactamases in Spain. Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH) Antimicrobial Agents And Chemotherapy 2005;49:2122-2125

TABLE 2. Activities of  $\beta$ -lactam antibiotics against ESBL-KP and non-ESBL-KP isolates from blood

Antibiotic	MIC breakpoint ( $\mu\text{g/ml}$ )	Non-ESBL-KP ( $n = 26$ )				ESBL-KP ( $n = 44$ )			
		MIC range ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	% Susceptible	MIC range ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	% Susceptible
Amoxicillin-clavulanic acid	$\leq 8/4$	1–4	2	4	100	4–16	8	16	68
Piperacillin-tazobactam	$\leq 16/4$	2–4	2	4	100	4–>256	128	>256	45
Ceftazidime	$\leq 8$	<0.5–1	0.5	0.5	100	2–>256	128	>256	14 <sup>a</sup>
Ceftazidime-clavulanic acid	ND <sup>b</sup>	<0.12–0.5	0.25	0.5		0.25–4	1	2	
Cefotaxime	$\leq 8$	0.03–0.25	0.06	0.25	100	1–>256	8	64	55 <sup>a</sup>
Cefpirome	ND	0.03–0.25	0.06	0.25		1–>256	4	16	<sup>a</sup>
Aztreonam	$\leq 8$	0.01–0.06	0.03	0.06	100	1–>256	128	>256	39 <sup>a</sup>
Imipenem	$\leq 4$	0.12–0.25	0.25	0.25	100	0.12–1	0.12	0.25	100
Meropenem	ND	0.03–0.25	0.06	0.12		0.06–2	0.06	0.06	

<sup>a</sup> *K. pneumoniae* isolates producing ESBLs may be resistant clinically to all cephalosporins and aztreonam.

<sup>b</sup> ND, not defined.

H.de Bellvitge. Epidemiology and Successful Control of a Large Outbreak Due to *Klebsiella Pneumoniae* Producing Extend-Spectrum B-Lactamases Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1998;42:53-58

Actividad in vitro de diferentes antimicrobianos frente a las cepas de *K.Pneumonia* productoras de BLEE causantes de bacteriemia

ANTIBIÓTICO	% SUSCEPTIBILIDAD
Imipenem	100
Meropenem	100
<b>Piperacilina-Tazobactam</b>	<b>52,8</b>
Gentamicina	29,2
Ciprofloxacino	80,6

David L.Paterson. Antibiotic Therapy for *Klebsiella Pneumoniae* Bacteriemia:  
Implications of Production of Extend-Spectrum B-Lactamases  
Clinical Infectious Diseases 2004;39:31-37

**Table 2. Microbiological data, clinical features, and outcome of 43 patients with bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*.**

Characteristic	All patients (n = 43)	Patients with nosocomial episodes (n = 21)	Patients with health care-related episodes (n = 14)	Patients with community-acquired episodes (n = 8)
Type of ESBL <sup>a</sup>				
CTX-M	25 (70)	13 (68)	6 (60) <sup>b</sup>	6 (86)
SHV	12 (33)	6 (32)	5 (50) <sup>b</sup>	1 (14)
In vitro susceptibility				
Amoxicillin-clavulanate	29 (67)	16 (76)	7 (50)	6 (75)
Piperacillin-tazobactam	41 (95)	19 (91)	14 (100)	8 (100)
Meropenem	43 (100)	21 (100)	14 (100)	8 (100)
Ciprofloxacin	11 (26)	4 (19)	3 (21)	4 (50)
Gentamicin	39 (91)	19 (91)	12 (86)	8 (100)
TMP-SMX	16 (37)	8 (30)	4 (29)	4 (50)
Multidrug resistant	22 (51)	13 (61)	7 (50)	2 (25)

Jesùs Rodríguez-Baño. 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



**Tabla 5. Sensibilidad (%) *in vitro* de las cepas de *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. productoras y no productoras de BLEE.**

Especie	N° cepas	EPM	IPM	MEM	FOX	TZP	AMK	TOB	CIP	LVX
<i>E. coli</i>	571									
BLEE (-)	534	99,8	100	100	94,6	96,1	99,8	92,9	79,6	80,9
BLEE (+)	37	97,3	100	100	81,1	83,8	94,6	83,8	59,5	62,2
Diferencia		2,5	0	0	13,5	12,3	5,2	9,1	20,1	18,7
IC95%*		(-2,8-7,8)	-	-	(0,7-26,3)	(0,3-24,3)	(-2,1-12,5)	(-3,0-21,2)	(3,9-36,3)	(2,7-34,7)
<i>Klebsiella</i> spp.	153									
BLEE (-)	141	100	100	100	95,7	95,7	100	97,9	94,3	97,2
BLEE (+)	12	91,7	91,7	91,7	91,7	25,0	91,7	50,0	50,0	66,7
Diferencia		8,3	8,3	8,3	4,0	70,7	8,3	47,9	44,3	30,5
IC95%*		(-7,3-23,9)	(-7,3-23,9)	(-7,3-23,9)	(-12,0-20,0)	(46,0-95,4)	(-7,3-23,9)	(19,5-76,3)	(15,8-72,8)	(3,7-57,3)

Patrones de sensibilidad a antimicrobianos de *Enterobacteriaceae* causantes de infecciones intraabdominales en España: resultados del estudio SMART 2003  
 Rev Esp Quimioterap, Marzo 2006; Vol.19 (Nº 1): 51-59

# AMINOGLUCÓSIDOS

- Frecuente el “*fenómeno de co-resistencia*” → los plásmidos que transportan las BLEE, también contienen genes que confieren resistencia a varios antimicrobianos (los más frecuente aminoglicósidos y cotrimoxazol)
- *Amikacina* es el menos afectado por resistencias

TABLE 1. In vitro activity of several antimicrobial agents against ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates

Agent	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>			
	MIC range (µg/ml)	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	%S <sup>a</sup>	MIC range (µg/ml)	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	%S
Cefotaxime	0.06->64	>64	>64	0	≤0.03->64	32	>64	0
Ceftazidime	0.5->64	16	>64	0	2->64	32	>64	0
Cefepime	≤0.03->64	8	>64	0	≤0.03->64	2	>64	0
Aztreonam	0.125->64	8	>64	0	0.125->64	8	>64	0
Cefpodoxime	0.5-512	128	256	0	≤0.25-512	64	256	0
Cefoxitin	1-256	4	16	76.5	1-256	4	8	94
Cefotetan	≤0.25-32	1	2	98	≤0.25-32	≤0.25	0.5	98.5
Amoxicillin-clavulanate (2:1)	2/1-128/64	8/4	32/16	69	4/2-128/64	16/8	32/16	40
Ticarcillin-clavulanate (2 µg/ml)	≤0.5->1,024	128	>1,024	13	≤0.5->1,024	256	>1,024	7
Piperacillin-tazobactam (4 µg/ml)	≤0.5->1,024	2	128	85	≤0.5->1,024	4	>1,024	74
Imipenem	≤0.06-1	0.125	0.25	100	≤0.06-0.5	0.125	0.25	100
Meropenem	≤0.06-0.25	≤0.06	≤0.06	100	≤0.06-0.125	≤0.06	≤0.06	100
Amikacin	0.5-128	2	16	93.5	0.5-64	1	16	91
Gentamicin	0.125->128	1	128	66	0.5->128	32	>128	33
Tobramycin	0.25->128	1	64	65	0.25-128	8	32	38.5
Ciprofloxacin	≤0.06->128	4	128	37.5	≤0.06-64	0.125	2	88.5
Co-trimoxazole	≤4.75/0.25->608/32	304/16	>608/32	25	≥4.75/0.25->608/32	19/1	608/32	40
Tipo ESBL	CTX-M-9: 27.3% SHV-12: 23.9% CTX-M-14: 20.5%				TEM-4: 25% TEM-3: 16.7%			

Nationwide Study of Escherichia coli and Klebsiella Pneumoniae Producing Extended-Spectrum B-Lactamases in Spain. Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH) Antimicrobial Agents And Chemotherapy 2005;49:2122-2125

Table 1

Minimum inhibitory concentration (MIC) distributions of carbapenems for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

Microorganism (no. of isolates)/antimicrobial	MIC range ( $\mu\text{g/mL}$ )								MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
	$\leq 0.03$	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4		
<i>E. coli</i> (289)										
Ertapenem	206	39	28	8	4	2	1	1	$\leq 0.03$	0.125
Imipenem	68	52	114	40	10	5			0.125	0.25
Meropenem	260	9	16	1	2		1		$\leq 0.03$	$\leq 0.03$
<i>K. pneumoniae</i> (174)										
Ertapenem	86	40	18	21	8			1	$\leq 0.03$	0.25
Imipenem	12	34	72	47	8	1			0.125	0.25
Meropenem	125	38	10	1					$\leq 0.03$	0.06

MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub>, MIC for 50% and 90% of the organisms, respectively.

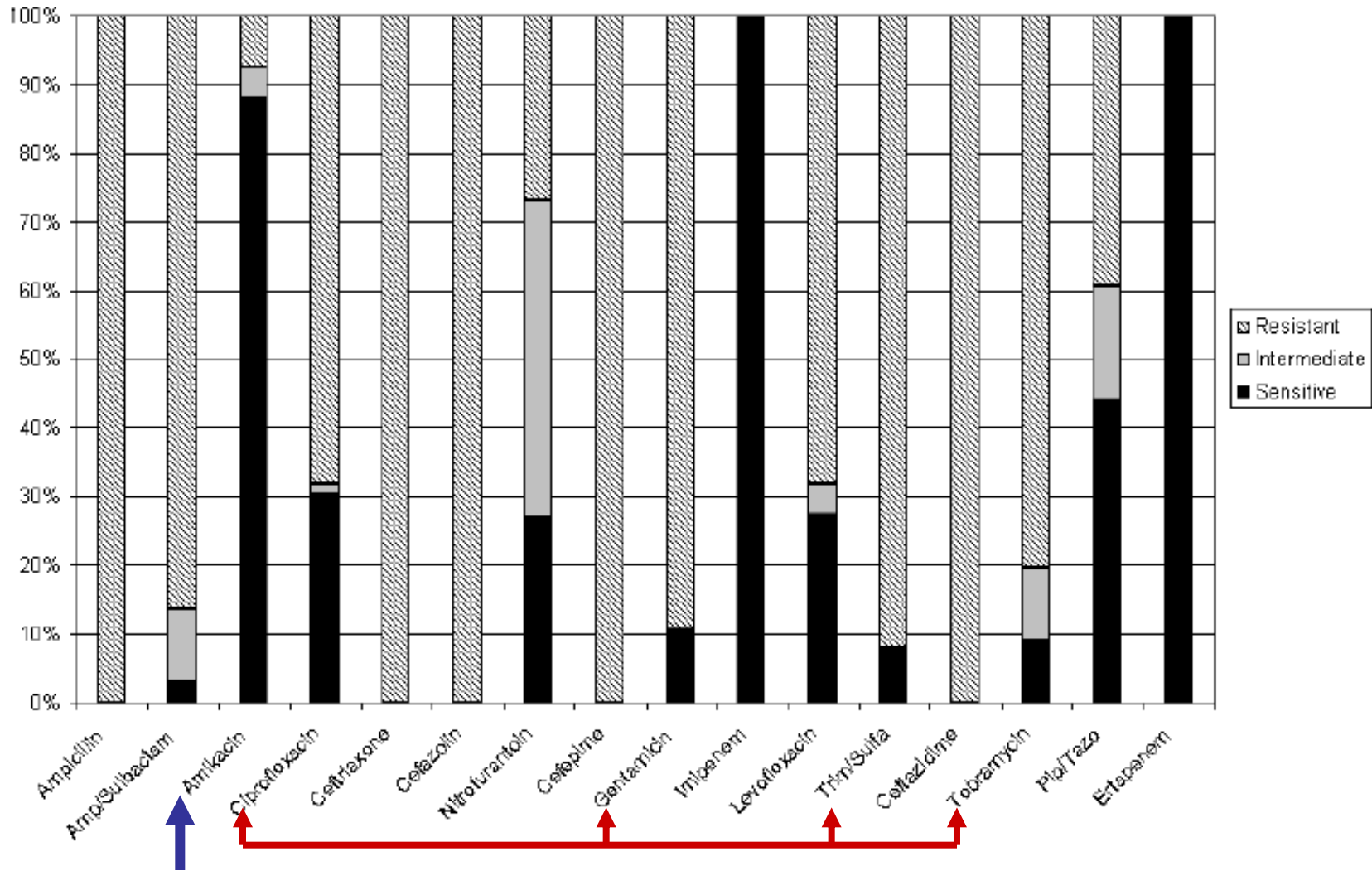
#### Susceptibilidad a otros antimicrobianos

	ciprofloxacino	amikacina	tobramicina	gentamicina	cotrimoxazol
<b>E.Coli</b>	29%	92%	56%	64%	35%
<b>K.Pneumoniae</b>	66%	93%	37%	52%	58%

Comparative in vitro activity of *ertapenem* against extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing *escherichia coli* and *klebsiella pneumoniae* isolated in Spain.

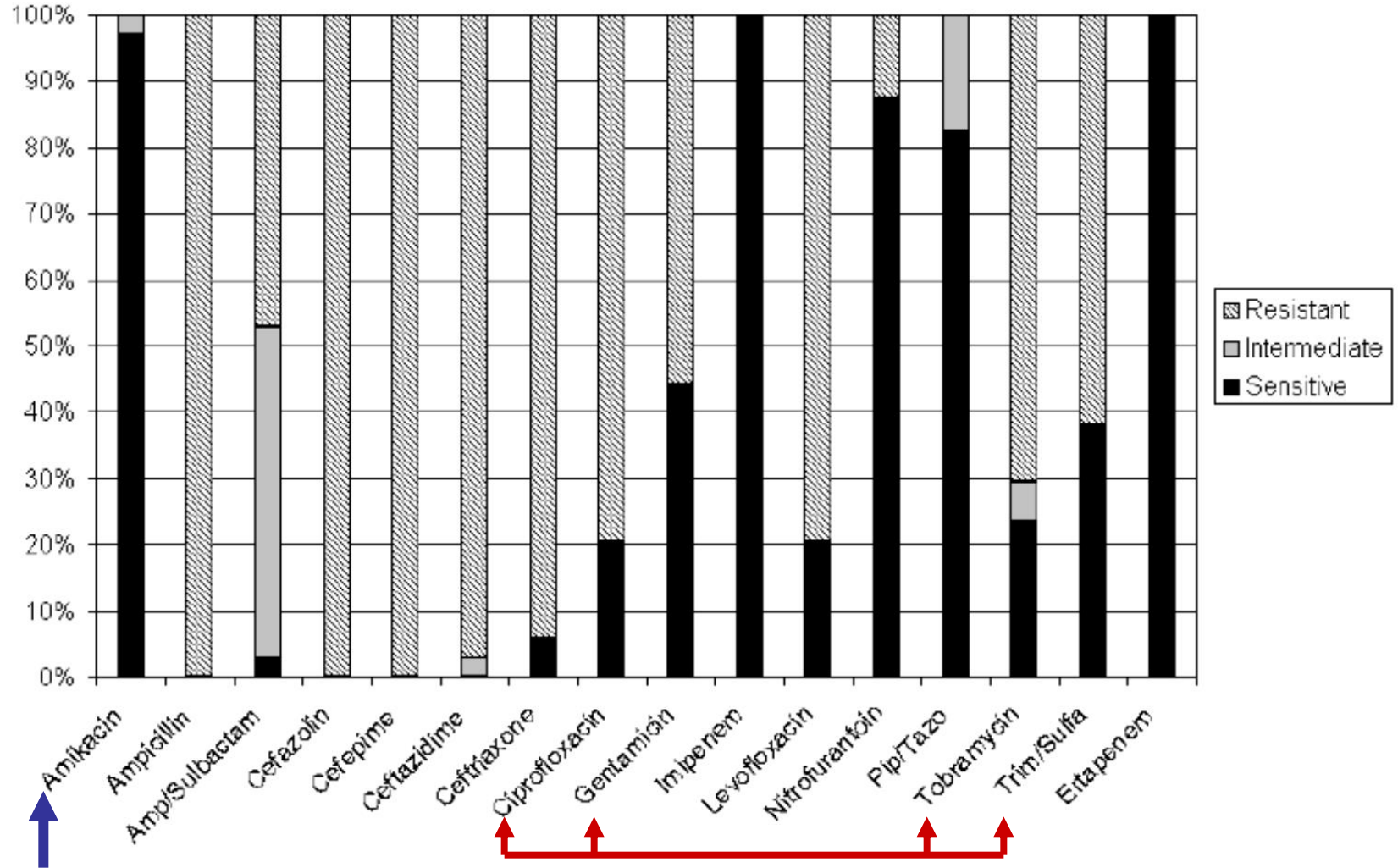
International Journal of Antimicrobial Agents 2006;28:457-459

### *K. pneumoniae* Susceptibilities



Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing organisms  
 Rupal M Mody. Annals of clinical Microbiology and Antimicrobials 2007

## *E. coli* Susceptibilities



Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing organisms  
 Rupal M Mody. Annals of clinical Microbiology and Antimicrobials 2007

**Tabla 5. Sensibilidad (%) *in vitro* de las cepas de *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. productoras y no productoras de BLEE.**

Especie	N° cepas	EPM	IPM	MEM	FOX	TZP	AMK	TOB	CIP	LVX
<i>E. coli</i>	571									
BLEE (-)	534	99,8	100	100	94,6	96,1	99,8	92,9	79,6	80,9
<b>BLEE (+)</b>	37	97,3	100	100	81,1	83,8	<b>94,6</b>	<b>83,8</b>	<b>59,5</b>	<b>62,2</b>
Diferencia		2,5	0	0	13,5	12,3	5,2	9,1	20,1	18,7
IC95%*		(-2,8-7,8)	-	-	(0,7-26,3)	(0,3-24,3)	(-2,1-12,5)	(-3,0-21,2)	(3,9-36,3)	(2,7-34,7)
<i>Klebsiella</i> spp.	153									
BLEE (-)	141	100	100	100	95,7	95,7	100	97,9	94,3	97,2
<b>BLEE (+)</b>	12	91,7	91,7	91,7	91,7	25,0	<b>91,7</b>	<b>50,0</b>	<b>50,0</b>	<b>66,7</b>
Diferencia		8,3	8,3	8,3	4,0	70,7	8,3	47,9	44,3	30,5
IC95%*		(-7,3-23,9)	(-7,3-23,9)	(-7,3-23,9)	(-12,0-20,0)	(46,0-95,4)	(-7,3-23,9)	(19,5-76,3)	(15,8-72,8)	(3,7-57,3)

Patrones de sensibilidad a antimicrobianos de *Enterobacteriaceae* causantes de infecciones intraabdominales en España: resultados del estudio SMART 2003  
 Rev Esp Quimioterap, Marzo 2006; Vol.19 (Nº 1): 51-59

# QUINOLONAS

- Un alto porcentaje de cepas de E.Coli BLEE son resistentes a fluorquinolonas
  - *El mecanismo de resistencia no está bien identificado*
- La frecuencia de resistencia es mucho menor con *K. Pneumoniae* BLEE
- Se han *valorado comparativamente* los méritos de las quinolonas y carbapenemes en el tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos productores de BLEE



**Table 2. Microbiological data, clinical features, and outcome of 43 patients with bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*.**

Characteristic	All patients (n = 43)	Patients with nosocomial episodes (n = 21)	Patients with health care-related episodes (n = 14)	Patients with community-acquired episodes (n = 8)
Type of ESBL <sup>a</sup>				
CTX-M	25 (70)	13 (68)	6 (60) <sup>b</sup>	6 (86)
SHV	12 (33)	6 (32)	5 (50) <sup>b</sup>	1 (14)
In vitro susceptibility				
Amoxicillin-clavulanate	29 (67)	16 (76)	7 (50)	6 (75)
Piperacillin-tazobactam	41 (95)	19 (91)	14 (100)	8 (100)
Meropenem	43 (100)	21 (100)	14 (100)	8 (100)
Ciprofloxacin	11 (26)	4 (19)	3 (21)	4 (50)
Gentamicin	39 (91)	19 (91)	12 (86)	8 (100)
TMP-SMX	16 (37)	8 (30)	4 (29)	4 (50)
Multidrug resistant	22 (51)	13 (61)	7 (50)	2 (25)

Jesùs Rodríguez-Baño. 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

Actividad in vitro de diferentes antimicrobianos frente a las cepas de K.Pneumonia productoras de BLEE causantes de bacteriemia

<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>% SUSCEPTIBILIDAD</b>
Imipenem	100
Meropenem	100
Piperacilina-Tazobactam	52,8
Gentamicina	29,2
<b>Ciprofloxacino</b>	<b>80,6</b>

David L.Paterson. Clinical Infectious Diseases 2004;39:31-37

TABLE 1. In vitro activity of several antimicrobial agents against ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates

Agent	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>			
	MIC range (µg/ml)	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	%S <sup>a</sup>	MIC range (µg/ml)	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	%S
Cefotaxime	0.06->64	>64	>64	0	≤0.03->64	32	>64	0
Ceftazidime	0.5->64	16	>64	0	2->64	32	>64	0
Cefepime	≤0.03->64	8	>64	0	≤0.03->64	2	>64	0
Aztreonam	0.125->64	8	>64	0	0.125->64	8	>64	0
Cefpodoxime	0.5-512	128	256	0	≤0.25-512	64	256	0
Cefoxitin	1-256	4	16	76.5	1-256	4	8	94
Cefotetan	≤0.25-32	1	2	98	≤0.25-32	≤0.25	0.5	98.5
Amoxicillin-clavulanate (2:1)	2/1-128/64	8/4	32/16	69	4/2-128/64	16/8	32/16	40
Ticarcillin-clavulanate (2 µg/ml)	≤0.5->1,024	128	>1,024	13	≤0.5->1,024	256	>1,024	7
Piperacillin-tazobactam (4 µg/ml)	≤0.5->1,024	2	128	85	≤0.5->1,024	4	>1,024	74
Imipenem	≤0.06-1	0.125	0.25	100	≤0.06-0.5	0.125	0.25	100
Meropenem	≤0.06-0.25	≤0.06	≤0.06	100	≤0.06-0.125	≤0.06	≤0.06	100
Amikacin	0.5-128	2	16	93.5	0.5-64	1	16	91
Gentamicin	0.125->128	1	128	66	0.5->128	32	>128	33
Tobramycin	0.25->128	1	64	65	0.25-128	8	32	38.5
Ciprofloxacin	≤0.06->128	4	128	37.5	≤0.06-64	0.125	2	88.5
Co-trimoxazole	≤4.75/0.25->608/32	304/16	>608/32	25	≥4.75/0.25->608/32	19/1	608/32	40
Tipo ESBL		CTX-M-9: 27.3%				TEM-4: 25%		
		SHV-12: 23.9%				TEM-3: 16.7%		
		CTX-M-14: 20.5%						

Nationwide Study of Escherichia coli and Klebsiella Pneumoniae Producing Extended-Spectrum B-Lactamases in Spain. Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH) Antimicrobial Agents And Chemotherapy 2005;49:2122-2125

**Table 4. Antibiotic choice and mortality associated with bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*.**

Type of therapy	All-cause 14-day mortality
Carbapenem monotherapy	1/27 (3.7)
Imipenem	1/24
Meropenem	0/3
Quinolone monotherapy (ciprofloxacin)	4/11 (36.3)
Cephalosporin monotherapy	2/5 (40)
Cefepime	1/2
Ceftriaxone	1/2
Cefotaxime	0/1
$\beta$ -Lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination	2/4 (50)
Piperacillin-tazobactam	2/2
Ticarcillin-clavulanate	0/2
Aminoglycoside monotherapy (amikacin)	0/2 (0)
No active antibiotics	7/11 (63.6)

**NOTE.** Data are no. of patients who died/no. of patients who received

**Mortalidad 14 días significativamente < en pacientes que recibieron carbapenem (4.8%) vs pacientes que recibieron antibiótico activo no carbapenem (27.6%)**

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  
Cheol-In Kang. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2004;48:4574-8

- Enero 1998 – Diciembre 2002
- 133 bacteriemias clínicamente significativas por gérmenes BLEE
- 76 E.Coli / 75 K.Pneumoniae
  
- Mortalidad a los 30 días según el tratamiento antibiótico definitivo
  - ❑ Cefalosporinas o Aminoglicósidos = 26.9% (7/26)
  - ❑ **Carbapenem = 12.9% (8/62)**
  - ❑ **Ciprofloxacino = 10.3% (3/29)**

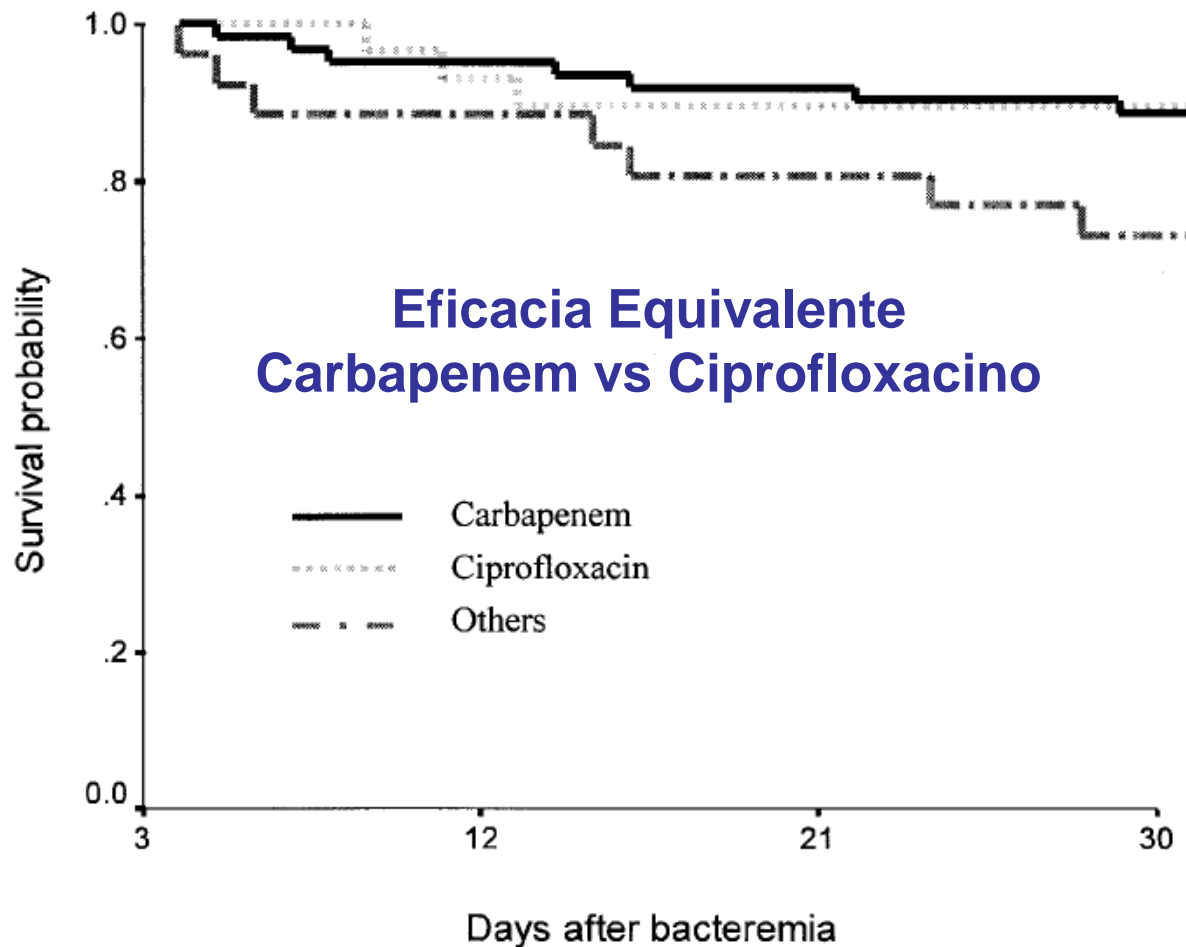


FIG. 1. Survival curve obtained by the Kaplan-Meier method for bloodstream infections due to ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* according to definitive antimicrobial therapy regimens. The 16 patients who died within 3 days after blood culture sample acquisition were excluded from the analysis. The 30-day mortality rates were as follows: carbapenem, 12.9% (8 of 62), ciprofloxacin, 10.3% (3 of 29); others, 26.9% (7 of 26).

# CARBAPENEMAS

- Meropenem, Imipenem y Ertapenem, presentan *excelente actividad in vitro* dada su estabilidad frente a la hidrólisis de estas enzimas
- El tratamiento con carbapenemes de infecciones por microorganismos BLEE se ha asociado a *menor mortalidad* (estudios observacionales)
- La elección entre los diferentes carbapenemes resulta difícil → La experiencia clínica publicada es mayor con *imipenem y meropenem*

# CARBAPENEMAS

- *Ertapenem* no tiene actividad frente a *Pseudomona* y *Acinetobacter*
- La aparición de *betalactamasas que hidrolizan los carbapenemes*, pone en peligro la utilidad a largo plazo de los mismos, y debe afrontarse enérgicamente para prevenir la diseminación de este fenotipo de resistencia antimicrobiana a otras especies



TABLE 1. In vitro activity of several antimicrobial agents against ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates

Agent	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>			
	MIC range (µg/ml)	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	%S <sup>a</sup>	MIC range (µg/ml)	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	%S
Cefotaxime	0.06->64	>64	>64	0	≤0.03->64	32	>64	0
Ceftazidime	0.5->64	16	>64	0	2->64	32	>64	0
Cefepime	≤0.03->64	8	>64	0	≤0.03->64	2	>64	0
Aztreonam	0.125->64	8	>64	0	0.125->64	8	>64	0
Cefpodoxime	0.5-512	128	256	0	≤0.25-512	64	256	0
Cefoxitin	1-256	4	16	76.5	1-256	4	8	94
Cefotetan	≤0.25-32	1	2	98	≤0.25-32	≤0.25	0.5	98.5
Amoxicillin-clavulanate (2:1)	2/1-128/64	8/4	32/16	69	4/2-128/64	16/8	32/16	40
Ticarcillin-clavulanate (2 µg/ml)	≤0.5->1,024	128	>1,024	13	≤0.5->1,024	256	>1,024	7
Piperacillin-tazobactam (4 µg/ml)	≤0.5->1,024	2	128	85	≤0.5->1,024	4	>1,024	74
Imipenem	≤0.06-1	0.125	0.25	100	≤0.06-0.5	0.125	0.25	100
Meropenem	≤0.06-0.25	≤0.06	≤0.06	100	≤0.06-0.125	≤0.06	≤0.06	100
Amikacin	0.5-128	2	16	93.5	0.5-64	1	16	91
Gentamicin	0.125->128	1	128	66	0.5->128	32	>128	33
Tobramycin	0.25->128	1	64	65	0.25-128	8	32	38.5
Ciprofloxacin	≤0.06->128	4	128	37.5	≤0.06-64	0.125	2	88.5
Co-trimoxazole	≤4.75/0.25->608/32	304/16	>608/32	25	≥4.75/0.25->608/32	19/1	608/32	40
Tipo ESBL	CTX-M-9: 27.3% SHV-12: 23.9% CTX-M-14: 20.5%				TEM-4: 25% TEM-3: 16.7%			

Nationwide Study of *Escherichia coli* and *Klebsiella Pneumoniae* Producing Extended-Spectrum B-Lactamases in Spain. Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH) Antimicrobial Agents And Chemotherapy 2005;49:2122-2125

TABLE 2. Activities of  $\beta$ -lactam antibiotics against ESBL-KP and non-ESBL-KP isolates from blood

Antibiotic	MIC breakpoint ( $\mu\text{g/ml}$ )	Non-ESBL-KP ( $n = 26$ )				ESBL-KP ( $n = 44$ )			
		MIC range ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	% Susceptible	MIC range ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	% Susceptible
Amoxicillin-clavulanic acid	$\leq 8/4$	1–4	2	4	100	4–16	8	16	68
Piperacillin-tazobactam	$\leq 16/4$	2–4	2	4	100	4–>256	128	>256	45
Ceftazidime	$\leq 8$	<0.5–1	0.5	0.5	100	2–>256	128	>256	14 <sup>a</sup>
Ceftazidime-clavulanic acid	ND <sup>b</sup>	<0.12–0.5	0.25	0.5		0.25–4	1	2	
Cefotaxime	$\leq 8$	0.03–0.25	0.06	0.25	100	1–>256	8	64	55 <sup>a</sup>
Cefpirome	ND	0.03–0.25	0.06	0.25		1–>256	4	16	<sup>a</sup>
Aztreonam	$\leq 8$	0.01–0.06	0.03	0.06	100	1–>256	128	>256	39 <sup>a</sup>
Imipenem	$\leq 4$	0.12–0.25	0.25	0.25	100	0.12–1	0.12	0.25	100
Meropenem	ND	0.03–0.25	0.06	0.12		0.06–2	0.06	0.06	

<sup>a</sup> *K. pneumoniae* isolates producing ESBLs may be resistant clinically to all cephalosporins and aztreonam.

<sup>b</sup> ND, not defined.

H.de Bellvitge. Epidemiology and Successful Control of a Large Outbreak Due to *Klebsiella Pneumoniae* Producing Extend-Spectrum B-Lactamases  
 Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1998;42:53-58

**Table 2. Microbiological data, clinical features, and outcome of 43 patients with bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*.**

Characteristic	All patients (n = 43)	Patients with nosocomial episodes (n = 21)	Patients with health care-related episodes (n = 14)	Patients with community-acquired episodes (n = 8)
Type of ESBL <sup>a</sup>				
CTX-M	25 (70)	13 (68)	6 (60) <sup>b</sup>	6 (86)
SHV	12 (33)	6 (32)	5 (50) <sup>b</sup>	1 (14)
In vitro susceptibility				
Amoxicillin-clavulanate	29 (67)	16 (76)	7 (50)	6 (75)
Piperacillin-tazobactam	41 (95)	19 (91)	14 (100)	8 (100)
Meropenem	43 (100)	21 (100)	14 (100)	8 (100)
Ciprofloxacin	11 (26)	4 (19)	3 (21)	4 (50)
Gentamicin	39 (91)	19 (91)	12 (86)	8 (100)
TMP-SMX	16 (37)	8 (30)	4 (29)	4 (50)
Multidrug resistant	22 (51)	13 (61)	7 (50)	2 (25)

Jesùs Rodríguez-Baño. 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

David L. Paterson. Antibiotic Therapy for *Klebsiella Pneumoniae*  
Bacteriemia: Implications of Production of Extend-Spectrum B-  
Lactamases

Clinical Infectious Diseases 2004;39:31-37

- Prospectivo observacional. 12 hospitales / 7 países
- 01/01/1996 - 31/12/1997
- 85 episodios de bacteriemia por *Klebsiella Pneumoniae* BLEE
  
- Resultados:
  - **100% de aislamientos sensibles a Imipenem y Meropenem**
  - Mayor mortalidad terapia antibiótica no activa (63.6%) vs algún antibiótico activo in vitro (14.1%)

( $p < 0.001$  / RR 10.7 / 95% IC: 2.2-57.0)

Actividad in vitro de diferentes antimicrobianos frente a las cepas de K.Pneumonia productoras de BLEE causantes de bacteriemia

ANTIBIÓTICO	% SUSCEPTIBILIDAD
<b>Imipenem</b>	<b>100</b>
<b>Meropenem</b>	<b>100</b>
Piperacilina-Tazobactam	52,8
Gentamicina	29,2
Ciprofloxacino	80,6

David L.Paterson. Clinical Infectious Diseases 2004;39:31-37

**Table 2. Variables revealed by univariate analysis to be associated with all-cause 14-day mortality among patients with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia.**

Variable	Mortality group (n = 10)	Survival group (n = 61)	P	OR (95% CI)
Pitt bacteremia score <sup>a</sup>	4.7 ± 2.2	2.1 ± 2.3	.006	1.5 (1.1–2.0)
ICU admission	8 (80)	20 (33)	.0109	6.1 (1.4–26.8)
Carbapenem treatment	2 (20)	40 (66)	.0121	0.2 (0.04–0.8)
Rigor	1 (10)	25 (41)	.081	0.2 (0.02–1.4)
Significant underlying disease	6 (60)	48 (79)	.24	0.5 (0.2–1.5)
Previous LOS	16.6 ± 16.4	36.6 ± 50.9	.24	0.98 (0.96–1.01)
Urinary tract infection	0 (0)	10 (16)	.337	...
Renal failure	4 (40)	17 (29) <sup>b</sup>	.485	1.5 (0.47–4.7)
Previous LOS >14 days	4 (40)	30 (49)	.737	0.7 (0.2–2.3)
APACHE III score <sup>c</sup>	64.5 ± 24	65.8 ± 20	.898	0.99 (0.95–1.04)
Immunocompromise	4 (40)	27 (44)	.99	0.9 (0.3–2.8)

**NOTE.** Data are no. (%) of patients or mean values ± SD. ICU, intensive care unit; LOS, length of hospital stay.

## El uso de carbapenem se asoció independientemente con descenso de la mortalidad

**Table 4. Antibiotic choice and mortality associated with bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*.**

Type of therapy	All-cause 14-day mortality
Carbapenem monotherapy	1/27 (3.7)
Imipenem	1/24
Meropenem	0/3
Quinolone monotherapy (ciprofloxacin)	4/11 (36.3)
Cephalosporin monotherapy	2/5 (40)
Cefepime	1/2
Ceftriaxone	1/2
Cefotaxime	0/1
$\beta$ -Lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination	2/4 (50)
Piperacillin-tazobactam	2/2
Ticarcillin-clavulanate	0/2
Aminoglycoside monotherapy (amikacin)	0/2 (0)
No active antibiotics	7/11 (63.6)

**NOTE.** Data are no. of patients who died/no. of patients who received

**Mortalidad 14 días significativamente < en pacientes que recibieron carbapenem (4.8%) vs pacientes que recibieron antibiótico activo no carbapenem (27.6%)**

Jose R.Hernández. Comparative in vitro activity of *ertapenem* against extended spectrum b-lactamase producing *escherichia coli* and *klebsiella pneumoniae* isolated in Spain

International Journal of Antimicrobial Agents 2006;28:457-459

- Aislamientos de E.Coli y K.Pneumoniae BLEE del estudio GEIH 2000 y HVM de Sevilla 1995-2001
- 289 E.Coli BLEE / 174 K.Pneumoniae BLEE
  
- Resultados:
  - ❑ **No aislamientos resistentes a Carbapenemes**
  - ❑ **No diferencias en la actividad de Ertapenem en aislamientos comunitarios vs nosocomiales**
  - ❑ **No diferencias en la actividad de Ertapenem según el área geográfica, relación clonal y tipo de BLEE**



Table 1

Minimum inhibitory concentration (MIC) distributions of carbapenems for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

Microorganism (no. of isolates)/antimicrobial	MIC range ( $\mu\text{g/mL}$ )								MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
	$\leq 0.03$	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4		
<i>E. coli</i> (289)										
Ertapenem	206	39	28	8	4	2	1	1	$\leq 0.03$	0.125
Imipenem	68	52	114	40	10	5			0.125	0.25
Meropenem	260	9	16	1	2		1		$\leq 0.03$	$\leq 0.03$
<i>K. pneumoniae</i> (174)										
Ertapenem	86	40	18	21	8			1	$\leq 0.03$	0.25
Imipenem	12	34	72	47	8	1			0.125	0.25
Meropenem	125	38	10	1					$\leq 0.03$	0.06

MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub>, MIC for 50% and 90% of the organisms, respectively.

#### Susceptibilidad a otros antimicrobianos

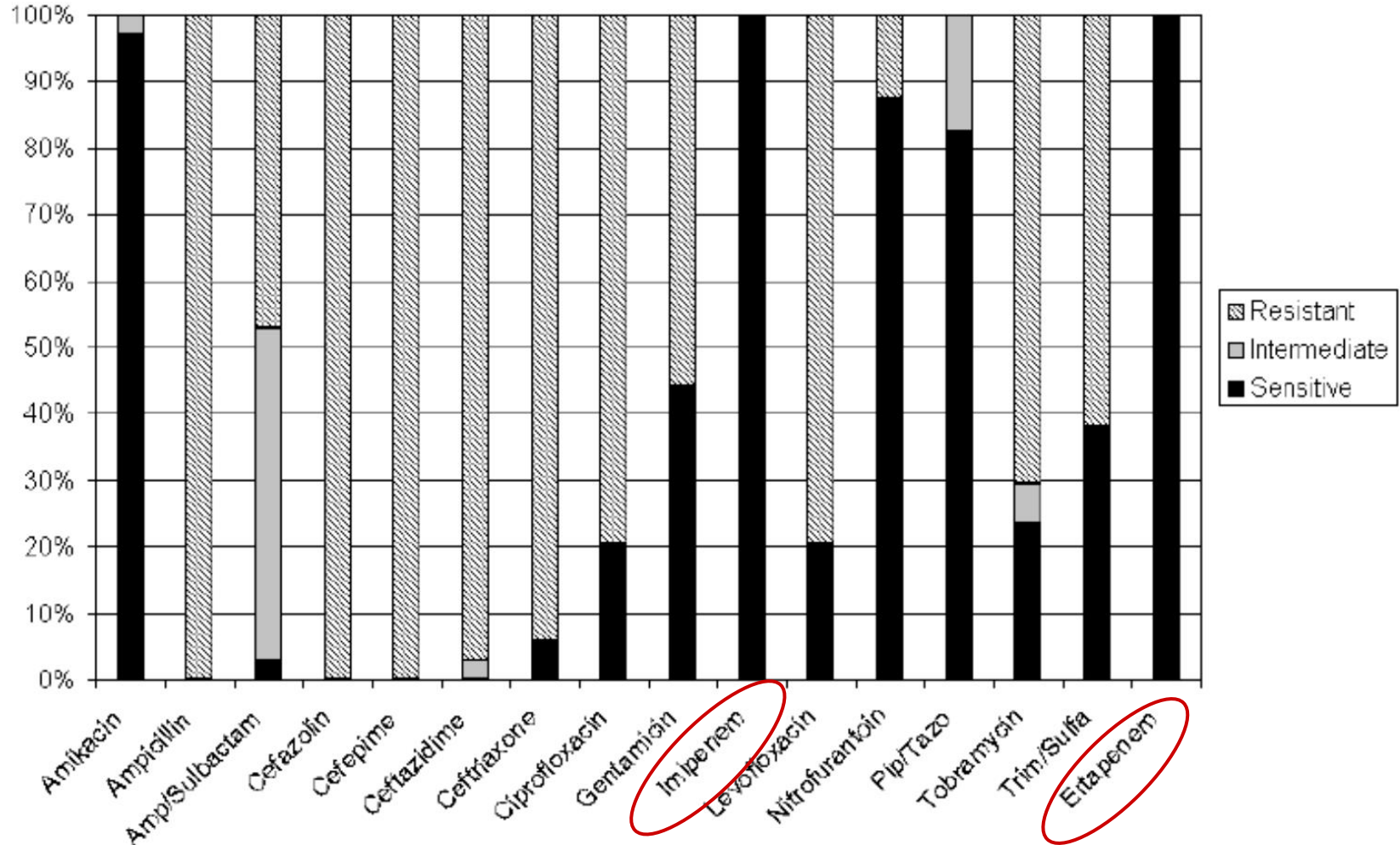
	<b>ciprofloxacino</b>	<b>amikacina</b>	<b>tobramicina</b>	<b>gentamicina</b>	<b>cotrimoxazol</b>
<b>E.Coli</b>	29%	92%	56%	64%	35%
<b>K.Pneumoniae</b>	66%	93%	37%	52%	58%

# Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing organisms

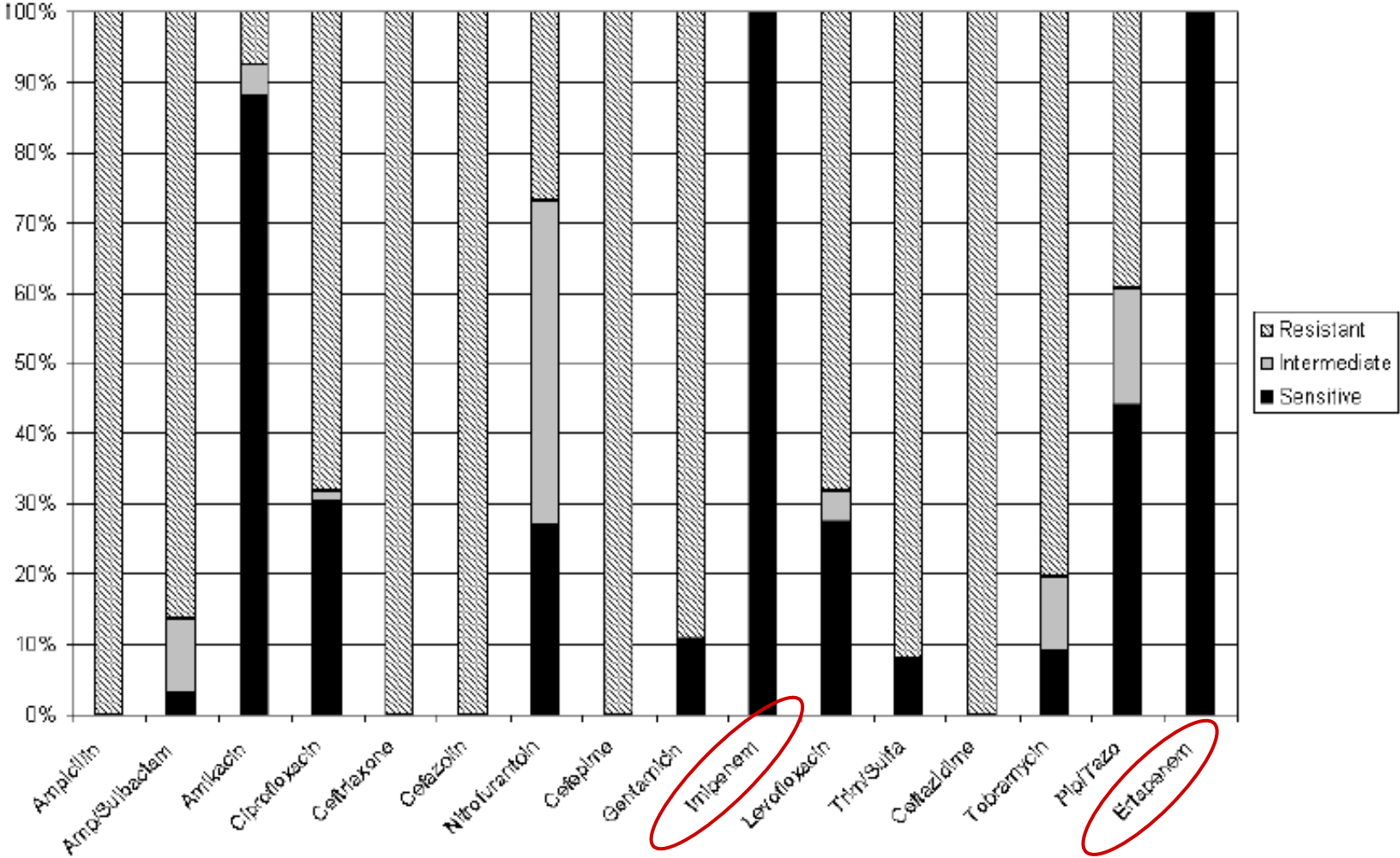
Rupal M Mody. Annals of clinical Microbiology and Antimicrobials 2007

- E.Coli y K.Pneumoniae productores de BLEE, recogidos entre los años 2005 y 2006 en el Walter Reed Army Medical Center
- 34 E.coli / 66 K.Pneumoniae
- Resultados:
  - **100% de aislamientos sensibles a Imipenem y Ertapenem**

## *E. coli* Susceptibilities



*K. pneumoniae* Susceptibilities



Rupal M Mody. Annals of clinical Microbiology and Antimicrobials 2007

- La aparición de cepas de *K.Pneumoniae* resistentes a carbapenemes, mediadas por enzimas KPC, es una amenaza ya en algunos países

(Rápido spread of carbapenem-resistant *Klebsiella Pneumoniae* in New York city. A new threat to our antimicrobial armamentarium. *Bratu S. Arch Intern Med* 2005;165:1430-5)

- Ertapenem debe usarse con precaución, dado que se han publicado resistencias in vitro e in vivo de *E.Coli* y *K.Pneumoniae* BLEE

(In vivo Development of Ertapenem Resistance in a Patient with Pneumonia Caused by *Klebsiella Pneumoniae* with and Extended-Spectrum B-Lactamase. *Elliott E. Clin Inf Dis* 2006;42:e95-e98)

- 10.9% de los aislamientos de *K.Pneumoniae* BLEE recogidos de muestras abdominales de todo el mundo, son resistentes a ertapenem

(In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Paterson D. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:965-73)

- Es difícil extrapolar los datos in vitro a la práctica clínica, por lo que aunque ha de tenerse en consideración el ertapenem en el tratamiento de infecciones graves por microorganismos BLEE, se necesitan ensayos clínicos sobre su utilidad en estos casos

**Table 6.** *In vitro* susceptibility rates (% susceptible) of ESBL and non-ESBL-producing *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp.

Species	No. of isolates	EPM	IPM	MEM	FOX	TZP	AMK	TOB	CIP	LVX
<i>E. coli</i>										
non-ESBL	2385	99.9	100.0	100.0	93.5	96.8	99.0	90.9	82.4	84.1
ESBL	235	96.2	99.1	98.7	62.6	78.7	84.3	37.9	31.1	34.5
difference		3.8	0.9	1.3	30.9	18.1	14.8	53.0	51.4	49.6
95% CI <sup>a</sup>		(1.3, 6.2)	(-0.3, 2.0)	(-0.2, 2.7)	(24.7, 37.2)	(12.8, 23.4)	(10.1, 19.5)	(46.7, 59.3)	(45.3, 57.5)	(43.4, 55.9)
<i>K. pneumoniae</i>										
non-ESBL	598	100.0	100.0	100.0	90.1	95.0	99.2	96.3	91.1	95.3
ESBL	101	89.1	96.0	95.0	59.4	37.6	69.3	30.7	44.6	51.5
difference		10.9	4.0	5.0	30.7	57.4	29.9	65.6	46.6	43.8
95% CI <sup>a</sup>		(4.8, 17.0)	(0.2, 7.8)	(0.7, 9.2)	(20.9, 40.6)	(47.8, 67.0)	(20.8, 38.9)	(56.5, 74.7)	(36.6, 56.5)	(33.9, 53.7)

In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART).

J Antimicrob Chemother 2005;55:965-73

**Tabla 5. Sensibilidad (%) *in vitro* de las cepas de *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. productoras y no productoras de BLEE.**

Especie	N° cepas	EPM	IPM	MEM	FOX	TZP	AMK	TOB	CIP	LVX
<i>E. coli</i>	571									
BLEE (-)	534	99,8	100	100	94,6	96,1	99,8	92,9	79,6	80,9
BLEE (+)	37	97,3	100	100	81,1	83,8	94,6	83,8	59,5	62,2
Diferencia		2,5	0	0	13,5	12,3	5,2	9,1	20,1	18,7
IC95%*		(-2,8-7,8)	-	-	(0,7-26,3)	(0,3-24,3)	(-2,1-12,5)	(-3,0-21,2)	(3,9-36,3)	(2,7-34,7)
<i>Klebsiella</i> spp.	153									
BLEE (-)	141	100	100	100	95,7	95,7	100	97,9	94,3	97,2
BLEE (+)	12	91,7	91,7	91,7	91,7	25,0	91,7	50,0	50,0	66,7
Diferencia		8,3	8,3	8,3	4,0	70,7	8,3	47,9	44,3	30,5
IC95%*		(-7,3-23,9)	(-7,3-23,9)	(-7,3-23,9)	(-12,0-20,0)	(46,0-95,4)	(-7,3-23,9)	(19,5-76,3)	(15,8-72,8)	(3,7-57,3)

Patrones de sensibilidad a antimicrobianos de *Enterobacteriaceae* causantes de infecciones intraabdominales en España: resultados del estudio SMART 2003  
 Rev Esp Quimioterap, Marzo 2006; Vol.19 (Nº 1): 51-59



# TIGECICLINA

- ***Antibiótico de amplio espectro*** → No actividad frente a *Pseudomona*
- *Datos in vitro* → buena alternativa para infecciones por gérmenes multirresistentes (incluidos BLEE), *sin formar parte del fenómeno de co-resistencia*
- Una de las pocas opciones con *actividad in vitro frente a metalo- $\beta$ -lactamasas* producidas por gram-negativos, y especialmente en el caso de las carbepemenasas producidas por *K.Pneumoniae*

# Antibiotic Coresistance in Extended Spectrum B-Lactamase Producing Enterobacteraceae and in vitro Activity of Tigecycline

H.U. Ramón y Cajal, Madrid. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2695-99

- Evaluación de la Tigeciclina frente a microorganismos productores de BLEE recogidos entre junio 1989 y enero de 2004
- 285 Enterobacteriaceae : *E. Coli* 172 / *K.Pneumoniae* 75
- 61% de pacientes hospitalizados
  
- Resultados:
  - **97.5% de los aislamientos fueron totalmente susceptibles** (CMI=2 ug/ml)
  - **2.4% sensibilidad intermedia** (CMI= 4ug/ml) → *todos K.Pneumoniae con un grupo heterogéneo de BLEE*
  - **Ninguno de los aislamientos presentó resistencia completa**

TABLE 1. Comparative in vitro activities of tigecycline against 285 extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolates

Antimicrobial	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				% of fully susceptible isolates
	Range	50%	90%	Mode	
Amoxicillin-clavulanate	$\leq 4/2-128/64$	8/4	16/8	$\leq 4/2$	81 <sup>a</sup>
Piperacillin-tazobactam	$\leq 0.5/4-\geq 128/4$	16/4	16/4	16/4	93 <sup>a</sup>
Cefotaxime	0.5-512	256	256	256	0 <sup>b</sup>
Ceftazidime	0.12-256	4	256	256	0 <sup>b</sup>
Cefepime	1-64	64	64	64	0 <sup>b</sup>
Aztreonam	0.5-256	64	128	128	0 <sup>b</sup>
Imipenem	$\leq 0.06-2$	0.5	0.5	0.5	100
Meropenem	$\leq 0.5-2$	$\leq 0.5$	1	$\leq 0.5$	100
Ciprofloxacin	$\leq 0.12-8$	1	8	$\leq 0.12$	64.9 <sup>a</sup>
Tetracycline	1-128	32	128	128	38.2 <sup>a</sup>
Doxycycline	1-128	8	64	4	45.6 <sup>a</sup>
Minocycline	0.5-128	4	32	2	69.5 <sup>a</sup>
Tigecycline	0.12-4	0.5	1	0.5	97.5 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> According to CLSI document M100-S16 (9).

<sup>b</sup> According to interpretation for confirmed ESBL-producing strains (CLSI document M100-S16 [9]).

<sup>c</sup> According to reference 31.

**Origen de los  
Microorganismos**

Orina	141
Fecal	39
Respiratorio	33
Herida	23
Sangre	21
Catéter	7
Intrabdominal	7
Rectal	4
Otros focos	6

# In Vitro Activity of Tigecycline against Multiple-Drug-Resistant, Including Pan-Resistant, Gram-Negative and Gram-Positive Clinical Isolates from Greek Hospitals

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2006;50(9):3166-9

- Actividad in vitro de tigeciclina frente a microorganismos multirresistentes
- Hospital de tercer nivel en Atenas año 2005
- 392 muestras: 98 *K.Pneumoniae* / 43 *E.Coli*
  - Origen KP más frec: *Secreciones* 30.6 % -- *Sangre* 23.5
  - Origen EC más frec: *Orina* 51.1% -- *Pus* 20.9%
- Resultados:
  - **Activa frente a KP y EC con producción de BLEE, MBL, o ambos**
  - **Único antibiótico activo en estas circunstancias**
  - *MIC 90 para **K.Pneumoniae** fue > que para otras especies, aunque encontrándose en rango de susceptibilidad*

TABLE 1. In vitro activity of tigecycline against 392 multiple-drug-resistant strains

Organism (no. of isolates)	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	% Susceptible <sup>a</sup>	No. of isolates with MIC (µg/ml) of:								
				≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	≥8
<i>K. pneumoniae</i> (98)	0.5	2	96.9	0	1	4	26	37	11	16	3	0
<i>K. pneumoniae</i> , ESBL positive (27)	1	2	92.6	0	0	0	5	8	4	8	2	0
<i>K. pneumoniae</i> , MBL positive (26)	0.5	2	100	0	0	3	9	9	2	3	0	0
<i>K. pneumoniae</i> , ESBL and MBL positive (28)	0.5	2	100	0	0	1	7	13	2	5	0	0
<i>K. pneumoniae</i> , colistin resistant (15)	0.5	0.5	100	0	1	1	3	9	0	1	0	0
<i>K. pneumoniae</i> , minocycline resistant (28)	2	4	89.3	0	0	0	0	2	8	15	3	0
<i>E. coli</i> (43)	0.12	0.5	100	0	8	18	11	5	1	0	0	0
<i>E. coli</i> , ESBL positive (33)	0.12	0.5	100	0	8	13	8	3	1	0	0	0
<i>E. coli</i> , MBL positive (6)	NA <sup>c</sup>	NA	100	0	0	3	2	1	0	0	0	0
<i>E. coli</i> , minocycline resistant (10)	0.12	0.5	100	0	1	4	3	1	1	0	0	0
<i>A. baumannii</i> (100)	0.5	1	99	0	0	1	5	46	44	3	1	0
<i>A. baumannii</i> , colistin resistant (3)	NA	NA	100	0	0	0	0	2	1	0	0	0
MRSA (91)	0.25	0.25	98.9	0	0	27	58	5	0	1	0	0
<i>E. faecium</i> , VR <sup>b</sup> (60)	0.03	0.06	100	46	12	2	0	0	0	0	0	0
<i>E. faecium</i> , VR, linezolid resistant (5)	NA	NA	100	2	3	0	0	0	0	0	0	0

<sup>a</sup> Tigecycline susceptibility breakpoints used were as follows: ≤2 µg/ml for *Enterobacteriaceae* and *A. baumannii*, ≤0.5 µg/ml for *S. aureus*, and ≤0.25 µg/ml for *E. faecium*.

TABLE 2. In vitro activities of comparators against 392 multiple-drug-resistant strains

Organism and antimicrobial agent	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	MIC range (µg/ml)	% Susceptible <sup>a</sup>
<i>K. pneumoniae</i> (98 isolates)				
Ampicillin	>32	>32	>32->32	0
Amoxicillin-clavulanate (2:1)	>32 <sup>b</sup>	>32 <sup>b</sup>	2->32 <sup>b</sup>	22.5
Piperacillin-tazobactam (4 µg/ml)	>128 <sup>b</sup>	>128 <sup>b</sup>	0.5->128 <sup>b</sup>	23.5
Ceftriaxone	64	>64	0.06->64	17.3
Ceftazidime	>32	>32	8->32	6.1
Cefepime	32	>32	0.5->32	29.6
Imipenem	4	16	0.25->16	59.2
Levofloxacin	8	>8	0.03->8	19.4
Amikacin	8	32	0.5->64	91.8
Ciprofloxacin	>32	>32	0.12->32	11.2
Minocycline	2	8	0.5->16	64.3
Colistin	0.5	16	0.25-128	84.7
<i>E. coli</i> (43 isolates)				
Ampicillin	>32	>32	>32->32	0
Amoxicillin-clavulanate (2:1)	16 <sup>b</sup>	>32 <sup>b</sup>	2->32 <sup>b</sup>	46.5
Piperacillin-tazobactam (4 µg/ml)	1 <sup>b</sup>	128 <sup>b</sup>	0.5->128 <sup>b</sup>	72.1
Ceftriaxone	64	>64	0.06->64	16.3
Ceftazidime	8	>32	0.25->32	58.1
Cefepime	8	>32	0.5->32	60.5
Imipenem	0.5	2	0.25-8	97.7
Ciprofloxacin	0.5	>32	0.03->32	53.5
Levofloxacin	0.5	>8	0.03->8	51.2
Amikacin	2	16	0.5->64	90.7
Minocycline	2	8	0.5-16	76.7
Colistin	0.5	0.5	0.12-128	97.7

# Alternativas Terapéuticas en Infecciones por Microorganismos Productores de BLEE

GRUPO	ANTIMICROBIANO	COMENTARIO
<b>β-lactámico/inhibidor de β-lactamasas</b>	Amoxic/clavulánico	Escasa experiencia en infección sistémica Útil en infección urinaria
	Piperac/tazobactam	Variable en infección sistémica Necesario estudio de sensibilidad
<b>Cefamicinas</b>	Cefoxitina	Desarrollo de mutantes de permeabilidad
<b>Carbapenemas</b>	Imipenem	β-lactámicos de elección. Hay que vigilar aparición de resistencia en otros patógenos
	Meropenem	
	Ertapenem	
<b>Aminoglucósidos</b>		Necesario estudio de sensibilidad
<b>Quinolonas</b>		Incremento reciente de la resistencia
<b>Otros</b>	Tigeciclina	No se afecta por metalo-lactamasas No co-resistencia

# CARBAPENEMAS

- ❑ Los carbapenemes son los “*fármacos de elección*” para infecciones moderadas o graves causadas por microorganismos productores de BLEE
- ❑ **Imipenem y Meropenem** deberían restringirse para el tratamiento de infecciones nosocomiales graves, particularmente aquellas causadas por gram-negativos no fermentadores multirresistentes como *Pseudomona Aeruginosa* y *Acinetobacter Baumannii*
- ❑ **Ertapenem**, con baja actividad frente a esas bacterias, podría utilizarse para infecciones graves confirmadas por *E.coli* y *K.Pneumoniae* BLEE +



# TIGECICLINA

- ❑ La tigeciclina puede ser una oportunidad para *reducir la selección de microorganismos BLEE* derivada del uso de otros agentes antimicrobianos (co-resistencia)
- ❑ Una de las pocas opciones con *actividad in vitro frente a metalo-betalactamasas* producidas por gram-negativos, y especialmente en el caso de las carbapemenasas producidas por *K.Pneumoniae*
- ❑ Los datos in vitro han de corroborarse con ensayos clínicos

## BETALACTÁMICO /INHIBIDOR DE B-LACTAMASAS

- ❑ Piperacilina-tazobactam no es la mejor opción como tratamiento empírico de las infecciones moderadas-graves, achacándose la potencial menor eficacia a la existencia de *efecto inóculo*
- ❑ Aunque el porcentaje de cepas resistentes no haga aconsejable el uso empírico de Amoxicilina-clavulánico en infecciones moderadas-graves, no se ve afectada por el efecto inóculo
- ❑ Quizás deberá estudiarse su utilidad como “*tratamiento dirigido*” para reducir el consumo de carbapenemes

# AMINOGLUCÓSIDOS

- ❑ La *Amikacina* presenta el menor nº de resistencias, pudiendo ser útil en el tratamiento empírico
- ❑ Si los microorganismos BLEE son susceptibles, pueden ser una alternativa como “*tratamiento dirigido*”
- ❑ Inconvenientes:
  - Toxicidad renal
  - Adyuvantes, no en monoterapia
  - Suelen formar parte del *fenómeno de co-resistencia* y pueden seleccionar cepas más resistentes

# QUINOLONAS

- ❑ Si los microorganismos BLEE son susceptibles, pueden ser una alternativa en el “*tratamiento dirigido*”
- ❑ Está aumentando la *resistencia*, sin conocerse claramente la causa
- ❑ Pocos estudios