

Fernando Martínez-Sagasti¹
Miguel Ángel González-
Gallego²
Alejandro Moneo-González¹

Monoterapia vs. terapia combinada en el tratamiento de las infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes

¹Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

²Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.

RESUMEN

El progresivo aumento de las bacterias gramnegativas multirresistentes, especialmente en personas con factores de riesgo, pero también en otras que sufren infecciones comunitarias, hace cada vez más difícil elegir una terapia antibiótica adecuada. Los mayores problemas los generan las bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y las productoras de carbapenemasas. Se discutirá en esta mini-revisión la conveniencia de administrar un carbapémico en los casos sospechosos de infección por BLEE que luego se puede modificar según CMI en el antibiograma y una combinación de antibióticos en los casos de infección por gérmenes productores de carbapenemasas, siendo especialmente importante que la combinación incluya un carbapémico y/o colistina a dosis altas.

Palabras clave: β -lactamasas de espectro extendido, carbapenemasas, terapia combinada"

Monotherapy vs. combined therapy in the treatment of multi-drug resistance gramnegative bacteria

ABSTRACT

The increasing number of multidrug resistant gram negative bacteria, particularly in patients with risk factors, but in those who suffer community infections as well, is doing more and more difficult to choose the appropriate treatment. The most challenging cases are due to the production of extended-spectrum- β -lactamasas (ESBL) and carbapenemases. This mini-review will discuss the adequacy of administering carbapenems

when suspecting infections due to ESBL that could be modified after knowing the MIC of the isolated bacteria and the combined therapy in cases of carbapenemases, being particularly important to include a carbapenem and/or colistine at high dosages in this combination.

Key words: extended-spectrum- β -lactamasas, carbapenemases, combined therapy.

INTRODUCCION

Las bacterias gramnegativas multirresistentes (BMR) se están convirtiendo en un problema de salud pública. Era algo propio del ámbito hospitalario, donde diferentes factores (como el uso de antibióticos de amplio espectro, la gravedad de la enfermedad subyacente y la estancia prolongada) favorecen la aparición de resistencias bacterianas. Sin embargo, esta tendencia está cambiando en los últimos años, con una mayor frecuencia de infecciones comunitarias causadas por BMR. Incluso situaciones como la pobreza en países desarrollados y en vías de desarrollo se asocian con el aumento de BMR en la comunidad, en parte debido a un mal uso de los antibióticos¹. Fruto de la preocupación de los intensivistas para controlar este problema nace el "Proyecto Resistencia Zero"². Su objetivo principal es reducir la incidencia acumulada de los pacientes con infecciones adquiridas en UCI por BMR un 20%. Para lograrlo se toman una serie de medidas en aquellos enfermos que tienen factores de riesgo para estar colonizados o infectados por BMR y así, evitar su diseminación. Incluye diez recomendaciones, entre ellas, el aislamiento preventivo de contacto y el uso racional de los antibióticos.

Mientras se incorporan al mercado nuevos antibióticos, en este breve artículo revisaremos las estrategias terapéuticas actualmente disponibles para tratar bacterias gramnegativas multirresistentes, concretamente las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs) y de carbapenemasas fundamentalmente.

Correspondencia:
Fernando Martínez Sagasti
Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.
E-mail: fmarsagasti@gmail.com

ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE β -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Aunque la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (CF3G) para algunas enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* ha ido en aumento desde su descripción en 1983, ha sido en los últimos años (2011-2014) cuando su incremento ha sido más significativo en Europa. A ello se une el problema de que suelen asociar resistencia a fluoroquinolonas y aminoglucósidos³.

Los mecanismos de resistencia pueden deberse a: 1) mutaciones en los cromosomas que resultan en la expresión de resistencia intrínseca (inactivación del antibiótico por enzimas o por bombas de expulsión), alteraciones de la permeabilidad por la pérdida de porinas en la membrana exterior o modificaciones de las dianas o 2) transferencia horizontal de elementos genéticos móviles que llevan genes de resistencia, principalmente plásmidos que codifican β -lactamasas, enzimas que modifican aminoglucósidos o mecanismos no enzimáticos como Qnr para la resistencia de enterobacterias a fluoroquinolonas⁴. La clasificación de Ambler diferencia 4 clases de resistencia de las β -lactamasas: Clase A (serin- β -lactamasas), Clase B (metalo- β -lactamasas, - principales carbapenemasas-), Clase C (cefalosporinasas -AmpC-) y Clase D (oxacilinasas). Esto refleja las diferentes formas por las que una enterobacteria puede no ser sensible a las cefalosporinas y/o a los β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas como amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam. La información del laboratorio de microbiología será fundamental para elegir el antibiótico adecuado una vez identificada la bacteria infectante pero el tratamiento empírico y, particularmente si el paciente está en shock séptico, debería ser con un carbapenémico cuando se sospecha una BMR productora de BLEE⁵. Por ejemplo, los mutantes hiperproductores AmpC son resistentes a las penicilinas, aztreonam, CF3G, incluso a ertapenem cuando el enzima se expresa masivamente por lo que son imipenem y meropenem los antibióticos de elección. Este mecanismo de resistencia es anecdótico en *E. coli*, mientras que es frecuente en *Enterobacter* sp., *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* y *Providencia* sp.

No obstante, el mecanismo de diseminación de la resistencia más frecuente es plasmídico. Las de Clase A o penicilinasas pueden ser de tipo temoniera (TEM), variable sulfidril (SHV) o CTX-M. En principio son susceptibles a los inhibidores de β -lactamasas pero se han descrito variantes de TEM y SHV que resisten al clavulánico y al tazobactam. Las de tipo TEM y SHV son endémicas en muchos hospitales, sin embargo las de tipo CTX-M se encuentran frecuentemente en *E. coli* que coloniza personas sin factores de riesgo clásicos como estar institucionalizados, haber recibido antibióticos o tener enfermedades crónicas. Es un fenómeno frecuente en países del sudeste asiático y del este de Europa. Por tanto, aunque un inhibidor de β -lactamasas como piperacilina-tazobactam podría ser adecuado para tratar estas BMR de Clase A, debemos estar seguros de que tienen una CMI baja para elegir esa terapia y, particularmente en pacientes muy graves, no parece

adecuado asumir este riesgo ya que no hay estudios amplios en este subgrupo de enfermos, donde también influye mucho en el éxito de la terapia administrar dosis altas para compensar el aumento del volumen de distribución durante la fase de resucitación y asegurar que se alcanzan los objetivos farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD). Por otro lado, un estudio reciente no aleatorizado, muestra que en casos de bacteriemia por BLEE, quienes fueron tratados con un carbapenémico tuvieron mejor supervivencia a los 14 días que quienes recibieron piperacilina-tazobactam⁶.

Dentro de la Clase D se encuentran las de tipo OXA caracterizadas por alta actividad hidrolítica de cloxacilina y ser pobremente inhibidas por ácido clavulánico, incluye también algunas enzimas con actividad anticarbapenemasa (tipo OXA-48). Cuando se producen solas son poco sensibles a carbapenémicos y resistentes a penicilinas pero no a las CF3G. No obstante, esto es poco frecuente y suelen producir también otras β -lactamasas.

Por tanto, ante sospecha de infección causada por BMR productoras de BLEE deberíamos elegir un carbapenémico dosis altas que se podría ajustar posteriormente a una CF3G o a piperacilina-tazobactam una vez aislada la bacteria y conocida su tipo de resistencia y CMI.

En cuanto a si es mejor o no la terapia combinada, en estos casos no está tan claro. Un estudio que analizó 531 episodios de bacteriemia en pacientes con cáncer encuentra que 135 son por *E. coli* y 17 son productores de BLEE con predominio del tipo CTX-M. Los pacientes con *E. coli* BLEE tuvieron más probabilidad de recibir antibioterapia empírica inadecuada pero no hubo diferencias en mortalidad entre quienes recibieron un β -lactámico con inhibidor de β -lactamasa asociado a un aminoglucósido o un carbapenémico⁷. Otro estudio que analiza 4,863 bacteriemias por gramnegativos tratadas con β -lactámico solo o en combinación, encuentra que cuando se analizan por separado las bacterias productoras de BLEE y *Pseudomonas*, la terapia combinada consigue más veces ser apropiada y en el análisis multivariante reduce la mortalidad si el paciente es neutropénico o está en shock⁸. No obstante, aunque la terapia combinada en sepsis en general puede no ser superior a la monoterapia como se deduce de algunos metanálisis (excepto posiblemente para casos de *Pseudomonas*)^{9,10}, en casos de shock séptico sería deseable acertar al menos con un antibiótico eficaz y estudios con gran número de pacientes (aunque no solo incluyen BMR) encuentran menor mortalidad en terapia combinada¹¹. En conclusión, si se sospecha la presencia de BLEE debe iniciarse un carbapenémico y podría asociarse un aminoglucósido o un antibiótico de otra familia en virtud de la epidemiología local, especialmente si el paciente es neutropénico o está en shock.

ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

Las bacterias productoras de carbapenemasas ocasionan un problema de gran magnitud porque la presencia de estas enzimas inhibe a los carbapenémicos y hace la bacteria resis-

tente a todos los demás β -lactámicos, excepto aztreonam en el caso de las metalo- β -lactamasas y oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona) en el caso de OXA-48.

Por tanto, quedan pocos antibióticos eficaces y surge la controversia de si la terapia con un solo antibiótico, (muchas veces un único antibiótico al que la bacteria es sensible *in vitro*) es suficiente o si es más adecuado tratar estas infecciones con dos antibióticos aunque solo uno de ellos tenga buena CMI para la bacteria infectante.

Desgraciadamente no hay ensayos clínicos aleatorizados que permitan responder esta pregunta con alto nivel de evidencia y tenemos que recurrir a estudios retrospectivos que incluyen diferentes tipos de pacientes y con análisis estadísticos de diferente potencia y calidad metodológica. Aunque la mayoría de estos estudios clínicos dan resultados coincidentes a favor de una mejor evolución de los pacientes que reciben terapia combinada, como recogen algunas revisiones recientes¹² y las últimas guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)⁵, algunos hallazgos de los análisis *in vitro* parecen cuestionar ciertas asociaciones por lo que la participación de microbiología, unido a un buen conocimiento de las propiedades PK/PD por parte del clínico que trata al paciente, son esenciales para lograr el éxito terapéutico.

En el año 2012 se publica una revisión de 34 estudios que analiza la evolución de 301 pacientes infectados por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, 161 KPC y 140 metalo- β -lactamasas¹³ según el régimen antibiótico que recibieron. El mejor resultado se obtuvo en quienes se trataron con 2 antibióticos activos, siendo uno de ellos un carbapenémico. Esta combinación fue estadísticamente superior a la doble terapia de dos antibióticos activos que no eran carbapenémico y también superior a monoterapia con tigeciclina, monoterapia con colistina y a antibioterapia inactiva. La monoterapia con un aminoglucósido o con carbapenémico fueron similares, aunque superior a administrar un antibiótico inactivo. Este mismo autor¹⁴ publica después un estudio similar con 907 pacientes infectados con *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas: 683 (75,3%) tipo KPC, 188 (20,7%) VIM y 36 (4,0%) OXA-48. Nuevamente encuentra que la mortalidad significativamente menor fue la del grupo que había recibido antibioterapia activa que incluía un carbapenémico. Algo similar encuentra el estudio retrospectivo de Tumbarello¹⁵ en 3 hospitales italianos con 125 pacientes que sufren bacteriemia por *K. pneumoniae* con carbapenemasas. La menor mortalidad fue la del grupo que recibió terapia combinada que incluía un carbapenémico, particularmente con la combinación de tigeciclina, colistina y meropenem. Los resultados son similares en el estudio de 205 pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* con carbapenemasas publicado en 2014 de dos hospitales en Grecia¹⁶. La mortalidad de los tratados con terapia combinada (27,2%) fue significativamente menor que los tratados con monoterapia (44,4%). La menor mortalidad se dio en quienes recibieron un carbapenémico en la terapia combinada (19,3%). El modelo proporcional de Cox demostró que la terapia combinada se asoció con la supervivencia principalmente debido a la eficacia del carbapenémico en la combinación.

En definitiva, los diferentes estudios retrospectivos, aunque con diferencias metodológicas, coinciden en la conveniencia de que la base del tratamiento sea, paradójicamente, un carbapenémico combinado con otro antibiótico idealmente que sea activo *in vitro* para la bacteria infectante. No obstante, hay estudios *in vitro* que nos hacen pensar sobre la dificultad para generalizar una recomendación. La combinación del carbapenémico con colistina parece particularmente eficaz como se deduce de un metanálisis reciente sobre estudios *in vitro*¹⁷. Otros estudios *in vitro* posteriores parecen corroborar esta asociación¹⁸ aunque con alguna particularidad curiosa que contradice estudios previos porque el sinergismo de las diferentes combinaciones que incluyeron colistina se produjo en las cepas que tenían una CMI alta a los tres antibióticos que se analizaban (meropenem, colistina y tigeciclina). La adición de un tercer antibiótico no aumentó el efecto sinérgico y no hubo antagonismo. Probablemente el efecto sinérgico de la colistina con el meropenem y con la tigeciclina podría explicarse porque el β -lactámico actúa en el espacio periplasmático y pasa a través de la membrana externa por las porinas, la tigeciclina actúa en el citoplasma inhibiendo la subunidad 30S del ribosoma y la colistina interactúa con los componentes lipídicos e induce la formación de poros en la membrana bacteriana favoreciendo la translocación del meropenem y la tigeciclina. Sería en las cepas resistentes a colistina en las que se acumula esta sin matar la bacteria pero facilitando la entrada de meropenem y tigeciclina incluso en bacterias resistentes permitiendo su acción. Estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia del trabajo en común entre el laboratorio de microbiología y el clínico para elegir la mejor combinación y dosificación en cada paciente. En general las dosis de estos antibióticos deben ser las más altas posibles, con el único factor limitante de la toxicidad y podría ser más importante administrar una dosis alta de colistina que añadir un tercer antibiótico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Engel LS. The dilemma of multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Am J Med Sci* 2010 Sep;340(3):232-7.
2. Montero JG, Lerma FA, Gallego PR, Martínez MP, Rocha LA, Gaitte FB, et al. Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU "Zero Resistance" program. *Crit Care* 2015;19:114.
3. EARS-Net. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC. 2015.
4. Ruppe E, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care* 2015;5(1):61.
5. Rodríguez-Bano J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(5):337 e1- e21.

6. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015;60(9):1319-25.
7. Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Lora-Tamayo J, Cisnal M, Duarte R, et al. Bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(2):333-41.
8. Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, Almela M, Ortega M, Marco F, et al. Influence of empiric therapy with a β -lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(9):3590-6.
9. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4(8):519-27.
10. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. β lactam antibiotic monotherapy versus β lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003344.
11. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010;38(9):1773-85.
12. Salgado P, Gilsanz F, Maseda E. Therapeutic options for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28 Suppl 1:12-5.
13. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(4):682-707.
14. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2014 Sep;20(9):862-72.
15. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55(7):943-50.
16. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(4):2322-8.
17. Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg L, Stergiopoulou T, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(10):5104-11.
18. Stein C, Makarewicz O, Bohnert JA, Pfeifer Y, Kesselmeier M, Hagel S, et al. Three Dimensional Checkerboard Synergy Analysis of Colistin, Meropenem, Tigecycline against Multidrug-Resistant Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *PLoS One* 2015;10(6):e0126479.