
Infeción por gramnegativos resistentes

José Antonio Martínez

Aproximación terapéutica dirigida tras el conocimiento del aislado: enterobacterias productoras de carbapenemasas, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona

RESUMEN

El tratamiento dirigido de los pacientes con infecciones causadas por bacilos gramnegativos multirresistentes es una tarea ardua, pues ha de recurrirse a un escaso número de antibióticos que, a menudo, son más tóxicos y posiblemente menos eficaces que β -lactámicos y fluoroquinolonas. Además, apenas existen ensayos clínicos controlados que informen acerca de la eficacia relativa de distintas estrategias terapéuticas. En términos generales, se recomienda la utilización de al menos dos fármacos activos o con actividad sinérgica *in vitro*, tanto porque varios estudios observacionales han asociado esta estrategia con mejores desenlaces clínicos, como en un intento de evitar la emergencia ulterior de resistencia. En la actualidad existe una nueva cefalosporina activa frente a la mayoría de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a ceftazidima por desrepresión de *ampC* y en un futuro próximo se dispondrá de un inhibidor efectivo de betalactamasas de clase A (incluidas BLEE y carbapenemasas), C y OXA-48 que combinado con ceftazidima presumiblemente supondrá una adición significativa al arsenal terapéutico disponible contra los bacilos gramnegativos con esos determinantes de resistencia.

Palabras clave: tratamiento dirigido, enterobacterias, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, carbapenemasas.

Approach to directed therapy after knowledge of the isolate: carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

ABSTRACT

Directed treatment of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli is a difficult task, since it requires the use of a limited number of antibiotics that are often more toxic and possibly less efficacious than β -lactams and fluoroquinolones. Furthermore, there are very few controlled trials informing on the relative efficacy of different therapeutic strategies. As a general rule, it is recommended to use at least two active drugs or a combination with proven synergistic activity *in vitro*, because several observational studies have associated this practice with better outcomes and as a measure to potentially curb the emergence of further resistance. It is already available a new cephalosporin active against most strains of *Pseudomonas aeruginosa* resistant to ceftazidime due to derepression of *ampC* and in the near future an effective inhibitor of class A, class C and OXA-48 will be available which combined with ceftazidime is expected to mean a significant addition to the armamentarium against Gram-negative bacilli with these resistance determinants.

Key words: directed treatment, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, Enterobacteriaceae, carbapenemase.

Correspondencia:
José Antonio Martínez
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Clínic de Barcelona
E-mail: jamarti@clinic.ub.es

INTRODUCCIÓN

El antibiograma de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas, *P. aeruginosa* extensamente resistentes y *Acinetobacter baumannii* que habitualmente causan infección clínica en nuestro entorno mostrará pocas "S" en el lado derecho del nombre de los antibióticos actualmente disponibles. *K. pneumoniae* es de esperar sea sensible en el 75-100% de casos a colistina, en al menos el 80% a amikacina, a lo sumo en el 65-80% a tigeciclina y fosfomicina, y en el 10-40% a carbapenémicos; ceftolozano-tazobactam es inactiva. Las cepas de *P. aeruginosa* con resistencia extendida son sensibles a colistina en alrededor del 95% de los casos, a ceftolozano-tazobactam en el 80%, en más del 80% a amikacina y entre el 0 y 50% a fosfomicina. Los cepas de *A. baumannii* de nuestro entorno son todavía mayoritariamente sensibles a colistina (en torno al 95%) y en menor grado a tigeciclina (75%), pero no es de esperar que más del 20%, 35% y 50% lo sean a imipenem, sulbactam y amikacina, respectivamente; ceftolozano-tazobactam tampoco tiene actividad. En cuanto a nuevos antibióticos que previsiblemente se comercializarán en el plazo de un año, el único del que ya puede disponerse bajo un programa de uso compasivo es ceftazidima-avibactam. Esta combinación es activa frente al 80% de las cepas de *P. aeruginosa* resistentes a ceftazidima y a la práctica totalidad de enterobacterias productoras de carbapenemasa OXA-48 o de clase A (KPC), pero no contribuirá al arsenal terapéutico disponible contra las cepas productoras de metalo- β -lactamasas (clase B) ni contra *A. baumannii* resistentes a imipenem y sulbactam^{1,2}.

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS

Ninguno de los antibióticos no β -lactámicos mencionados es probablemente óptimo. La colistina (administrada en forma de la prodroga colestimetato) es un lipopéptido catiónico cuya actividad bactericida en modelos experimentales de infección por *A. baumannii* y *P. aeruginosa* (reducción de 2 log del inóculo inicial) depende de la obtención de un área bajo la curva libre/concentración mínima inhibitoria (f_{ABC}/CMI) en plasma en torno a 30. Sin embargo, con las dosis consideradas hoy como aceptables (9 MU repartidos en dos o tres dosis diarias tras una carga de 6-9 MU), es improbable que se alcance esa diana farmacodinámica en más del 25%-50% de los pacientes³ y la exposición al fármaco no puede aumentarse ilimitadamente porque el producto causa toxicidad renal ($\approx 40\%$) dependiente de la dosis. La administración de ≥ 2 fármacos nefrotóxicos o rifampicina, la presencia de shock o estado crítico, la hipoalbuminemia, un índice de Charlson ≥ 2 y concentraciones mínimas $> 2,42$ mg/L constituyen factores de riesgo de nefrotoxicidad⁴. Frente a aislados multiresistentes de *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*, la colistina puede ser sinérgica o aditiva en combinación con carbapenémicos antipseudomónicas, rifampicina, tigeciclina, aminoglicósidos, fosfomicina y levofloxacino⁵. La triple combinación de una polimixina con una carbapenema y rifampicina puede ser particularmente activa. En el caso de *A. baumannii*, son sinérgicas *in vitro* además las

combinaciones de colistina con vancomicina, otros glucopéptidos o afines (teicoplanina, telavancina) y, en menor medida, con daptomicina. La colistina tiene el inconveniente adicional de que alcanza concentraciones muy bajas en varios compartimientos orgánicos, especialmente en el líquido de revestimiento alveolar, aunque este problema puede solventarse con la administración del fármaco mediante nebulización. La revisión sistemática de estudios observacionales llevados a cabo en pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica causada por bacilos gramnegativos multiresistentes sugiere que la nebulización de colistimetato junto con su administración intravenosa se asocia a una tasa más elevada de curación clínica y a una clara tendencia a una menor mortalidad⁶. La concentración de colistina que previene la mutación es muy superior a las que pueden obtenerse en plasma y por tanto existe siempre riesgo de selección de mutantes resistentes.

La tigeciclina puede no alcanzar su diana farmacodinámica óptima cuando se administra a dosis convencionales a pacientes con infección grave debida a cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas o *A. baumannii*, microorganismos en los que cabe esperar una CMI de entre 1 y 2 mg/L en al menos el 50% de los aislados. Además, en pacientes con neumonía relacionada con la ventilación mecánica, la exposición al fármaco (el ABC) es algo inferior. De hecho, en esta última entidad, la tigeciclina ha demostrado ser menos eficaz que el imipenem. En un pequeño ensayo clínico de pacientes con neumonía nosocomial, una dosis doble de la habitual (200 mg de carga seguidos de 100 mg/12 h) produjo una tasa de respuesta similar al imipenem y se ha asociado con una mayor tasa de curación o supervivencia en pacientes críticos⁷. La excreción urinaria de tigeciclina es muy baja y probablemente a ello se debe que haya resultado menos eficaz que aminoglicósidos y colistina para erradicar de la orina patógenos como *K. pneumoniae* multiresistente en algunos estudios retrospectivos. La concentración que previene la mutación está por encima de la que puede obtenerse en plasma con cualquier pauta de dosificación clínica.

Varios estudios indican que los aminoglicósidos disponibles son probablemente tan eficaces como los β -lactámicos y quinolonas en el tratamiento de pacientes con infección urinaria, incluso bacteriémica⁸. Sin embargo, esas observaciones sugieren que los aminoglicósidos en monoterapia son inferiores en pacientes con bacteriemia originada en focos distintos al urinario. A pesar de ser sinérgicos *in vitro* cuando se combinan con β -lactámicos, el peso de la evidencia indica que si el β -lactámico es activo, el único efecto discernible del aminoglicósido es el de aumentar la incidencia de nefrotoxicidad. La obtención de la diana farmacodinámica apropiada ($C_{max}/CMI > 8-10$) pasa necesariamente por la administración en una dosis única diaria (7-10 mg/kg de gentamicina, tobramicina o netilmicina; 15-25 mg/kg de amikacina). Los aminoglicósidos, administrados mediante nebulización, alcanzan concentraciones muy elevadas en las vías respiratorias y algunas observaciones sugieren que en pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica debida a organismos multiresistentes

pueden tener un efecto clínico beneficioso y prevenir el desarrollo ulterior de resistencia a los antibióticos administrados por vía intravenosa⁶.

Fosfomicina es un antibiótico de acción bactericida dependiente del tiempo que administrado por vía intravenosa a dosis elevadas (12-24 g/d) y en combinación con otros fármacos puede considerarse en el tratamiento de infecciones sistémicas causadas por bacilos gramnegativos multiresistentes, particularmente enterobacterias y en menor medida *P. aeruginosa*⁹. In vitro selecciona mutantes resistentes con facilidad, aunque la magnitud de este problema no ha sido adecuadamente cuantificada en la clínica. Con cada gramo de fosfomicina se aportan 14 mEq de Na, lo cual puede desencadenar descompensaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática, además de hipokaliemia.

ABORDAJE PRÁCTICO

***P. aeruginosa* con resistencia extendida.** A pesar de la escasez de evidencia clínica controlada al respecto, ceftolozano-tazobactam constituye probablemente el tratamiento de elección de las infecciones causadas por cepas con resistencia extendida pero sensibles a este antibiótico. Con la dosis habitual de 1/0,5 g (infusión de 1 h) cada 8 h es previsible alcanzar una $fT > CMI$ del 100% para cepas con $CMI \leq 4$ mg/L, si bien en pacientes críticos o con neumonía nosocomial puede considerarse la administración de una dosis doble (10). Aunque la selección de mutantes resistentes es posible, su magnitud no ha sido cuantificada. Por ello, puede ser razonable utilizar un segundo fármaco activo (colistina, aminoglucósido o fosfomicina) durante los primeros 3-5 días en infecciones de foco distinto al urinario o de un catéter que ha sido retirado. Frente a cepas resistentes a ceftolozano, la colistina, sola o asociada a otros antibióticos constituye probablemente el tratamiento de elección, excepto si el foco es urinario, en cuyo caso un aminoglucósido en monoterapia puede ser suficiente. Las combinaciones pueden estar especialmente justificadas en los pacientes con sepsis grave. Los antibióticos de combinación pueden incluir un carbapenémico antipseudomónico, fosfomicina (de elección si es activa *in vitro*) o rifampicina, solos o formando parte de un terapia triple. La utilización intravenosa de colistina y amikacina no es recomendable por el riesgo de nefrotoxicidad, pero puede considerarse por períodos breves de tiempo en pacientes con sepsis grave. En caso de neumonía es recomendable suplementar el tratamiento intravenoso con colistina nebulizada (2-6 MU/d repartidos cada 8-12 h) o amikacina nebulizada (400 mg cada 8-12 h)⁶.

***A. baumannii*.** En el tratamiento de infecciones graves por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos, el tratamiento de elección es el sulbactam a dosis elevadas (3-4 g en infusión de 4 h cada 8 h o 12 g en infusión continua) si este es activo ($CMI \leq 4$ mg/L), dado que en estudios observacionales esta pauta ha resultado tan eficaz como colistina y es menos tóxica¹¹. Frente a cepas resistentes a carbapenémicos y sulbactam, colistina y tigeciclina constituyen opciones aceptables. Si el foco es urinario, debe darse preferencia a los aminoglucósidos o la colistina en lugar de la tigeciclina.

En dos ensayos clínicos controlados que incluyeron pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica y otras infecciones graves, la asociación de colistina y rifampicina (600 mg/12-24 h) determinó una mayor tasa de erradicación microbiológica, aunque el tratamiento combinado no se asoció con una menor mortalidad. La tigeciclina debe probablemente administrarse siempre a dosis elevada y posiblemente en combinación con colistimetato en los pacientes con sepsis grave. En algunos estudios observacionales, la combinación de colistimetato con un carbapenémico, sulbactam o fosfomicina (cepas resistentes a estos últimos) se ha asociado con mejores resultados clínicos o microbiológicos que la monoterapia con colistina. La eventual eficacia de la combinación con vancomicina es desconocida y puede aumentar la incidencia de nefrotoxicidad.

Enterobacterias productoras de carbapenemasas. En varios estudios observacionales de pacientes con infección grave o bacteriémica debida a *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, fundamentalmente de clases A o B, la monoterapia con cualquier antibiótico activo in vitro se ha asociado con mayor mortalidad que la terapia combinada con un carbapenémico y al menos otro antibiótico activo. En los regímenes combinados, los carbapenémicos parecen ser eficaces si la CMI es ≤ 8 mg/L y la combinación triple de carbapenémico, tigeciclina y colistina o aminoglucósido podría ser especialmente efectiva¹². La monoterapia, incluso con un carbapenémico si la cepa es "sensible" *in vitro*, puede considerarse en pacientes con infección no grave, particularmente en las de foco urinario (salvo tigeciclina). A pesar de que la experiencia es escasa, puede considerarse el uso compasivo de ceftazidima-avibactam en pacientes con infección grave por cepas productoras de carbapenemasas de clase A u OXA-48, particularmente cuando existe un elevado riesgo de nefrotoxicidad, esta se ha producido o la respuesta al tratamiento es deficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, et al. In vitro activity of 18 antimicrobial agents against clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: multicenter national study GEIH-REIPI-Ab 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:4-9.
2. Tato M, García-Castillo M, Bofarull AM, Cantón R; CENIT Study Group. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae recovered in Spanish medical centres: Results of the CENIT study. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:502-10.
3. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3284-94.
4. Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis* 2013;13:380.

5. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW, Tacconelli E, Theuretzbacher U, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2305-9.
6. Palmer LB. Ventilator-associated infection: the role for inhaled antibiotics. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:239-49.
7. Ni W, Han Y, Liu J, Wei C, Zhao J, Cui J, et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3126.
8. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(5):1127-33.
9. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev* 2016;29(2):321-47.
10. Scott LJ. Ceftolozane/Tazobactam: A Review in Complicated Intra-Abdominal and Urinary Tract Infections. *Drugs* 2016;76:231-42.
11. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, Akova M, Cisneros JM, De Waele J, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med* 2015;41:2057-75.
12. Rodríguez-Baño 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;33:337.e1-337.e21.