

Patricia Salgado  
Fernando Gilsanz  
Emilio Maseda

## Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

### RESUMEN

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) se han extendido a nivel mundial constituyendo un problema de salud pública. Sin embargo, no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados que justifiquen el tratamiento antibiótico adecuado de las EPC. Los estudios experimentales se han centrado en la búsqueda de combinaciones de antibióticos con actividad sinérgica. El objetivo principal de estos estudios ha sido aumentar la eliminación de los microorganismos implicados y disminuir la aparición de resistencias. Los resultados disponibles sobre EPC recomiendan un tratamiento de combinación. Los carbapenems han sido elegidos como base de la terapia combinada. Nos encontramos frente a limitadas opciones terapéuticas. En este contexto, nos hemos visto obligados a rescatar antibióticos como las polimixinas, la fosfomicina y gentamicina, obteniendo buenos resultados tanto *in vitro* como en modelos murinos de infección.

### Therapeutic options for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*

#### ABSTRACT

Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) has spread worldwide becoming a threat to public health. However, no randomized clinical trials about the efficacy of optimizing antibiotic treatment have been published. Experimental studies have been designed to find combinations of antibiotics with synergistic activity. Their main aim has been increasing the speed of bacterial destruction and decreasing resistance. The latest guidelines recommend combination therapy. The carbapenems has been chosen as the basis of such therapy. We face limited therapeutic options. Polymyxins, fosfomicin and gentamicin have reemerged in this context, becoming the

basis of multiple combination regimens, with beneficial effects both *in vitro* and in murine models of infection.

### INTRODUCCIÓN

El exponencial aumento en los últimos años de los microorganismos multirresistentes se ha convertido en un problema de salud pública. Cuando Kumarasamy et al.<sup>1</sup>, publicaron el primer informe epidemiológico sobre la aparición de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) tipo Nueva Delhi metalo- $\beta$ -lactamasa-1, (NDM-1) en la India, Pakistán y el Reino Unido, su impacto probablemente fue subestimado. Las EPC se han diseminado a nivel mundial. En los países desarrollados la menor eficacia de los antibióticos, ha contribuido a un aumento en la presión de selección, forzando la utilización de antimicrobianos más caros y de mayor amplio espectro. Sin embargo, el desafío más grande se encuentra en los países en vías de desarrollo, donde el problema de las enfermedades infecciosas es elevado y los pacientes con infecciones resistentes son incapaces de costearse cualquier antibiótico de segunda línea. La falta de recursos, la higiene, el abastecimiento de agua, los conflictos civiles y un número creciente de personas con inmunodeficiencia por VIH, se han convertido en un caldo de cultivo que facilita la rápida evolución y diseminación de los microorganismos multirresistentes.

No hay ninguna duda de que los antibióticos han revolucionado la medicina en muchos aspectos, pero la mala *praxis*, el uso inadecuado y la administración de dosis subóptimas han ayudado a la aparición de microorganismos multirresistentes. Algunos autores se atreven a definir este periodo como la "era postantibiótica".

Nuestro objetivo es realizar una revisión de las opciones del tratamiento antibiótico de las infecciones causadas por EPC en el momento actual.

### ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Cuando hablamos de estudios experimentales, nos referimos a estudios realizados *in vitro* y en modelos de infección animal. Numerosos estudios han indicado

Correspondencia:  
Emilio Maseda  
Servicio de Anestesia y Reanimación,  
Hospital Universitario La Paz; Paseo de la Castellana 261; 2846, Madrid.  
Tfno.: +34917277000  
E-mail: emilio.maseda@gmail.com

que colistina, tigeciclina y fosfomicina son los antibióticos más eficaces para las EPC, ya sean tipo KPC o tipo metalo- $\beta$ -lactamasa (MBL). Entre los aminoglucósidos que se usan en la actualidad, tan solo gentamicina mantiene una buena actividad contra las EPC tipo KPC y tipo VIM, aunque no ocurre lo mismo con las del tipo NDM. En cuanto a los  $\beta$ -lactámicos, aunque paradójico, los compuestos más eficaces parecen ser los carbapenems. Ceftazidima, se ha estudiado en EPC tipo OXA-48 no productores de  $\beta$ -lactamasas, mostrando sensibilidad *in vitro* y actividad antibacteriana significativa en modelos animales, siendo incluso más eficaz que imipenem, ertapenem y piperacilina/tazobactam. Por otro lado si nos fijamos donde aparecen bajas tasas de susceptibilidad, nos debemos referir a las quinolonas, nitrofurantoina y cloranfenicol, estos dos últimos usados con menos frecuencia<sup>2,3</sup>.

Los estudios experimentales se han orientado hacia la búsqueda de combinaciones de antibióticos con actividad sinérgica. El objetivo principal es aumentar la velocidad de eliminación y reducir al mínimo la resistencia bacteriana. La mayoría de estos estudios disponibles se han basado en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y con menor frecuencia en cepas de *Escherichia coli*. Esta terapia combinada se fundamenta en la elección de un antibiótico como base del tratamiento, asociado a otro antibiótico coadyuvante al que el organismo puede ser susceptible *in vitro* o no. En este contexto, las polimixinas (colistina o polimixina B) se han convertido en la base de los regímenes de combinación, con datos beneficiosos tanto *in vitro* como en modelos murinos de infección. Zusman et al.<sup>4</sup>, publicaron un metaanálisis en el que mostraron que las combinaciones de carbapenems, especialmente doripenem junto con polimixinas, ejercían un efecto sinérgico contra *K. pneumoniae* resistente a los carbapenems, mientras que el antagonismo era raro. Urban et al.<sup>5</sup>, también han sugerido el uso de la triple terapia con polimixina B, doripenem y rifampicina, logrando una alta actividad bactericida.

En cuanto al uso de colistina (o polimixina E), también han sido descritas combinaciones con carbapenems o tigeciclina. Se estudió la interacción entre colistina e imipenem. Se examinaron 42 casos de *K. pneumoniae* tipo VIM aislados en un hospital griego. A grandes rasgos, la combinación colistina/imipenem mostró una mayor actividad bactericida cuando los microorganismos aislados eran sensibles a ambas o a colistina sola. Por el contrario cuando los microorganismos no eran sensibles a imipenem la combinación se mostró antagónica en un 55,6% y sinérgica en un 11%<sup>6</sup>.

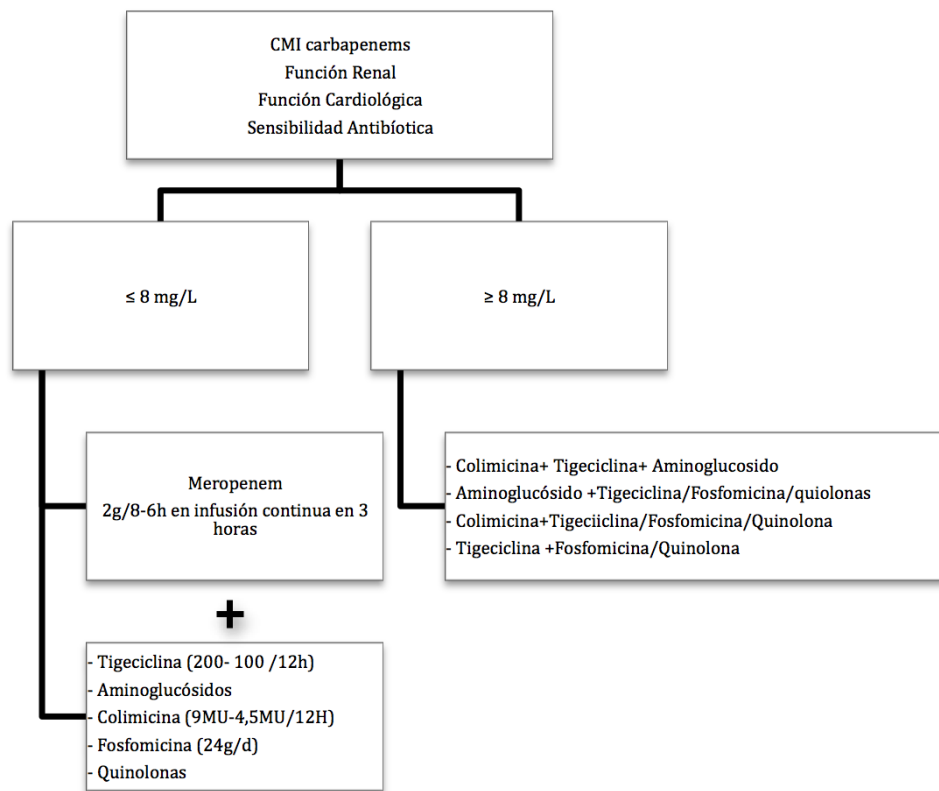
Otros antibióticos estudiados han sido fosfomicina y aztreonam. Por su parte, fosfomicina puede ser una opción terapéutica, dado que conserva todavía actividad contra la mayoría de las enterobacterias multirresistentes. Las combinaciones estudiadas fueron con meropenem, colistina y gentamicina sobre *K. pneumoniae* tipo KPC, siendo la combinación más óptima fosfomicina/meropenem, con una actividad sinérgica en el 64,7% de los casos<sup>6</sup>.

## ESQUEMAS TERAPEUTICOS FRENTE A EPC. DEL LABORATORIO AL PACIENTE

Debido la escasez de datos clínicos convincentes, la elección del tratamiento antibiótico frente a de infecciones por EPC es controvertida. La mayoría de la información que disponemos actualmente se basa en estudios retrospectivos, observacionales y series de casos frente a EPC tipo VIM o KPC. Para establecer una adecuada estrategia terapéutica deberíamos basarnos en ensayos controlados aleatorizados, de los que sin embargo no disponemos hasta la fecha. Nos encontramos con limitadas opciones terapéuticas que nos han obligado a reutilizar antibióticos como son las polimixinas, debido a su alta sensibilidad frente a EPC<sup>7</sup>. Su uso clínico se vio obstaculizado, en la década de los 60 por sus efectos secundarios, principalmente por la nefrotoxicidad y las escasas recomendaciones existentes de dosificación. A la espera de resultados consistentes de los ensayos controlados en marcha en Europa y EE.UU (NCT01597973 y NCT01732550), los estudios preclínicos y observacionales parecen sugerir que la asociación de colistina y carbapenems mejora la mortalidad, convirtiéndola en una buena opción terapéutica.

Según los datos disponibles, el tratamiento combinado se ha mostrado superior frente a la monoterapia en términos de supervivencia. Son muchas las combinaciones que se han descrito: colistina/tigeciclina, colistina/carbapenems, colistina/aminoglucósidos y carbapenems /aminoglucósidos. Tzouveleki et al.<sup>2</sup>, estudiaron 889 pacientes en los que se habían aislado EPC, principalmente tipo KPC, y en menor medida tipo VIM y tipo OXA-48. Los dividieron en tres grupos: pacientes que habían recibido tratamiento combinado, pacientes con monoterapia y pacientes con tratamiento inadecuado (antimicrobianos que no se habían demostrado activos *in vitro*). Las tasas de mortalidad se mostraron claramente menores en el grupo de pacientes que había recibido un tratamiento combinado, con un 30,7% de mortalidad cuando el tratamiento no había incluido ningún carbapenem, y un 18,8% de mortalidad cuando incluyó un carbapenem. Tumbarello et al.<sup>8</sup>, observaron como la terapia combinada con tres antibióticos, en concreto la combinación de tigeciclina, colistina y meropenem reducían las tasas de mortalidad a los 30 días, en comparación con otras opciones.

La recomendación actual en pacientes con infecciones graves o infecciones invasivas por EPC es que sean tratados con dos agentes activos. Dado que los carbapenems han demostrado ser eficaces tanto frente a los microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) como frente a las EPC con CMI < 8 mg/L, las recientes guías publicadas en Enero de 2015 por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)<sup>9</sup> recomiendan que sea siempre el antibiótico de elección como base de la terapia combinada. Es importante recordar que para obtener la máxima eficacia de los carbapenems, la administración de meropenem debe ser con 2 g cada 8 horas en infusiones de 3 horas, como han mostrado los estudios de simulación farmacocinética. Por consiguiente, proponemos un esquema básico (figura 1), con el fin de facilitar la elección del tratamiento adecuado. La decisión del segundo



**Figura 1** Esquema de elección de tratamiento

antibiótico es una cuestión que todavía permanece abierta, y que debe sopesarse valorando la función renal y cardiológica del paciente, así como del antibiograma. Los beneficios de un tercer antimicrobiano deberían evaluarse frente a los efectos adversos, el coste económico y las posibles interacciones farmacológicas, por lo que se considera que quedaría justificado cuando se presente una CMI elevada para los carbapenems. En último caso, la monoterapia con carbapenems quedaría restringida a infecciones leves, con un foco infeccioso localizado y una adecuada sensibilidad antibiótica.

Nuevos horizontes parecen abrirse frente al tratamiento de EPC. El avibactam es un nuevo inhibidor de las β-lactamasas, pero que todavía se encuentra en fase III, en vísperas de ser introducido para su uso clínico. *In vitro*, inhibe la actividad de enterobacterias tipo Ambler A (incluyendo tipo ESBL y tipo KPC) clase C (Amp C) y algunas enzimas de clase D (incluyendo tipo OXA 48, excepto las producidas por *A. baumannii*). Sin embargo no presenta actividad frente a EPC tipo MBL (es decir, tipo NDM, tipo VIM, tipo IMP). Otro nuevo antibiótico en estudio es plazomicin, todavía en fase III. Parece ser activo frente a EPC tipo KPC, aunque no para el tipo NMD. Una vez aprobados, se espera que ambos fármacos jueguen un papel importante en el tratamiento de las EPC, tanto en monoterapia como en terapia combinada.

## CONCLUSIONES

Nos encontramos ante un reconocido problema de salud pública. A pesar de ello, existe una brecha importante de conocimiento en cuanto a cómo gestionar de manera óptima el tratamiento antibiótico de estas infecciones. Disponemos de pocos datos que apoyen las recomendaciones, principalmente estudios retrospectivos que dependen de un pequeño número de pacientes. Es más que evidente la necesidad de algunos avances en la investigación. Existen datos alentadores, ya que se están llevando a cabo una serie de ensayos aleatorizados controlados, sin embargo la evidencia de alta calidad sigue faltando. A la espera de que los nuevos compuestos estén disponibles, es primordial usar racionalmente los antibióticos actuales, así como documentar sólidamente y diseñar ensayos clínicos con el objetivo de determinar la dosificación óptima, características PK/PD y combinaciones antibióticas. Mientras tanto sigue siendo crucial considerar cuidadosamente la estrategia terapéutica, basándose en la sensibilidad antibiótica, condición del paciente y datos clínicos disponibles.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism

- in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:597-602.
2. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:862-72.
  3. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Gudiol C, Martínez JA. Treatment of infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32 (Suppl 4):49-55.
  4. Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg L, Stergiopoulou T, Carmeli Y, Paul M. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5104-11.
  5. Urban C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple bactericidal activities of 62 doripenem, polymyxin B, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2010; 54:2732-4.
  6. 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;25:682-707.
  7. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005;18:306-25.
  8. 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;55:943-50.
  9. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Executive summary of the diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:337.e1-337.e21.