

# Infección por gramnegativos resistentes

Patricia Salgado  
Fernando Gilsanz  
Emilio Maseda

## Aproximación terapéutica empírica a la infección por gramnegativos resistentes. Valor de los factores de riesgo

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

### RESUMEN

La rápida diseminación de las bacterias multirresistentes se ha convertido en una grave amenaza, especialmente en las unidades de cuidados críticos, prolongando la estancia hospitalaria. Las enterobacterias tienen una alta capacidad de adaptación a cualquier medio. Son los plásmidos los que les facilita su expansión. La elección de un tratamiento empírico adecuado para la infección intraabdominal complicada y para la infección urinaria exige el conocimiento de la variabilidad microbiológica intrínseca de cada hospital o unidad de cuidados críticos, así como el origen de la infección, la seguridad o la toxicidad del antibiótico, la interacción con otros fármacos, la pauta de administración y la presencia de factores de riesgo. Los carbapenémicos son el fármaco de elección ante la sospecha de enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Los nuevos antimicrobianos, ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam, abren nuevos horizontes esperanzadores en el tratamiento de enterobacterias multirresistentes.

**Palabras claves:**  $\beta$ -lactamasas; multirresistencias; enterobacterias

### Resistant gram-negative bacteria. Therapeutic approach and risk factors

### ABSTRACT

The rapid spread of multidrug-resistant bacteria has become a serious threat, especially in critical care units, thereby prolonging the hospital stay. Enterobacteriaceae have a high capacity to adapt to any environment. Plasmids are the reason

behind their expansion. The choice of empiric therapy for intra-abdominal or urinary infections requires knowledge of the intrinsic microbiological variability of each hospital or critical care unit, as well as the source of infection, safety or antibiotic toxicity, interaction with other drugs, the dosage regimen and the presence of risk factors. Carbapenems are the drug of choice in the case of suspected infection by ESBL-producing Enterobacteriaceae. The new ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam drugs are opening up promising new horizons in the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae.

**Key words:**  $\beta$ -lactamases; multiresistance; Enterobacteriaceae.

### INTRODUCCIÓN

En la década de los ochenta, poco después de la comercialización de las cefalosporinas de amplio espectro, se registraron por primera vez la presencia de enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en este de Europa. Paulatinamente, se han ido convirtiendo en un problema de salud pública, debido a la rápida diseminación de una familia específica de BLEEs, las enzimas CTX-M. La evolución y propagación de estas bacterias multiresistentes se ha constituido como una grave amenaza, especialmente en las unidades de cuidados intensivos, donde la suma del uso de antibiótico frecuente y de un mayor número de pacientes inmunodeprimidos, crea un medio susceptible para la propagación de estos patógenos oportunistas. Tal vez, lo más inquietante sea la creciente amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), que ha surgido como consecuencia de un aumento en el uso de los carbapenémicos para el tratamiento de bacterias productoras de BLEE. Más del 21% de las infecciones nosocomiales son causadas por patógenos resistentes<sup>1</sup>. Como consecuencia, estas bacterias multirresistentes, frecuentemente causantes de infecciones intraabdominales y de tracto urinario, provocan prolongación de la estancia hospitalaria (de 6,4 a 12,7 días), mayor número de complicaciones

Correspondencia:  
Emilio Maseda  
Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Paz.  
Paseo de la Castellana 261; 28046, Madrid, España.  
Tfno.: +34917277000;  
Fax: 34917291166  
E-mail: emilio.maseda@gmail.com

y disminución de la eficacia de los tratamientos<sup>2</sup>. Se estima que las complicaciones asociadas a la resistencia de antibióticos cuesta 9.000 millones de euros al año a Europa<sup>3</sup>. Aunque inicialmente el problema ha estado centrado en el ámbito hospitalario, en la última década, esta situación ha cambiado y es cada vez más frecuente el aislamiento de cepas productoras de BLEEs en el medio extrahospitalario, siendo la principal cepa responsable *E. coli*, una especie bacteriana comensal normal en los seres humanos.

El objetivo de este artículo es presentar una visión general del problema actual de la multiresistencia y proporcionar una opción terapéutica empírica en pacientes con infecciones intraabdominales o infecciones urinarias.

### ORÍGENES Y EPIDEMIOLOGÍA

Es probable, que la presión de selección causada por el uso de millones de toneladas de antibióticos en los últimos 80 años, tanto en la ganadería como en el uso humano, junto con los residuos hospitalarios sean los principales precursores de resistencias bacterianas. Un ejemplo claro de esta evolución de

resistencia bacteriana son las β-lactamasas o carbapenemasas. Los suministros de agua potable pueden contener *E.coli* altamente resistente tanto en países subdesarrollados como desarrollados. Se han aislado en los animales domésticos bacterias multiresistentes similares a las humanas<sup>4</sup>.

En general las bacterias gramnegativas tienen alta capacidad de adaptación a cualquier medio debido a la combinación de varios mecanismos de defensa. La principal barrera de resistencia que presentan es su membrana externa (determinado por el número de porinas) o la sobreexpresión de bombas de expulsión activa. La disminución del número de porinas se ha descrito como causa de resistencia al imipenem, las principales causantes son OmpK35 y OmpK36 en *Klebsiella pneumoniae* y OmpC en *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* y *Citrobacter freundii*<sup>5</sup>. Otra forma menos frecuente de resistencia es la hiperproducción del gen *bla<sub>amp</sub>* en *E.coli* que le confiere varios grados de resistencia a diversas penicilinas, combinaciones de β-láctamicos con inhibidores de β-lactamasas y cefalosporinas.

Sin embargo, la hidrolización del anillo β-lactámico por las enzimas β-lactamasas es el principal mecanismo de resis-

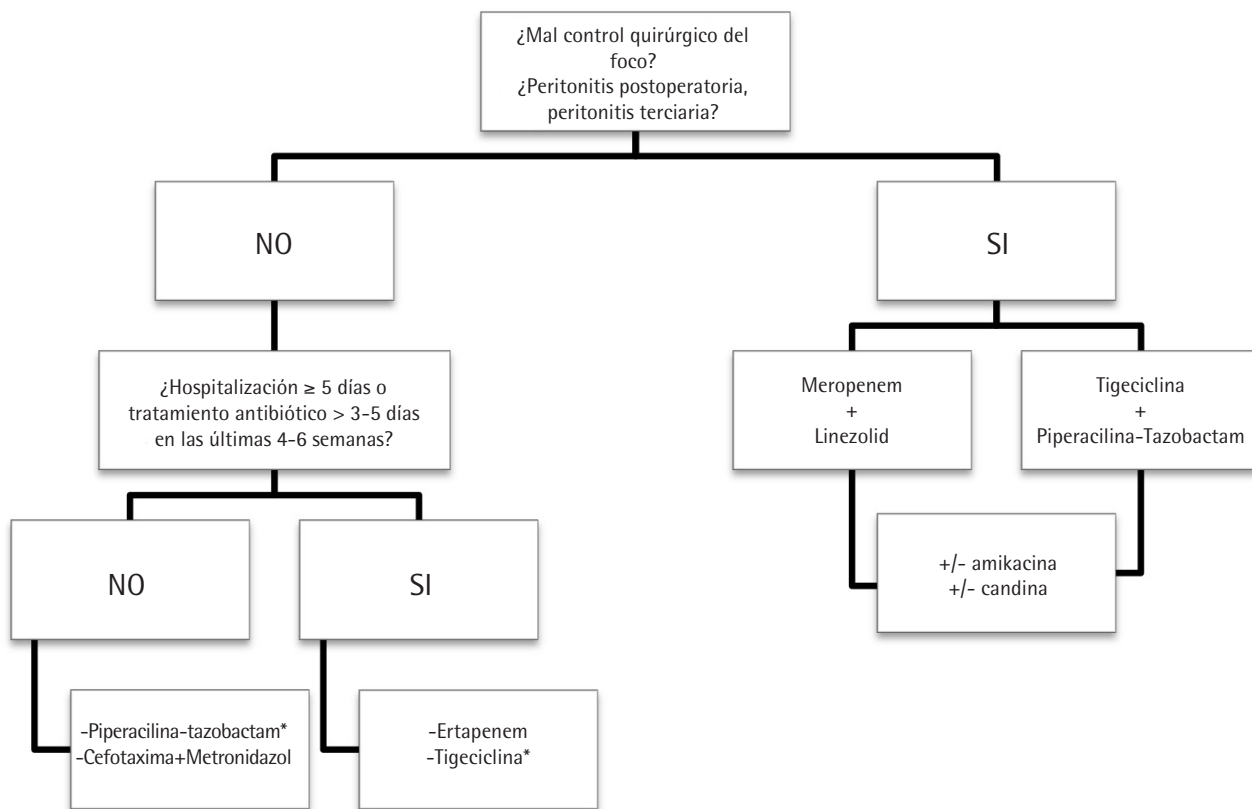


Tabla 1 Peritonitis secundaria. Elección del tratamiento antibiótico empírico

\*Pauta de elección en pacientes con valvulopatías, material protésico endovascular, o tratamiento previo con una cefalosporina (posible participación de *Enterococcus spp*)

tencia de las bacterias productoras de BLEE. Las familias que muestran el fenotipo BLEE son TEM, SHV y CTX-M principalmente, seguidas de OXA, PER y VEB. CTX-M se ha convertido en la enzima más común, desplazando a TEM y SHV. Estas enzimas derivan de genes cromosómicos que han sufrido mutaciones, movilización e integración de diferentes estructuras genéticas, siendo la mayoría de ellas codificadas por plásmidos. Son estos plásmidos o los integrones los que les proporcionan alta capacidad de expansión y prevalencia en las diferentes regiones europeas, mediante la transmisión horizontal entre diferentes especies y diferentes familias bacterianas, agravando aun más el problema. Los plásmidos que transportan BLEE frecuentemente codifican resistencia a otros antimicrobianos, tales como aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas y trimetoprim-sulfametoxazol.

Cada año en Estados Unidos, al menos 2 millones de personas adquieren infecciones graves por bacterias resistentes. Como consecuencia directa, se registran anualmente 23.000 muertes<sup>6</sup>. Este dato es algo mayor cuando nos referimos a Europa, en el que se estiman que mueren cada año 25.000 personas. Por esta razón, tanto el Centro Europeo como el

Americano para el Control y la Prevención de Enfermedades, publican regularmente informes centrados en la resistencia a los antimicrobianos, su impacto en la salud y en la economía<sup>3</sup>.

La mayoría de estas muertes están producidas por microorganismos multirresistentes como enterobacterias productoras de BLEE, EPC, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes. *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* son de los patógenos más frecuentes en los hospitales, representando el 27% de todos los patógenos y el 70% de las bacterias gramnegativas que causan infecciones nosocomiales en Estados Unidos<sup>6</sup>. Son precisamente las enterobacterias las principales responsables de las infecciones del tracto urinario y digestivo.

Si nos centramos en los datos más recientes de los informes europeos de vigilancia antibiótica, la prevalencia de resistencia a *E. coli* y *Klebsiella* tipo BLEE varía notablemente de un país a otro. Probablemente este hecho está relacionado con factores como la disponibilidad de fármacos, así como su restricción, los residuos, gestión del agua y las condiciones de vida en general. En España, ha habido un notable aumento de la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE pasando de un 0,5%

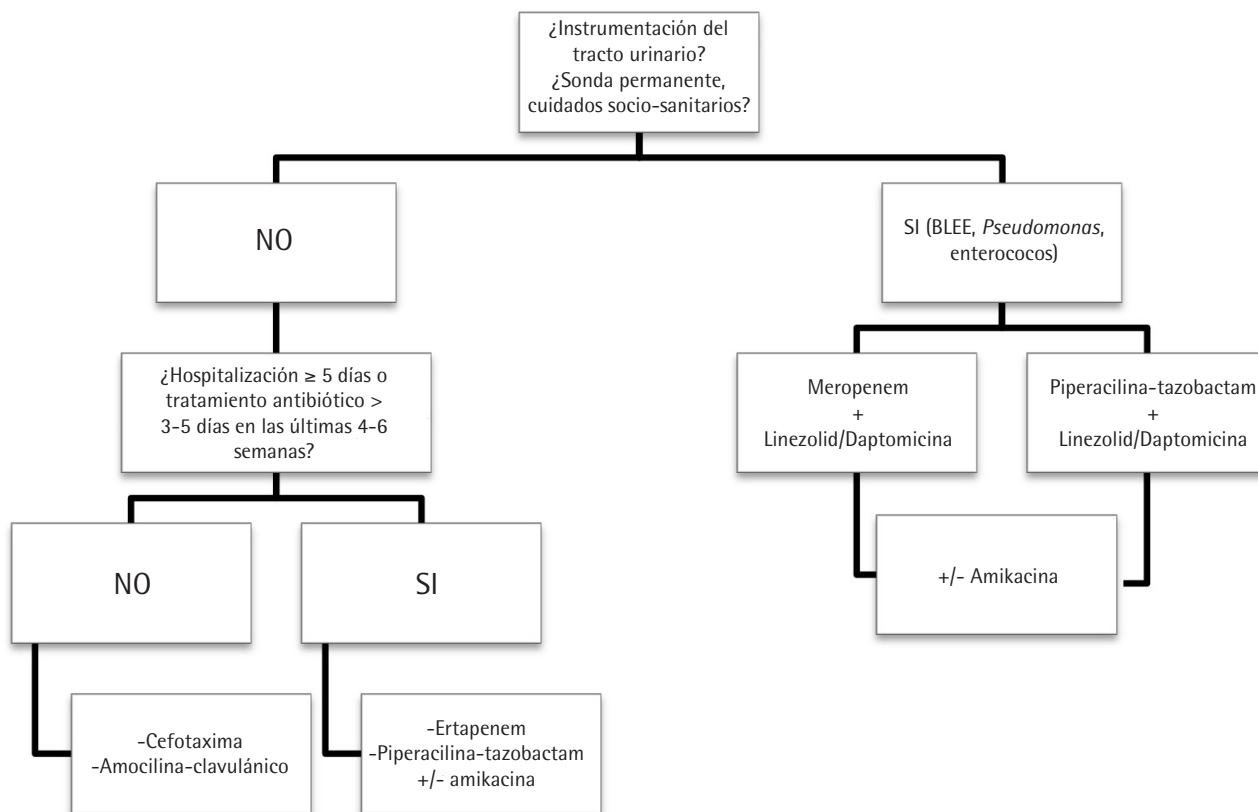


Tabla 2 Sepsis por infección del tracto urinario. Elección del tratamiento antibiótico empírico

\*Pauta de elección en pacientes con valvulopatías, material protésico endovascular, o tratamiento previo con una cefalosporina (posible participación de *Enterococcus spp*)

en el 2000 al 4,04% en el 2006<sup>7,8</sup>. En los datos obtenidos en el estudio SMART el organismo más frecuentemente aislado fue *E. coli* de origen comunitario (60,9%) en comparación con las infecciones nosocomiales (49,9%). El 7,5% de las enterobacterias aisladas eran productoras de BLEE, más frecuentemente *E. coli*, seguido de *K. pneumoniae*<sup>9</sup>. En España el grupo de las CTX-M representa el 72% del total de las enterobacterias productoras de BLEE detectadas, siendo la más frecuente CTX-M14 seguida de CTX-M15. Probablemente, la gran difusión de CTM-X15 en los últimos años sea debido a la inclusión del clon O25b-ST131, principal causante de la resistencia a las quinolonas<sup>7</sup>.

El principal factor que interviene en la alta prevalencia de las enterobacterias productoras de BLEE es la diseminación clonal. Una muestra de ello es la rápida diseminación del clon *E. coli* O25:H4-ST131, asociada a infecciones urinarias y con la diseminación del gen *bla*<sub>CTX-M-15</sub>. Este mismo problema ocurre en las EPC, más claramente en la especie *Klebsiella* productora de SHV-5 o SHV12, así como el clon ST258 productor de carbapenemasas tipo KPC.

## LA ELECCIÓN DE UN TRATAMIENTO EMPÍRICO ADECUADO

La elección de un tratamiento empírico eficaz para el tratamiento de la infección intraabdominal complicada o de la infección del tracto urinario (ITU) sigue siendo un reto. Una terapia empírica ineficaz se asocia a mayores tasas de fracaso terapéutico, infecciones de herida quirúrgica, reintervenciones quirúrgicas y mayores tasas de mortalidad<sup>10</sup>. Existen poca evidencia y ensayos clínicos para guiar una adecuada terapia empírica antibiótica en estos pacientes. A menudo estos enfermos son pacientes graves con múltiples comorbilidades. Por lo tanto la elección del fármaco requiere la consideración del origen de la infección, seguridad o toxicidad del antibiótico, interacción con otros fármacos, pauta de administración, así como la presencia de factores de riesgo. Se han descrito varios factores de riesgo para infecciones gramnegativas resistentes: el uso previo con antibióticos  $\beta$ -lactámicos, la presencia de dispositivos o procedimientos invasivos, la hospitalización en instalaciones sanitarias durante periodos prolongados y comorbilidades<sup>6</sup>.

Además, a la hora de elegir una terapia empírica antibiótica es fundamental tener en cuenta la variabilidad de la microbiología y los patrones de resistencia intrínsecos de cada hospital o unidad de cuidados críticos. Parece que los carbapenémicos son activos contra la mayoría de cepas productoras de BLEE y son de elección cuando hay riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE<sup>11</sup>. El imipenem, el meropenem y el doripenem son activos frente a *P. aeruginosa*, si bien el doripenem presenta una CMI inferior y fue superior en pacientes con infecciones intraabdominales. La elección del carbapenémico depende del tipo de paciente, el origen de la infección y si el paciente es susceptible de estar infectado por *P. aeruginosa*. El ertapenem es una buena elección por su larga vida media. Sin embargo piperacilina en combinación con el tazobactam como inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa es una alternativa como se ha mostrado en estudios *in vitro*, especialmente en infecciones

urinarias<sup>6</sup>. Presentamos los siguientes esquemas, con el fin de facilitar la elección terapéutica (tabla 1 y 2).

La tigeciclina presenta una actividad de amplio espectro frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas. Existen pocos datos para su uso en la ITU<sup>12</sup>.

Dos nuevos antibióticos abren nuevos horizontes en el tratamiento de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE: ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam. El ceftolozano es una nueva cefalosporina que mejora la estabilidad frente a las enzimas betalactamasa tipo AmpC. Posee una CMI menor para *P. aeruginosa* en comparación con otras cefalosporinas de tercera generación. Su combinación con tazobactam ha demostrado una mayor actividad frente a bacterias gramnegativas resistentes, especialmente *P. aeruginosa* en comparación con cefalosporinas, carbapenémicos y piperacilina/tazobactam. También ha demostrado mayor actividad en enterobacterias productoras de BLEE. Sin embargo, no es activo frente a metalo- $\beta$ -lactamasas y EPC<sup>13</sup>.

Por otro lado, avibactam es un nuevo inhibidor de las  $\beta$ -lactamasas. *In vitro*, inhibe la actividad de enterobacterias tipo Ambler A (incluyendo tipo BLEE 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 es activo frente a metalo- $\beta$ -lactamasas (tipo NDM, tipo VIM, tipo IMP). El avibactam restaura y mejora la actividad de ceftazidima frente a las bacterias gramnegativas productoras de BLEE, carbapenemasa tipo A (KPC), algunas carbapenemasas tipo D (OXA) y clase C de Ambler (AmpC)<sup>11</sup>.

## CONCLUSIÓN

En el momento actual, el uso de cualquier antimicrobiano se ve comprometido con el desarrollo potencial de tolerancia o resistencia desde el primer momento que se emplea. La carga de resistencia antibiótica en las bacterias gramnegativas aumenta exponencialmente a todo el mundo. Disponemos de pocos ensayos clínicos que nos aporten información en la toma de decisiones. A la espera de que las nuevas combinaciones antibióticas estén disponibles en nuestros centros, se requiere una optimización del tratamiento antibiótico así como un uso racional.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts RR, Scott RD, 2nd, Hota B, Kampe LM, Abbasi F, Schabowski S, et al. Costs attributable to healthcare-acquired infection in hospitalized adults and a comparison of economic methods. *Med Care* 2010;48(11):1026-35.
2. Asencio MA, Huertas M, Carranza R, Franco M, Castellanos J, Barbera JR, et al. Trend in the susceptibility of the most frequent bacterial pathogens isolated at Hospital General La Mancha Centro over 2010-2012 period. *Rev Esp Quimioter* 2014;27(4):261-8.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance

threats in the United States. Department of Health and Human Services. 2013;Atlanta, GA.

4. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BML* 2016;352:h6420.
5. Yang Q, Wang H, Sun H, Chen H, Xu Y, Chen M. Phenotypic and genotypic characterization of Enterobacteriaceae with decreased susceptibility to carbapenems: results from large hospital-based surveillance studies in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(1):573-7.
6. Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacother* 2015;35(10):949-62.
7. Díaz MA, Hernández-Bello JR, Rodríguez-Bano J, Martínez-Martínez L, Calvo J, Blanco J, et al. Diversity of *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain: second nationwide study. *J Clin Microbiol* 2010;48(8):2840-5.
8. Hernández JR, Martínez-Martínez L, Canton R, Coque TM, Pascual A, Spanish Group for Nosocomial I. Nationwide study of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(5):2122-5.
9. Canton R, Loza E, Aznar J, Calvo J, Cercenado E, Cisterna R, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intraabdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum beta-lactamases in the SMART study in Spain (2002-2010). *Rev Esp Quimioter* 2011;24(4):223-32.
10. Membrilla-Fernández E, Sancho-Insenser JJ, Girvent-Montllor M, Álvarez-Lerma F, Sitges-Serra A, Secondary Peritonitis Spanish Study G. Effect of initial empiric antibiotic therapy combined with control of the infection focus on the prognosis of patients with secondary peritonitis. *Surg Infect* 2014;15(6):806-14.
11. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infect Dis* 2015;15:313.
12. Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):470-80.
13. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in U.S. Hospitals (2011-2012). *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(12):6305-10.