

Temas al día

Bacilos gramnegativos multirresistentes. Cuándo tenerlos en cuenta y cómo tratarlos a día de hoy

Jorge Calderón-Parra, Elena Muñoz-Rubio, Ana Fernández-Cruz, Alejandro Callejas-Díaz, Antonio Ramos-Martínez

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid). España

Recibido: 18/03/2020

Aceptado: 18/03/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Calderón-Parra J, Muñoz-Rubio E, Fernández-Cruz A, Callejas-Díaz A, Ramos-Martínez A. Bacilos gramnegativos multirresistentes. Cuándo tenerlos en cuenta y cómo tratarlos a día de hoy. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 49-52. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a17.

Cite this as: Calderón-Parra J, Muñoz-Rubio E, Fernández-Cruz A, Callejas-Díaz A, Ramos-Martínez A. Multiresistant gram negative bacilli. When consider them and how to treat them today. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 49-52. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a17.

Autor para correspondencia: Jorge Calderón-Parra. jorge050390@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Multirresistencia
- ▷ Bacterias gramnegativas
- ▷ Nuevos fármacos

Resumen

Las infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes son frecuentes y con elevada morbimortalidad, siendo importante reconocer a aquellos pacientes con riesgo alto. Su manejo es complejo y ha presenciado en los últimos años novedades importantes. Entre ellas, encontramos el uso de nuevos antibióticos, como ceftolozano/tazobactam o ceftazidima/avibactam. Presentamos un caso de varón de 50 años, con trasplante hepático reciente, que ingresó por una neumonía por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, incluyendo resistencia a carbapenémicos.

Keywords

- ▷ Multidrug resistance
- ▷ Gram negative bacteria
- ▷ New drug approval

Abstract

*Infections due to multiresistant gram-negative bacilli are frequent and associated with elevated morbidity and mortality. It is important to recognize those patients at high risk. Its clinical management is complex, having witnessed important developments in recent years. Among these developments, we have new antibiotics, such as ceftolozane/tazobactam or ceftazidime/avibactam. We present a case of a 50 year-old man, with a recent liver transplant, that is admitted with pneumonia caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, including carbapenem resistance.*

Puntos destacados

- ▷ Elevada mortalidad de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes.
- ▷ Importancia de la epidemiología local y los factores de riesgo de estas infecciones.
- ▷ Utilidad de nuevos fármacos como ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam en su manejo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró una lista con los principales microorganismos que hay que vigilar, destacando que en la prioridad 1 solamente encontramos gérmenes RC, entre ellos, *Pseudomonas aeruginosa* (PA) RC (PARC) y *Enterobacteriaceae* RC (ERC). Recientemente, se han publicado varias revisiones sobre el tratamiento de estos microorganismos, destacando la guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)².

Introducción

El tratamiento de las infecciones por bacilos gramnegativos (BGN) multirresistentes es complicado. En muchas ocasiones, no se inicia una antibioterapia empírica eficaz o no se dispone de antibiótico plenamente activo, lo que implica un aumento de la morbimortalidad. Son especialmente preocupantes aquellos BGN con resistencias a carbapenémicos (RC), dado que se asocian a resistencias a otras familias de antibióticos¹.

Historia clínica

Varón de 50 años bebedor de 1 cerveza/día, sin otros hábitos tóxicos. Antecedente de trasplante hepático, en septiembre de 2018, por fallo hepático fulminante por hepatitis B. Neumonía en mayo de 2019 tratada con meropenem 7 días, sin aislamientos. Colonización rectal previa por *Klebsiella pneumoniae*, productora de carbapenemasa tipo Verona Integron-encode metalo-betalactamasa (VIM).

Acudió a Urgencias el 6 de junio de 2019 por cuadro de fiebre de hasta 38 °C, junto con tos y expectoración purulenta de 5 días de evolución. Sin otros síntomas. En la exploración física, destacaba regular estado general, tensión arterial 80/45 mmHg, frecuencia cardíaca 120 lpm, saturación de oxígeno basal 95%. Auscultación pulmonar con crepitantes en campos basales izquierda, sin otros hallazgos relevantes.

Pruebas complementarias

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica: pH 7,25, bicarbonato 18 mg/l (21-28), lactato 4,3 mmol/l (< 2,5), creatinina 2,98 mg/dl (0,3-1,2), proteína C reactiva 138 mg/l (< 10), leucocitos 25.000 cel./mm³ (4.000-10.000) con 81% neutrófilos (50-75%), plaquetas 123.000/mm³ (150.000-450.000), actividad de protrombina 63% (80-120%). Resto de analítica no relevante.
- Radiografía de tórax con aumento de densidad en base izquierda, retrocardíaco, no presente en previas.
- Cultivos respiratorios (esputo y lavado broncoalveolar) con aislamiento de *Klebsiella pneumoniae*, productora de VIM, resistente, además, a ciprofloxacino, cotrimoxazol, gentamicina y nitrofurantoína; sensible a aztreonam.

Evolución

Se inició aztreonam y ceftazidima/avibactam intravenoso durante 7 días, combinado con fosfomicina durante las primeras 72 horas. Resolución de la clínica y hallazgos analíticos, con negativización de cultivos respiratorios.

Diagnóstico

Neumonía nosocomial por *Klebsiella pneumoniae*, productora de carbapenemasa.

Discusión y conclusiones

La prevalencia de multirresistencia entre los BGN va en aumento. La presencia de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en las enterobacterias es del 40%, mientras que los BGC con RC suponen el 5%. La RC entre PA es del 35%. La dificultad para seleccionar un antibiótico correcto puede provocar un aumento de morbimortalidad.

La RC suele ser mediada por betalactamasas con actividad carbapenemasa³, siendo menos frecuentes mecanismos no enzimáticos. En enterobacterias, destacan carbapenemasa clase A (KPC), clase B o metalo-betalactamasas (MBL, por ejemplo VIM) y clase D (OXA-like). En nuestro medio, son más frecuentes las OXA-48 y VIM, encontrando menor porcentaje de KPC. En PA son más frecuentes mecanismos no enzimáticos (porinas tipo OrpD o bombas de eflujo), siendo menos habitual las carbapenemasas tipo VIM. En la **Tabla 1**, se detallan los principales mecanismos de resistencias.

Para estimar el riesgo de RC, es de suma importancia conocer la epidemiología local². Entre los factores de riesgo vinculados a la presencia de RC, destacamos colonizaciones previas, uso reciente de antibióticos de amplio espectro (especialmente cefalosporinas y carbapenémicos), estancia en UCI, ventilación mecánica, catéteres, trasplante de órgano, diabetes mellitus y cáncer³.

Clásicamente, el tratamiento de estos pacientes pasaba por emplear combinaciones de antibióticos basadas en colistina, con muy elevada toxicidad y mortalidad. Sin embargo, en los últimos años, se han producido avances significativos^{1,4}, como los siguientes:

- Nuevos antibióticos. Destaca ceftazidima/avibactam, que es activo frente a BLEE, AmpC, KPC, algunas OXA (incluyendo OXA-48) y algunas cepas de PARC. Su principal utilidad es el tratamiento de infecciones graves con sospecha de ERC por carbapenemasa distintas a MBL. Se han descrito raramente resistencias en ERC por mutaciones de *blaKPC3*, siendo más frecuente la aparición de resistencias en PA. Otro nuevo antibiótico es ceftolozano/tazobactam, activo frente a BLEE, algunas OXA-48 y, especialmente, contra PA. Su principal utilidad es el tratamiento de estas últimas. Se ha documentado aparición de resistencias en PA, aunque de forma infrecuente. Otros medicamentos aprobados con posible utilidad son meropenem/vaborbactam, plazomicina, everaciclina, y el novedoso cefiderocol⁵, un prometededor antibiótico sideróforo activo frente a todas las ERC y PARC. Actualmente se encuentra aprobado por la FDA, pendiente de su aprobación en Europa, y se espera el comienzo de su uso durante los próximos años.
- Tratamiento combinado. Se han creado herramientas, como el score INCREMENT⁶, que nos ayudan a identificar pacientes de alto riesgo que se beneficiarán de tratamiento combinado, al menos las primeras 48-72 horas. El tratamiento combinado estaría indicado para asegurar eficacia y disminuir riesgo de resistencias. Los pacientes de bajo riesgo podrían tratarse con un solo fármaco.
- Optimización de posología. Aprovechando las propiedades farmacocinéticas-farmacodinámicas de los antibióticos. Destaca el uso de dosis de carga e intervalos de mantenimiento prolongados en colistina⁷ y aminoglucósidos, así como el uso de altas dosis en perfusión extendida para carbapenémicos².
- Otras novedades. Se están rescatando viejos antibióticos¹ para su uso en estas infecciones, tales como tigeciclina o fosfomicina intravenosa.

Mecanismo	Tipos	Microorganismos	Sustrato	Otros
Clase A	BLEES: TEM, SHV...	Enterobacterias	Penicilinas y cefalosporinas	Frecuentemente acompaña a clases B y D
	Carbapenemasa: KPC	Enterobacterias	Todos los betalactámicos	Mayor afinidad por ertapenem
Clase B	Metallo-betalactamasas: NDM, VIM, IMP	Enterobacterias y no fermentadores	Todos salvo aztreonam	Mayor hidrólisis carbapenémicos
Clase C	Cefalosporinerasas: AmpC, CMY	SPICE y BGN no fermentadores	Penicilinas y cefalosporinas	Inducible
Clase D	Oxacilinasas: OXA	Enterobacterias y <i>A. baumannii</i>	Oxacilina y carbapenémicos variable	Sensible a cefalosporina
Otros	Porinas Bombas eflujo	No fermentadores Enterobacterias	Variable	Más importante como mecanismo acompañante

Tabla 1. Principales mecanismos de resistencia a carbapenémicos

También hay que destacar el uso de aztreonam para el manejo de carbapenemasas MBL, donde ninguno de los nuevos fármacos es eficaz. En muchos casos, debido a la coexistencia de BLEE, será necesario asociar avibactam al aztreonam, en forma de ceftazidima-avibactam. Esta combinación se ha demostrado eficaz *in vitro* e *in vivo*⁸.

En la **Tabla 2**, se exponen los principales antibióticos en el tratamiento de estos microorganismos, sus dosis recomendadas y su espectro antimicrobiano¹; la **Tabla 3** revisa los principales factores al elegir tratamiento en monoterapia; y la **Figura 1** y la **Figura 2** resumen el esquema terapéutico de las principales bacterias RC.

En resumen, será necesario conocer los factores de riesgo de RC, así como la epidemiología local y los mecanismos de resistencia, para sospechar qué pacientes están en riesgo de infección por estos microorganismos y guiar correctamente el antibiótico.

En el tratamiento empírico y dirigido de los BGN RC deberemos tener en cuenta los nuevos antibióticos³, especialmente ceftolozano-tazobactam

para PA, ceftazidima-avibactam para KPC y OXA-48, y la combinación ceftazidima-avibactam con aztreonam para MBL. Se recomienda que en pacientes de alto riesgo el tratamiento sea combinado con un segundo fármaco, al menos, las primeras 48-72 horas, incluso combinaciones de tres o más fármacos en organismos panresistentes⁷. Si no se pudieran emplear estos nuevos antibióticos, serán necesarios tratamientos basados en colistina, que implican limitada eficacia y elevado riesgo de toxicidad. Será combinada preferentemente con meropenem en perfusión extendida si la concentración mínima inhibitoria al mismo es inferior de 16 mg/l². Otros antibióticos útiles en combinación incluyen tigeciclina, fosfomicina y aminoglicósidos.

Por último, decir que el empleo de los nuevos antibióticos ha de basarse en la optimización de recursos, debiendo reservarse para casos bien seleccionados y, preferentemente, bajo los criterios y vigilancia de programas de optimización de uso de antibióticos y *stewardship*, con el fin de retrasar la aparición de resistencias y evitar el abuso de los mismos. Únicamente así podremos garantizar la longevidad de estas nuevas armas y el beneficio de los pacientes que realmente lo necesiten.

	Dosis	I. ren	KPC	MBL	OXA	PA	AB
Cefto/tazo	2 g/1 g cada 8 h, infusión 1 h	Sí (< 50)					
Ceft/avivac	2 g/0,5 g cada 8 h, infusión 2 h	Sí (< 50)					
Mero/varorb	2 g/2 g cada 8 h, infusión 3 h	Sí (< 50)					
Plazomicina	15 mg/kg cada 24 h, infusión 30 min	Sí (< 60)		No NDM			
Eravacciclina	1 mg/kg cada 12 h, infusión 1 h	No					
Cefiderocol	2 g cada 8 h, infusión 3 h	Sí					
Aztreo/avivac	Aztreonam: 2 g cada 8 h bolo	Sí (< 30)					
Colistina	4,5 MU cada 12 h (carga 9 MU)	Sí					
Gentamicina	5-7 mg/kg cada 24 h	Sí					
Meropenem	2 g cada 8 h, infusión 3 h	Sí (< 50)					
Tigeciclina	100 mg cada 12 h (carga 200)	No					
Fosfomicina	6-8 g cada 8 h	Sí (< 40)					

Tabla 2. Principales antibióticos para el tratamiento de BGN RC. Las dosis y formas de administración de los nuevos antibióticos corresponden a las empleadas en los ensayos clínicos y aprobadas por FDA/EMA. Para los antibióticos antiguos, son modificaciones recomendadas para optimizar el PK/PD respecto a las dosis habituales, con distintos grados de evidencia disponible

Parámetros en los pacientes	Parámetros en los hospitales
<ul style="list-style-type: none"> Sin <i>shock</i> séptico Infección localizada Mejoría clínica tras muestra de antibiograma Ausencia de comorbilidad severa Ausencia de factores de riesgo a la exposición de medicamento de obesidad mórbida, con aumento del aclaramiento renal estable de la función renal 	<ul style="list-style-type: none"> Disponibilidad de monitorización de medicamentos terapéuticos Disponibilidad de gestión de posibles acontecimientos adversos relacionados con altas dosis Experiencia clínica con patógenos de resistencia a múltiples fármacos o extremadamente resistentes
Parámetros de los antibióticos	Parámetros de los patógenos
<ul style="list-style-type: none"> Sin problemas previos de toxicidad Antibiótico disponible con propiedades PK/PD para el área infectada Ausencia de factores de riesgo para la selección de resistencia 	<ul style="list-style-type: none"> Concentración mínima inhibitoria buena por debajo del punto de resistencia Infección no concomitante o coinfección por otros patógenos Sin carga extrema bacteriológica (ejem. fuente de infección incontrolada)

Tabla 3. Factores que se han de tener en cuenta al elegir tratamiento en monoterapia

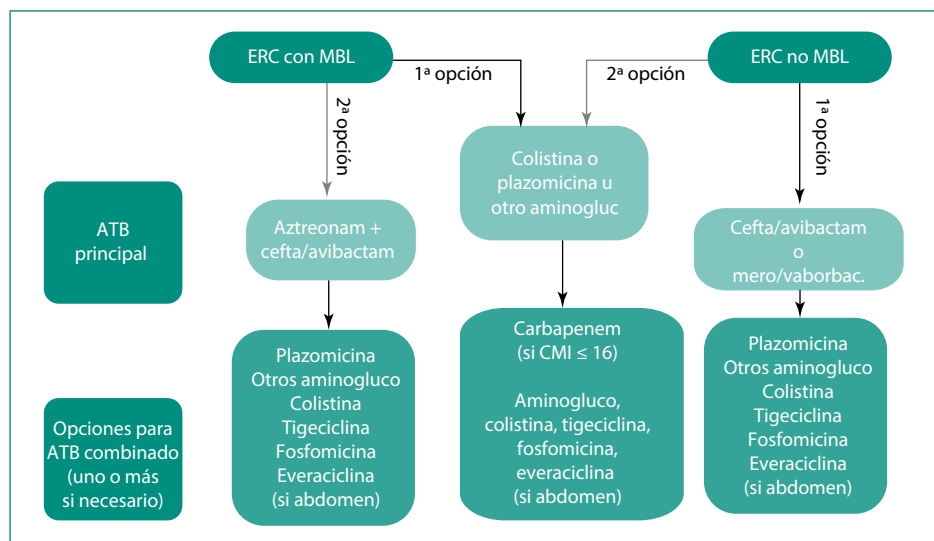


Figura 1. Esquema del tratamiento actual de enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) (CMI: concentración mínima inhibitoria; MBL: metalo-betalactamas; NDM-1: Nueva Delhi metalo-betalactamasa tipo 1)

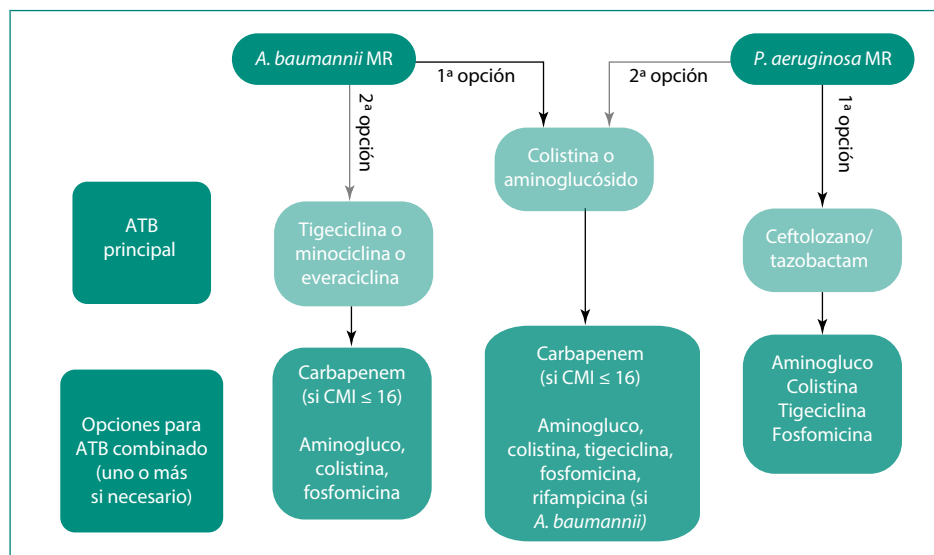


Figura 2. Esquema terapéutico actual para *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes (MR)

Bibliografía

- Karaiskos, Lagou, Pontikis, et al. The "old" and the "new" antibiotics for MDR gram-negative pathogens: for whom, when and how. *Front. Public Health* 7: 151. doi: 10.3389/fpubh.2019.00151.
- Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al.; Study Group of Nosocomial Infections (GEIH) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Infectious Diseases (SEIMC). Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multi-

drug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33(5): 337.e1-337.e21. doi: 10.1016/j.eimc.2014.11.009.

- Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, ampc-, and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(2). pii: e00079-17. doi: 10.1128/CMR.00079-17.
- Kouletzi D, Song A, Ellingboe A, Abdul-Aziz MH, Harris P, Gavey E, et al. Infections by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: what's new in our arsenal and what's in the pipeline? *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 53(3): 211-224. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.10.011.

- Zhanell GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam HJ, et al. Cefiderocol: a siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Drugs*. 2019; 79(3): 271-289. doi: 10.1007/s40265-019-1055-2.

- Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cuento M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al; REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(7): 726-734. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1.

- Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA),

International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019; 39(1): 10-39. doi: 10.1002/phar.2209.

- Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, Papp-Wallace KM, Humphries RM, Spellberg B, et al. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome β-lactam resistance conferred by metallo-β-lactamases in Enterobacteriaceae? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(4): pii: e02243-16. doi: 10.1128/AAC.02243-16.