

Comentario al Artículo del Mes. Junio 2019

Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections

E. Durante-Mangoni*, R. Andini, R. Zampino

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.013>

Clinical Microbiology and Infection. Article in press.

Resumen

La resistencia a carbapenemes en las enterobacterias puede estar causada por tres tipos fundamentales de mecanismos: la producción de bombas de eflujo, que los expulsan activamente de las células bacterianas; la pérdida o mutación de porinas, que impide la entrada y la producción de enzimas capaces de hidrolizar los antimicrobianos o carbapenemasas, principal diana de los nuevos antimicrobianos. La caracterización de las distintas carbapenemasas es útil tanto en términos epidemiológicos como clínicos, ya que puede tener impacto en las decisiones terapéuticas. En el artículo se hace una revisión de los datos aportados por los estudios que aparecen en la literatura científica reciente para evaluar las distintas alternativas terapéuticas que se barajan en el abordaje de la infección por enterobacterias resistentes a carbapenemes (ERC). Para ello hace una distinción entre estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados. Los estudios observacionales están más orientados a comparar la monoterapia con la combinación de varios antimicrobianos activos, ya que la evidencia anterior mostraba superioridad de la terapia combinada frente a la monoterapia. Las combinaciones que incluyen un carbapenem a dosis altas son las que obtienen mejores resultados en cuanto a mortalidad, siempre que los aislados presenten un nivel de resistencia bajo (CMI 2-8 mg/L) frente a carbapenemes. El uso de este tipo de combinaciones de forma generalizada, sin embargo, parece que ha sido uno de los factores más influyentes en la selección y emergencia de las infecciones por enterobacterias resistentes a

carbapenemes. Otros estudios, además muestran que los tratamientos combinados muestran superioridad solo en pacientes con un alto riesgo de muerte, y que por tanto su uso generalizado no es adecuado. Por otra parte, los estudios en los que se incluyen los nuevos fármacos como ceftazidima-avibactam muestran buenos resultados frente a ERC productoras de enzimas tipo KPC, en monoterapia frente a combinaciones de otros fármacos, aunque con peores resultados en neumonía asociada a ventilación mecánica y también frente a aislados productores de OXA-48.

Los ensayos clínicos muestran, sin mucha evidencia ni significación estadística, cierta superioridad de la combinación de meropenem-colistina frente a colistina en monoterapia. En cuanto a la evaluación de nuevos fármacos como plazomicina frente a combinaciones de colistina con meropenem o tigeciclina, la primera mostró mejores resultados en cuanto a mortalidad, complicaciones o incremento de creatinina, en bacteriemias y neumonía asociada a ventilación, pero sin altos niveles de evidencia por el bajo número de pacientes. Meropenem-varbobactam también mostró mejores resultados frente a combinaciones de antimicrobianos utilizados en distintos tipos de infecciones causadas por ERC. En cuanto a imipenem-relebactam, el número de pacientes incluidos en el estudio fue tan bajo que no pudo obtenerse evidencia de seguridad y eficacia. En general la calidad de la evidencia encontrada sobre la infección por ERC es baja para poder generalizar el tratamiento de las infecciones causadas por ERC.

Comentario

En el artículo se describen de forma breve tanto las alternativas terapéuticas para el manejo de las infecciones por ERC como los estudios que se han realizado. El escaso número de estudios y la variabilidad en cuanto a tipos de pacientes, tipo de infección y

combinaciones antibióticas en los distintos estudios no permite la generalización de una estrategia general para este tipo de infecciones. Este hecho, junto a que los ensayos clínicos realizados, especialmente con los nuevos fármacos, poseen una baja evidencia por el escaso número de pacientes que se han podido reclutar, apuntan al hecho de que las infecciones causadas por ERC deben tener un tratamiento individualizado en el que se evalúen tanto las características farmacocinéticas y farmacodinámicas (PK/PD) de los antimicrobianos, como el tipo de infección y paciente tratado. Los nuevos estudios ponen en entredicho los resultados anteriores en los que el tratamiento combinado, especialmente si incluía un carbapenem, eran superiores a la monoterapia, sin embargo, la utilización generalizada de los nuevos antimicrobianos basada en una evidencia prometedora pero débil, puede provocar la aparición de resistencias, y la pérdida de eficacia de estos nuevos antimicrobianos, siendo muy importante la realización de una vigilancia de las resistencias frente a ellos. Los estudios encuentran diferencias no solo en el tipo de infección sino en la efectividad dependiendo del tipo de carbapenemasa producida. En este sentido el laboratorio de microbiología desarrolla una importante labor para el manejo este tipo de infecciones, en primer lugar desde la prevención a través de la vigilancia epidemiológica de los portadores, y en segundo lugar a través de la caracterización tanto del tipo de carbapenemasa, como de otros posibles mecanismos de resistencia que pueden afectar otras familias de antimicrobianos distintas a los betalactámicos.

Bibliografía

1. Gaibani P, Campoli C, Lewis RE, Volpe SL, Scaltriti E, Giannella M, Pongolini S, Berlinger A, Cristini F, Bartoletti M, Tedeschi S, Ambretti S. In vivo evolution of resistant subpoblations of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* during ceftazidime/avibactam treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jun 1;73(6):1525-1529. doi: 10.1093/jac/dky082.

2. Su, C.F., Chuang, C., Lin, Y.T., Chan YJ, Lin JC, Lu PL, Huang CT, Wang JT, Chuang YC, Siu LK, Fung CP. Treatment outcome of non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a multicenter study in Taiwan. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3156-8>.

3. Rojas LJ, Salim M, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, Kalayjian RC, Watkins RR, Marshall S, Rudin SD, Domitrovic TN, Hujer AM, Hujer KM, Doi Y, Kaye KS, Evans S, Fowler VG Jr, Bonomo RA, van Duin D. Antibacterial Resistance Leadership Group. Colistin Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Laboratory Detection and Impact on Mortality. Clin Infect Dis. 2017 Mar 15;64(6):711-718. doi: 10.1093/cid/ciw805.

Carmen Liébana Martos

Facultativo Especialista de Área

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica

Hospital Universitario de Jaén