

Tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de BLEE

David L. Paterson

University of Pittsburgh Medical Center. Pittsburgh. Estados Unidos.

Las infecciones por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son potencialmente mortales. Los estudios in vitro sugieren que los carbapenemes o los antibióticos no betalactámicos son las opciones óptimas para el tratamiento de las infecciones causadas por estos microorganismos, ya que no son hidrolizados por las BLEE. Se dispone de mayor experiencia clínica con los carbapenemes, que siguen siendo el estándar de referencia en el tratamiento de las infecciones graves por microorganismos productores de BLEE. Se ha descrito la producción simultánea de BLEE y enzimas hidrolizantes de los carbapenemes, lo que puede suponer una amenaza para la utilidad de éstas en el futuro. Por este motivo, es extremadamente importante el desarrollo continuado de nuevos antibióticos activos frente a los bacilos gramnegativos.

Palabras clave: Betalactamasas de espectro extendido. Carbapenem. Antibióticos no betalactámicos.

Treatment of ESBL producers

Infections with ESBL-producing organisms can be life-threatening. In vitro studies would suggest that carbapenems or non-beta-lactam antibiotics should be optimal therapy for ESBL-producers since they are not hydrolyzed by ESBLs. The greatest clinical experience is with carbapenems, and these remain the gold standard of therapy for serious infections due to ESBL-producers. Co-production of ESBLs and carbapenem-hydrolyzing enzymes has been described and may threaten the utility of carbapenems in the future. For this reason, ongoing development of new antibiotics active against Gram negative bacilli is extremely important.

Key words: Extended-spectrum beta-lactamases. Carbapenem. Non-beta-lactam antibiotics.

Introducción

Las infecciones causadas por bacilos gramnegativos productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) pueden ser graves, e incluso mortales; la bacteriemia, la meningitis, la peritonitis y la neumonía nosocomial son algunos ejemplos. La bacteriemia por bacilos gramnegativos productores de BLEE se asocia típicamente a determinadas puertas de entrada, como catéteres venosos centrales, infecciones del tracto urinario, neumonías o infecciones intraabdominales. La meningitis por microorganismos productores de estas enzimas suele aparecer después de una intervención neuroquirúrgica. Los casos documentados de neumonía por microorganismos productores de BLEE se asocian típicamente a la ventilación mecánica y pueden asociarse a una mortalidad superior al 20%. En el otro extremo del espectro, los microorganismos productores de BLEE pueden causar simplemente una colonización más que una verdadera infección. Un ejemplo común es la colonización del tracto urinario, especialmente asociada a las sondas urinarias permanentes. Los microorganismos gramnegativos pueden colonizar las vías respiratorias altas de los pacientes hospitalizados. Por tanto, el hallazgo de un microorganismo productor de BLEE en una muestra de aspirado endotraqueal puede ser de dudoso significado clínico si no se acompaña de los signos clínicos y radiológicos de neumonía. Los microorganismos productores de BLEE también pueden colonizar la piel de los pacientes hospitalizados o ingresados en residencias de ancianos. Naturalmente, la colonización de cualquier lugar no requiere ningún tratamiento antimicrobiano específico.

Opciones terapéuticas para los microorganismos productores de BLEE

In vitro, los carbapenemes (imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem) son los antibióticos que ejercen una actividad más constante ante los microorganismos productores de BLEE, dada su estabilidad frente a la hidrólisis de estas enzimas¹. Las cefamicinas (p. ej., cefoxitina y cefotetano) son también estables frente a la hidrólisis de las BLEE. Algunas cefalosporinas tienen a veces una estabilidad parcial frente a la hidrólisis de algunas BLEE, pero en general no se recomiendan para el tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de estas enzimas. A continuación se ofrece una información más detallada al respecto. In vitro, los inhibidores de betalactamasas son capaces de inactivar las BLEE pero, de nuevo, la utilidad clínica de las combinaciones de antibióticos betalactámicos/inhibidores de betalactamasa para el trata-

Correspondencia: Dr. D.L. Paterson.
414 S. Craig St #258
Pittsburgh, PA 15213. USA.

miento de las infecciones graves debidas a tales microorganismos es discutible. Los antibióticos no betalactámicos, como las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos, la tigeciclina y las polimixinas incrementan el arsenal terapéutico frente a los microorganismos productores de BLEE y se comentarán por separado.

Carbapenemes

Los carbapenemes deben considerarse como los fármacos de elección en las infecciones graves por microorganismos productores de BLEE debido a las cada vez más numerosas experiencias clínicas positivas a este respecto. En un análisis de subgrupos de un ensayo clínico aleatorizado que comparó el uso de cefepima frente a imipenem en el tratamiento de la neumonía nosocomial, se observó una respuesta clínica en el 100% (10/10) de los pacientes con infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE tratados con imipenem pero sólo en el 69% (9/13) de los que recibieron cefepima². Varios estudios prospectivos observacionales han mostrado una mortalidad significativamente menor en los pacientes tratados con carbapenem en la bacteriemia causada por *K. pneumoniae* productora de BLEE en comparación con otras clases de antibióticos³⁻⁶. Aunque a veces se ha observado sinergia entre los carbapenemes y otras clases de antibióticos, no hay pruebas de que el tratamiento combinado con un carbapenem sea superior al uso en monoterapia de ésta.

La elección entre los diferentes carbapenemes para el tratamiento de las infecciones graves causadas por microorganismos productores de BLEE resulta difícil. La experiencia clínica publicada es mayor con imipenem y meropenem. Doripenem todavía no está disponible comercialmente, excepto en Japón. En general, las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) son ligeramente inferiores para meropenem y doripenem que para imipenem y ertapenem, aunque todavía no está claro el significado clínico de esta superioridad in vitro. Ertapenem comparte con otros carbapenemes una buena actividad in vitro, aunque las tasas de resistencia son ligeramente mayores que con éstas⁷. La posibilidad de administrar ertapenem una vez al día hace que este antimicrobiano sea potencialmente útil en las infecciones graves por microorganismos productores de BLEE en pacientes ingresados en residencias de ancianos o en pacientes que continúan el tratamiento parenteral fuera del hospital.

La aparición de betalactamasas que hidrolizan los carbapenemes, como las del tipo KPC y las metalobetalactamasas (p. ej., IMP, VIM, SPM) pone en peligro la utilidad a largo plazo de los carbapenemes^{8,9}. Se ha descrito la producción simultánea de BLEE y betalactamasas que hidrolizan los carbapenemes¹⁰. Es evidente que el descubrimiento de *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenem constituye una emergencia en el ámbito del control de infecciones y que debe afrontarse enérgicamente para prevenir la diseminación de este fenotipo de resistencia antimicrobiana.

Cefamicinas

Hay pocas publicaciones sobre el uso de las cefamicinas (p. ej., cefoxitina y cefamicina) en el tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de BLEE. En una de estas publicaciones se comunicó la selección de mutantes deficientes en porinas durante el tratamiento, lo

que originó resistencia a la cefoxitina y recaída de la infección¹¹. Además, se ha observado resistencia combinada en *K. pneumoniae* frente a cefamicina y carbapenem en el contexto de una amplia utilización de cefamicina en respuesta a un brote de infecciones por microorganismos productores de BLEE¹². Por lo tanto, las cefamicinas no se recomiendan como tratamiento de primera línea para los microorganismos productores de BLEE, a pesar de su buena actividad in vitro.

Cefalosporinas de tercera generación

¿Con qué frecuencia los microorganismos productores de BLEE son "sensibles" a las cefalosporinas de tercera generación? La respuesta a esta pregunta depende de los puntos de corte que se consideren. Las diferencias entre las distintas organizaciones son muy considerables a este respecto. Así, el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) considera que la sensibilidad a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación se define con una CIM < 8 µg/ml, mientras que EUCAST pone el punto de corte de sensibilidad en una CIM < 1 para las cefalosporinas. En una revisión de estudios en los que se habían evaluado colecciones de microorganismos productores de BLEE utilizando los métodos de disco difusión o puntos de corte de CIM estandarizados por el CLSI, el 13-49% de las cepas fueron "sensibles" a la cefotaxima, el 36-79% a la ceftriaxona, el 11-52% a la ceftazidima y el 10-67% al aztreonam^{1,13}. Aproximadamente el 40% fueron "sensibles" al menos a un oximino-betalactámico, y el 20% a todos. Los motivos para esta aparente sensibilidad a algunas cefalosporinas son el resultado de los diversos grados de hidrólisis de las cefalosporinas por las diferentes betalactamasas y la mayor penetración de algunas cefalosporinas, en comparación con otras, a través de la membrana externa bacteriana. A pesar de todo, unos valores de CIM de cefalosporinas de amplio espectro de 2-8 µg/ml suponen un aumento de 4 a 8 diluciones respecto de las que se observan frente a las mismas cepas cuando sólo producen las betalactamasas parentales, como TEM-1, TEM-2 o SHV-1 (0,03-0,25 µg/ml)¹.

Desde hace tiempo se reconoce que el uso de cefalosporinas de tercera generación en pacientes con infecciones graves causadas por microorganismos productores de BLEE claramente resistentes a éstas se asocia a un mal pronóstico. La tasa de fracasos en tales pacientes ha oscilado entre el 42% y el 100%³. Se producen unas tasas de fracasos similares cuando se utilizan cefalosporinas para tratar a pacientes con infecciones graves causadas por microorganismos productores de BLEE frente a los con que las cefalosporinas presentan valores de CIM en el rango intermedio, e incluso con algunas CIM en el rango sensible. La tasa de fracasos supera el 90% cuando se utilizan cefalosporinas de tercera generación en infecciones graves causadas por microorganismos productores de BLEE para lo que la CIM es 4-8 µg/ml¹³. La tasa de fracasos con CIM < 2 µg/ml es sustancialmente menor¹³.

Cefepima

Al parecer, cefepima ejerce una mayor actividad intrínseca frente a muchos microorganismos productores de BLEE en comparación con las cefalosporinas de tercera generación. Sin embargo, algunos de estos microorganismos presentan una CIM de 8 µg/ml para la cefepima; un

modelo estocástico sugirió que es improbable que se alcancen los objetivos farmacocinéticos y farmacodinámicos que se han correlacionado previamente con el éxito clínico administrando cefepima a dosis de 1-2 g/12 h para esos valores de CIM¹. Es más frecuente encontrar CIM elevadas de cefepima en cepas productoras de BLEE de tipo CTX-M o cuando son cepas de *Enterobacter* las que producen las BLEE^{14,15}.

Como hemos señalado antes, en un ensayo aleatorizado que comparó cefepima frente a imipenem en la neumonía nosocomial se observó respuesta clínica en las infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE en el 100% (10/10) de los pacientes tratados con imipenem, pero sólo en el 69% (9/13) de los que recibieron cefepima². Es muy discutible si debería emplearse la cefepima como fármaco de primera línea frente a los microorganismos productores de BLEE; si se utiliza, debe restringirse a los microorganismos con una CIM de cefepima < 2 µg/ml y se ha de emplear a dosis elevadas (al menos, 2 g 2 veces al día).

Combinaciones de antibiótico betalactámico/inhibidor de betalactamasa

Por definición, las BLEE se inhiben por los inhibidores de la betalactamasa, como el ácido clavulánico. Sin embargo, las cepas clínicas de microorganismos productores de BLEE son resistentes con frecuencia a las combinaciones de antibiótico betalactámico/inhibidor de betalactamasa. Ello puede deberse a una sobreproducción de betalactamasas (incluidas las betalactamasas de espectro reducido que pueden ser producidas simultáneamente por las cepas productoras de BLEE), o bien a que las cepas productoras de BLEE elaboren además betalactamasas resistentes a los inhibidores, o a la suma de una producción de betalactamasa y pérdida de porinas. Por ejemplo, las cepas de *E. coli* productoras de CTX-M-15 pueden ser resistentes a piperacilina-tazobactam no por la producción de CTX-M-15, sino por la elaboración simultánea de OXA-1, que es resistente a la inhibición por el ácido clavulánico o el tazobactam. Algunos estudios de experimentación en animales han mostrado que las combinaciones de antibiótico betalactámico/inhibidor de betalactamasa son menos eficaces que los carbapenemes frente a los microorganismos productores de BLEE. La experiencia clínica con las combinaciones de antibiótico betalactámico/inhibidor de betalactamasa en el tratamiento de las infecciones graves por microorganismos productores de BLEE es limitada y los resultados son diversos^{1,16}. Estos fármacos pueden ser una opción en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario por cepas sensibles.

Antibióticos no betalactámicos

Obviamente, las fluoroquinolonas no se afectan por las betalactamasas, pero es frecuente que coexistan mecanismos de resistencia que afectan a las quinolonas con la producción de BLEE. Se han valorado comparativamente los méritos de las quinolonas y los carbapenemes en el tratamiento de las infecciones graves causadas por microorganismos productores de BLEE en 3 estudios observacionales. Dos de estos estudios han mostrado que los carbapenemes fueron superiores a las quinolonas, mientras que en el tercero se observó que su eficacia era equivalente^{3,15,17}. Es posible que la dosificación insuficiente de las quinolonas ante unas cepas que presenten unas CIM elevadas de qui-

nolonas (aunque incluidas en el rango "sensible") pueda ser la causa de estas diferencias.

Los aminoglucósidos se excretan por vía renal y pueden ser útiles en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario complicadas causadas por microorganismos productores de BLEE. Sin embargo, no suelen recomendarse como monoterapia para las infecciones graves en otras localizaciones. Los aminoglucósidos se utilizan a menudo en combinación con los antibióticos betalactámicos para el tratamiento de infecciones graves por microorganismos gramnegativos. Sin embargo, no se dispone de datos que apoyen el uso sistemático de las combinaciones de betalactámico/aminoglucósido en el tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de BLEE.

La nitrofurantoína o la fosfomicina pueden presentar actividad frente a los microorganismos productores de BLEE. Estos antibióticos sólo son útiles en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario y no deben emplearse para tratar infecciones más graves.

La tigeciclina es activa frente a la mayoría de las cepas productoras de BLEE y es estable frente a las betalactamasas hidrolizantes de carbapenem, aunque es necesario ser cautos al usar este antibiótico en pacientes con bacteriemia y en las infecciones del tracto urinario, dadas las bajas concentraciones que alcanza el fármaco a esos niveles¹⁸. Hasta el momento no hay datos clínicos publicados sobre el uso de la tigeciclina en el tratamiento de infecciones graves por microorganismos productores de BLEE.

La colistina y la polimixina B poseen también actividad frente a la mayoría de las cepas productoras de BLEE, pero no están bien establecidas las pautas posológicas para estos antibióticos, sobre todo en el caso de pacientes críticos con insuficiencia renal. Se han descrito casos clínicos con resultados favorables obtenidos con colistina o polimixina B en el tratamiento de infecciones graves por microorganismos gramnegativos multirresistentes.

Conclusiones

Los microorganismos productores de BLEE pueden causar infecciones que presentan una elevada mortalidad. El tratamiento inadecuado de esas infecciones puede aumentar aún más la mortalidad. En el momento actual se considera que los carbapenemes son el tratamiento de elección para las infecciones graves por microorganismos productores de BLEE. Sin embargo, la diseminación de los microorganismos productores de carbapenemasa (principalmente a causa de un deficiente control de infecciones) amenaza la utilidad a largo plazo de esta clase de fármacos. Es necesario desarrollar nuevos antibióticos que posean actividad frente a los microorganismos productores de BLEE.

Bibliografía

1. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005;18:657-86.
2. Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47:3442-7.
3. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39:31-7.

4. Burgess DS, Hall RG, Lewis JS, Jorgensen JH, Patterson JE. Clinical and microbiologic analysis of a hospital's extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates over a 2 year period. *Pharmacotherapy*. 2003;23:1232-7.
5. Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M, Lombardi G, Coli A, Tamborini A, et al. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcomes on patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38:243-51.
6. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Annals of Internal Medicine*. 1993;119:353-8.
7. Elliott E, Brink AJ, van Greune J, Els Z, Woodford N, Turton J, et al. In vivo development of ertapenem resistance in a patient with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* with an extended-spectrum beta-lactamase. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42:e95-8.
8. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metaallo- β -lactamases: the quiet before the storm? *Clinical Microbiology Reviews*. 2005;18:306-25.
9. Bratu S, Brooks S, Burney S, Kochar S, Gupta J, Landman D, et al. Detection and spread of *Escherichia coli* possessing the plasmid-borne carbapenemase KPC-2 in Brooklyn, New York. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44:972-5.
10. Pope J, Adams J, Doi Y, Szabo D, Paterson DL. KPC-type beta-lactamase, rural Pennsylvania. *Emerging Infectious Diseases*. 2006;12:1613-4.
11. Pangon B, Bizet C, Bure A, Pichon F, Philippon A, Regnier B, et al. In vivo selection of a cephamycin-resistant, porin-deficient mutant of *Klebsiella pneumoniae* producing a TEM-3 beta-lactamase. *Journal of Infectious Diseases*. 1989;159:1005-6.
12. Bradford PA, Urban C, Mariano N, Projan SJ, Rahal JJ, Bush K. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC beta-lactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997;41:563-9.
13. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001;39:2206-12.
14. Yu WL, Pfaller MA, Winokur PL, Jones RN. Cefepime MIC as a predictor of the extended-spectrum beta-lactamase type in *Klebsiella pneumoniae*, Taiwan. *Emerging Infectious Diseases*. 2002;8:522-4.
15. Szabo D, Bonomo RA, Silveira FD, Pasculle AW, Baxter C, Linden PK, et al. SHV-type extended-spectrum beta-lactamase production is associated with reduced cefepime susceptibility in *Enterobacter cloacae*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005;43:5058-64.
16. Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB, Gaydos JM, Pierson CL, Halstead DC, et al. Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin/tazobactam against extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;52:2244-7.
17. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48:4574-81.
18. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, Capitano B, et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;59:128-31.