

Tigeciclina en el tratamiento de mediastinitis por bacilos Gram negativos multirresistentes: reporte de casos y análisis crítico

Tygeciline for the treatment of Multiresistant Gram negative rods causing Mediastinitis: case reports and critic analysis

Daniel Curcio¹, Francisco Nacinovich², Martín Christin³, Claudia Tosello²

Resumen

La mediastinitis es una complicación grave entre los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Los agentes etiológicos más frecuentes son los cocos Gram positivos y los Gram negativos son una causa poco común en la mayoría de las series publicadas. Presentamos nuestra experiencia con cuatro pacientes con mediastinitis debida a bacilos Gram negativos multirresistentes, los cuales fueron tratados con tigeciclina.

Palabras clave: tigeciclina, mediastinitis, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*.

Abstract

Mediastinitis is a life-threatening complication among patients undergoing cardiac surgery. Gram-positives cocci are the most fre-

quent pathogens associated with post-surgical mediastinitis, being the Gram-negative etiology uncommon in most of the published series. We present our experience with four patients with mediastinitis due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli, who have been treated with tigecycline.

Palabras claves: tigecycline, mediastinitis, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*

Introducción

La mediastinitis posterior a esternotomía, también llamada infección profunda de la esternotomía, es la complicación más temida en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular central.

La incidencia de mediastinitis varía de 0,15% a 8%, con una media de 1% a 2%⁽¹⁾, mien-

1 Sanatorio San José, Infectología Institucional SRL, Buenos Aires, Argentina

2 Instituto Cardiovascular de Buenos Aires e Instituto Médico de Alta Complejidad Buenos Aires, Argentina

3 Instituto Médico de Alta Complejidad, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia al autor

Daniel Curcio, MD, Sánchez de Bustamante 1674 (1425), Capital Federal, Argentina.

Teléfono: (5411) 4822-2748; fax: (5411) 4822-2748

djcurcio@gmail.com e infectologia.institucional@gmail.com

Recibido: 25/08/2008 | Aceptado: 10/03/2009

tras que la mortalidad por esta enfermedad permanece alta (10% a 47%), a pesar de los avances en el tratamiento, tanto en el aspecto quirúrgico como en los esquemas antibióticos adyuvantes⁽¹⁾.

Desde el punto de vista anatómico, esta infección compromete el espacio del mediastino, con compromiso esternal o sin él, y su tratamiento es combinado, con el empleo de antimicrobianos y diferentes estrategias quirúrgicas, que van desde la limpieza de la cavidad del mediastino hasta la realización de complejos procedimientos plásticos para reconstruir la cavidad torácica⁽²⁾.

Los microorganismos más frecuentemente asociados a la mediastinitis son las bacterias Gram positivas en 77% de los casos. Entre ellas, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* corresponden a 49% y 28% de los casos, respectivamente; en más de la mitad de los casos, son resistentes a la meticilina⁽³⁻⁴⁾. La mayor incidencia entre los bacilos Gram negativos se observa en *Klebsiella pneumoniae* (inclusive cepas productoras de β -lactamasas de espectro extendido, BLEE), *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., y *Acinetobacter* spp., entre otros⁽³⁾.

La tigeciclina (*Tygaril*®, *Wyeth*) es el primer miembro de una nueva clase de antibióticos, las gluciliclinas, cuyo espectro de acción comprende cepas de *S. aureus*, tanto sensibles a la meticilina como resistentes a la misma, y cepas con resistencia intermedia a gluco péptidos (SAMS, SAMR y SARIG, respectivamente), *S. epidermidis* sensibles y resistentes a meticilina, *Streptococcus pneumoniae*, incluso resistentes a la penicilina, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, incluso cepas resistentes a vancomicina, enterobacterias productoras de BLEE y portadoras de cefalosporinas derivadas del gen AmpC, especies

de *Acinetobacter* multirresistente, incluso con resistencia a carbapenemes, bacterias atípicas y anaerobias, *Bacteroides*, *Clostridia* y cocos anaerobios. No se incluye dentro de su espectro *P. aeruginosa*⁽⁵⁾.

La tigeciclina ha sido aprobada para el tratamiento de infecciones moderadas a graves de la piel y los tejidos blandos, e infecciones intraabdominales complicadas⁽⁵⁾; no obstante, su potencia, su perfil farmacológico y su actividad frente a bacterias multirresistentes, intrahospitalarias y extrahospitalarias, le confieren a este nuevo antibiótico un promisorio papel potencial en el tratamiento de infecciones graves cuando se sospeche o demuestre la presencia de bacterias resistentes.

Métodos

En el período de noviembre 2006 a marzo 2007, desarrollamos en Argentina el *Registro de uso inicial de tigeciclina*, un estudio multicéntrico que incluyó 12 instituciones y cuyo objetivo fue caracterizar el tipo de indicación en la cual se utilizó tigeciclina, los patógenos aislados y los resultados clínicos de las mismas⁽⁶⁾.

El objetivo del presente estudio es describir cuatro casos de mediastinitis posterior a esternotomía por bacilos Gram negativos multirresistentes que recibieron tratamiento antibiótico con tigeciclina.

Resultados

Las características de los pacientes se encuentran detalladas en la tabla 1. Tres de los cuatro pacientes fueron mujeres (75%); la media general de edad fue 75 años (rango 73 a 79) y el nivel de gravedad de los enfermos al momento de la admisión, medido por la escala *Mortality Probability Model*-(MPM) II⁽⁷⁾ fue de 40 (rango, 21 a 51,73), con una media de probabilidad de muerte de 27% (rango, 5%

a 52%). Todos los pacientes habían tenido una estancia previa prolongada en la unidad de cuidados intensivos antes del diagnóstico de mediastinitis (media de 24,25 días y rango de 13 a 32 días) y habían recibido antibióticos previos en los últimos días (media de 17 días y rango de 7 a 27 días).

Tres pacientes presentaron infección de los tejidos profundos retroesternales, con documentación microbiológica en líquido del mediastino de *Acinetobacter* spp., sólo sensible a minociclina, tigeciclina y colistina en dos casos, y de *K. pneumoniae* productora de BLEE en el caso restante. Ambos pacientes con infección profunda por *Acinetobacter* spp. tuvieron hemocultivos positivos por el mismo microorganismo. El cuarto paciente reportado presentó una infección de los tejidos preesternales con osteomielitis del esternón y con aislamiento en

hueso de *Acinetobacter* spp. sólo sensible a minociclina, tigeciclina y colistina.

Todos los pacientes recibieron tigeciclina a las dosis estándar (100 mg de dosis de carga y luego 50 mg cada 12 horas) por una media de 22 días (rango de 21 a 25 días), además de la limpieza quirúrgica. Un paciente recibió tratamiento concomitante con caspofungina y metronidazol. Tres pacientes (75%) cumplieron los criterios de curación clínica al final del tratamiento (resolución completa de los signos y síntomas de infección) y fueron dados de alta.

Discusión

En la mayoría de las series publicadas, los bacilos Gram negativos multirresistentes no constituyen la etiología más frecuente en mediastinitis⁽³⁾. La estancia hospitalaria previa y la administración previa de antibióticos, por

Tabla 1 . Características de los pacientes con mediastinitis tratados con tigeciclina

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Sexo	F	M	F	F
Edad	79	73	75	74
Días de estancia previa a la infección	26	32	13	26
Puntaje de gravedad MPM ¹ II	21	50,45	51,73	35,24
Antibiótico previo (30 días)	cefazolina + rifampicina	imipenem	vancomicina + pip/taz ²	pip/taz
Días	12	22	27	7
Hemocultivos	baumannii	Negativos	Negativos	baumannii
Líquido del mediastino	<i>A. baumannii</i>	<i>K. pneumoniae</i> ³	Negativo	baumannii
Hueso	Negativo	Negativo	baumannii	Negativo
Sensibilidad	MIN-TIG-COL	IMP-TIG	MIN-TIG-COL	MIN-TIG-COL
Días de tigeciclina	21	21	25	21
Resultado clínico	cura	cura	falla	cura

1 mortality probability model

2 piperacilina-tazobactam

3 productora de β-lactamasa de espectro extendido

MIN: minociclina; TIG: tigeciclina; COL: colist

tiempo prolongado (más de dos semanas), son dos de los factores que pudieron influir en los aislamientos de nuestros enfermos^(8,9). En este sentido, Raymond *et al.* han publicado que las infecciones por bacilos Gram negativos multirresistentes se asocian con mayor mortalidad en los pacientes hospitalizados⁽¹⁰⁾. En nuestra serie, la mortalidad fue la esperable de acuerdo con la predicción de la escala MPM II; sin embargo, el escaso número de pacientes incluidos no nos permite ser concluyentes en esta observación.

La mediastinitis es una indicación no aprobada (*off label*) para el uso de tigeciclina; no obstante, su perfil farmacológico y microbiológico ha animado a los médicos a utilizarla en este grupo de enfermos, cuando las alternativas disponibles no son las más apropiadas.

En el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y de los tejidos blandos, es crítico lograr una adecuada concentración del antibiótico en el sitio de infección. A las dosis usuales, la tigeciclina alcanza una concentración mayor de 70% en la piel, medido esto en estudios experimentales en el fluido ampollar⁽¹¹⁾. Respecto de la concentración ósea, al igual que otros antibióticos con base tetraciclínica, los estudios en animales han indicado una alta concentración de tigeciclina en hueso y plasma⁽¹²⁾.

En la actualidad, no se dispone de datos sobre la concentración de tigeciclina en el tejido y los fluidos del mediastino, tal como ocurre con otros fármacos que se emplean en el manejo de esta enfermedad potencialmente mortal. En ese sentido, existen datos limitados con antimicrobianos tales como vancomicina, teicoplanina, ceftriaxona, ciprofloxacina y ofloxacina. La tigeciclina ha mostrado una excelente actividad *in vitro* frente a los patógenos asociados frecuentemente con mediastinitis, en aislamientos de países de La-

tinoamérica (incluso los bacilos Gram negativos multirresistentes): SAMS (n=161 cepas, CIM₉₀ 0,25 mg/L), SAMR (n=157 cepas, CIM₉₀ 0,25 mg/L), *K. pneumoniae* BLEE+ (n=124 cepas, CIM₉₀ 2 mg/L), *Enterobacter* spp. (n=295 cepas, CIM₉₀ 2 mg/L), *Serratia marcescens* (n=124 cepas, CIM₉₀ 2 mg/L) y *Acinetobacter baumannii* (n=188 cepas, CIM₉₀ 1 mg/L)⁽¹³⁾. Teniendo en cuenta las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) descritas, las concentraciones de tigeciclina en piel, tejidos blandos y hueso asegurarían un índice terapéutico adecuado en la mayoría de estos casos.

Dos de los enfermos descritos tuvieron hemocultivos positivos (*Acinetobacter* spp. multirresistente) y en ambos casos el resultado clínico fue favorable. Está bien determinado que la tigeciclina alcanza concentraciones séricas modestas (0,4 a 0,6 mg/L)⁽⁵⁾, las cuales son inferiores a las CIM de la mayoría de los bacilos Gram negativos multirresistentes⁽¹³⁾. La reducción de la carga bacteriana en la fuente primaria de la infección debido a la alta concentración de tigeciclina en los tejidos (mitigación del foco primario de la bacteriemia), podría explicar en parte la razón del éxito clínico en estos enfermos a pesar de la bacteriemia documentada⁽¹⁴⁾.

Lachanas *et al.* publicaron el caso de una mediastinitis por *A. baumannii*, tratada exitosamente con debridamiento quirúrgico, reconstrucción y tratamiento antibiótico con ampicilina-sulbactam⁽¹⁵⁾. En el mismo sentido, Rouveix *et al.* refirieron,, en una serie de infecciones graves en pacientes de la unidad de cuidados intensivos, casos de mediastinitis por *A. baumannii* tratados con imipenem-cilastatina, antibiótico que los autores consideran y sugieren como de elección en estos casos⁽¹⁶⁾. La realidad epidemiológica de *Acinetobacter* spp. en Argentina (77% de resistencia a am-

picilina-sulbactam y 54% a carbapenemes)⁽¹⁷⁾ limita la posibilidad de utilizar estas opciones terapéuticas en enfermos graves. Probablemente ésta sea una de las causas principales del uso masivo de colistina en Argentina⁽¹⁸⁾; sin embargo, la introducción de este antibiótico en el mercado, sin cumplir los procesos de regulación que se exigen en la actualidad para la aprobación de nuevos fármacos (investigaciones preclínicas y clínicas), hacen que la información disponible sobre las polimixinas en general (eficacia clínica, parámetros farmacodinámicos) sea muy escasa⁽¹⁹⁾.

En el caso particular del paciente con mediastinitis por *K. pneumoniae* productora de BLEE, la tigeciclina constituye una alternativa válida que brinda la posibilidad de preservar el uso de carbapenemes en el hospital, habida cuenta de la creciente tasa de resistencia a los mismos, sobre todo en microorganismos como *P. aeruginosa*, para la cual el desarrollo de nuevos antibióticos es limitado⁽²⁰⁾.

En síntesis, la proporción de éxito clínico obtenido en esta pequeña serie de enfermos proporciona una evidencia inicial de que tigeciclina puede ser una opción aceptable para la terapia adyuvante de pacientes con mediastinitis por bacilos Gram negativos multirresistentes. Por otra parte, su actividad frente a los cocos Gram positivos, con bajas CIM, aun en SAMR (0,12 a 0,50 mg/L), sumado a la presencia de determinados parámetros farmacológicos de importancia en el tratamiento antibiótico de los pacientes críticos (no requiere ajuste de la dosis según la función renal; la ausencia de interacciones medicamentosas y la falta de antagonismo con otros antibióticos), hacen que tigeciclina tenga un rol potencial en el tratamiento de esta enfermedad.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que los estudios observacionales con escaso nú-

mero de casos son sólo descriptivos y no son adecuados para soportar esta conclusión. Sólo los ensayos clínicos controlados proporcionan la evidencia suficiente para considerar la aprobación de nuevas indicaciones.

Conflicto de intereses

Daniel Curcio es conferencista para Wyeth, S.A., Argentina.; Francisco Nacinovich, Martín Christin y Claudia Tosello no refieren ningún conflicto.

Bibliografía

1. El Gamel A, Yonan NA, Hassan R, Jones MT, Campbell CS, Deiraniya AK, Lawson RA. Treatment of mediastinitis: early modified robotic closure and pectoralis major advancement flaps. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:41-7.
2. Oakley RM, Wright JE. Postoperative mediastinitis: classification and management. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:1030-6.
3. Gardlunda B, Bitkoverb CY, Vaageb J. Postoperative mediastinitis in cardiac surgery - microbiology and pathogenesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:825-30.
4. Tegnell A, Aren C, Ohman L. Coagulase-negative staphylococci and sternal infections after cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1104-9.
5. Noskin GA. Tigecycline: a new glycylicycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis.* 2005;41(Suppl.5):S303-14.
6. Curcio D, Fernández F, Cané A, Barcelona L, Stamboulia D. Indications of a new antibiotic in clinical practice: results of the tigecycline initial use registry. *Braz J Infect Dis.* 2008;12:198-201.
7. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality probability models (MPM II) based on an international cohort of intensive care patients. *JAMA.* 1993;270:2478-86.
8. Baran G, Erbay A, Bodur H, Ongürü P, Akinci E, Balaban N, Cevik MA. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis.* 2008;12:16-21.
9. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:933-51.
10. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Evans HL, Pruett TL, Sawyer RG. Impact of antibiotic-resistant Gram-negative bacilli

infections on outcome in hospitalized patients. Crit Care Med. 2003;31:1035-41.

11. Sun HK, Ong CT, Umer A, Harper D, Troy S, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacokinetic profile of tigecycline in serum and skin blister fluid of healthy subjects after multiple intravenous administrations. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:1629-32.

12. Tombs NL. Tissue distribution of GAR-936, a broad-spectrum antibiotic in male rats. En: Abstracts of the Thirty-ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA. Washington, D.C.: American Society for Microbiology; 1999. Abstract P302..

13. Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the *in vitro* activity of tigecycline. J Antimicrob Chemother. 2007;60:1018-29.

14. Ellis-Grosse. European Congress in Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2006. Programs and Abstracts: P1783.

15. Lachanas E, Tomos P, Sfyas N, Miyakis S, Kostakis A. *Acinetobacter baumannii* mediastinitis after cardiopulmonary bypass: case report and literature review. Surg Infect (Larchmt). 2008;9:201-4.

16. Rouveix E, Bure AM, Regnier B, Wolff M, Pangon B, Laisne MJ, Vachon F. Experience with imipenem/cilastatin in the intensive care unit. J Antimicrob Chemother. 1986;18(Suppl.E):153-60.

17. Quinteros M, Radice M, Famiglietti A, et al. Análisis de la sensibilidad a los antimicrobianos en los aislamientos de pacientes internados, años 2004-2005. Boletín de la Asociación Argentina de Microbiología. 2006;172:13-6.

18. Levy Hara G, Vasen W, Pryluka D, et al. Red de infectología GCABA: estudio de prescripción-indicación de antibióticos (ATB) de mayor espectro en unidades de terapia intensiva (UTI) [abstract 90]. En: Programas y Resúmenes del VI Congreso Argentino de Infectología, (Mar del Plata). Buenos Aires, Argentina: Sociedad Argentina de Infectología; 2006.

19. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Lancet Infect Dis. 2006;6:589-601.

20. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE Jr. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. Clin Infect Dis. 2004;38:1279-86.