

^c Laboratorio de Microbiología, Clínica Rotger, Palma de Mallorca, Baleares, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorge.reina@ssib.es (J. Reina).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.05.007>

0213-005X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Actividad sinérgica y eficacia clínica de la asociación fosfomicina-ciprofloxacino en el tratamiento de una infección de malla quirúrgica con abscesos de partes blandas por *Enterobacter cloacae* productor de carbapenemasa



Synergistic activity and clinical efficacy of fosfomicin and ciprofloxacin combination treatment for soft tissue infection caused by carbapenemase-producing Enterobacter cloacae

El desarrollo de resistencias a numerosos antimicrobianos por parte de diferentes patógenos constituye un grave problema de salud pública, ya que limitan extraordinariamente las opciones de tratamiento en aquellas infecciones causadas por los mismos. Además, la escasa aportación de nuevas moléculas capaces de actuar frente a estas cepas modificadas ha desarrollado la necesidad de explorar otras vías, como puede ser el rescate de antiguos agentes antimicrobianos o las asociaciones de algunos otros que puedan resultar activos^{1,2}. En esta línea, fosfomicina es un antibacteriano conocido desde hace varias décadas, activo frente a una gran variedad de microorganismos, incluyendo cepas de bacilos gram-negativos multirresistentes. Sin embargo, la principal limitación para el uso de fosfomicina en el tratamiento de infecciones sistémicas es la aparición de resistencia durante la terapia, relacionada con la alta frecuencia de mutaciones observada en diferentes estudios *in vitro*³, aunque esta limitación puede ser evitada utilizando el antibiótico en combinación con otras moléculas, consiguiendo, por otra parte, una actividad antibacteriana sinérgica^{2,4}. Aunque los datos obtenidos *in vitro* son sugerentes y apuntan en esa dirección, su traslado a la práctica clínica no es demasiado frecuente. Aquí presentamos un caso de infección de malla quirúrgica por una cepa de *Enterobacter cloacae* productora de carbapenemasa, refractaria a diferentes pautas antimicrobianas, que finalmente pudo ser tratada con éxito con una combinación de ciprofloxacino y fosfomicina que presentaban una actividad sinérgica frente al microorganismo demostrada previamente en el laboratorio.

Se trata de una mujer de 75 años, hipertensa, asmática y con ingresos recientes por reagudizaciones de su EPOC, que en el contexto de uno de ellos desarrolla una incarceration intestinal de una hernia supraumbilical previa. Se realiza intervención quirúrgica con colocación de malla, que en el postoperatorio inmediato presenta signos de infección con fistulización; se aislaron diferentes microorganismos en el cultivo del exudado de la fistula, que fueron tratados con distintos regímenes de antimicrobianos pero sin mejoría clínica sostenida. En la última toma del exudado se aísla una cepa de *Enterobacter cloacae* productora de una carbapenemasa tipo VIM detectada inicialmente por métodos fenotípicos y posteriormente confirmada por PCR, mediante amplificación de un fragmento interno del gen blaVIM (350 nt); no se secuenció el amplicón obtenido, por lo que no se definió la variante enzimática concreta. La cepa era sensible únicamente a tigeciclina y aminoglucósidos. En una TAC abdominal se objetiva una fistula entre colon transversal y una colección de partes blandas adyacente a la malla quirúrgica, instaurándose tratamiento antimicrobiano con amikacina (750 mg/día) y tigeciclina (dosis de inicio 100 mg, seguidos de

50 mg cada 12 h por vía parenteral). Dos meses más tarde se interviene de nuevo, extrayéndose parcialmente la malla infectada con cierre de la fistula. La paciente desarrolla un episodio de fracaso renal agudo reversible y al noveno día del postoperatorio presenta un pico febril, aislándose de nuevo en el exudado de la fistulización *Enterobacter cloacae* productor de VIM, resistente ahora a tigeciclina y únicamente sensible a amikacina. Ante la persistencia de la colección infraumbilical, nuevamente observada por TAC, se pauta la combinación de ciprofloxacino (400 mg/8 h vía parenteral) y fosfomicina (1 g/8 h vía parenteral), ya que la asociación demostró ser sinérgica para el microorganismo, tanto mediante gradientes de difusión combinados (E-Test) como mediante el diseño de curvas de letalidad con los citados antimicrobianos. A las 24 h la paciente queda afebril, objetivándose en los días sucesivos una mejoría clínica y analítica. Un mes más tarde, al alta, se sustituye el tratamiento por ciprofloxacino 500 mg/12 h por vía oral y fosfomicina 500 mg/8 h por vía oral. Tras un año de tratamiento se suspende el mismo, permaneciendo la paciente asintomática desde entonces.

Las concentraciones mínimas inhibitorias de las cepas aisladas fueron las mismas en ambas ocasiones, mostrando un patrón de alta resistencia frente a la mayoría de los antimicrobianos probados (tabla 1). Los análisis fenotípicos de los aislamientos presentaron idéntico patrón, sugerentes en ambos casos de una cepa productora de una metalcarbapenemasa. La actividad de fosfomicina y ciprofloxacino, solos y en combinación, se llevaron a cabo mediante un estudio dinámico de curvas de letalidad empleando un inóculo inicial de 5×10^5 ufc/ml del microorganismo a partir de las CMI correspondientes de ambos compuestos. El número de ufc se determinó a las 2, 4, 6, 8 y 24 h, considerándose un efecto sinérgico la disminución en el número de ufc/ml de 100 veces con la combinación respecto al componente individual más activo de la asociación (fig. 1). En estas curvas de letalidad se observó una reducción inicial de crecimiento bacteriano al probar individualmente los 2 componentes de la asociación, aunque a partir de las 2 h para fosfomicina y de las 6 h para ciprofloxacino se objetivó un sobrecrecimiento igual o superior al inóculo inicial. Por el contrario, el efecto sinérgico de

Tabla 1

Patrones de sensibilidad de una cepa de *Enterobacter cloacae* productora de VIM en una infección de malla quirúrgica

CMI (mg/l) de los aislamientos ^a	1.º aislamiento	2.º aislamiento ^b
Antimicrobiano		
Ampicilina	≥ 32	≥ 32
Amoxicilina/clavulánico	≥ 32	≥ 32
Piperacilina/tazobactam	≥ 128	≥ 128
Cefuroxima	≥ 64	≥ 64
Cefotaxima	≥ 64	≥ 64
Cefepima	≥ 64	≥ 64
Ertapenem	≥ 8	≥ 8
Imipenem	≥ 16	8
Gentamicina	8	≥ 16
Amikacina	≤ 2	≤ 2
Ciprofloxacino	8	8
Fosfomicina	128	128
Tigeciclina	1	≥ 8

^a Mediante microdilución automatizada (Vitek-2) y gradiente de difusión.

^b Cincuenta y ocho días después del primer aislamiento.

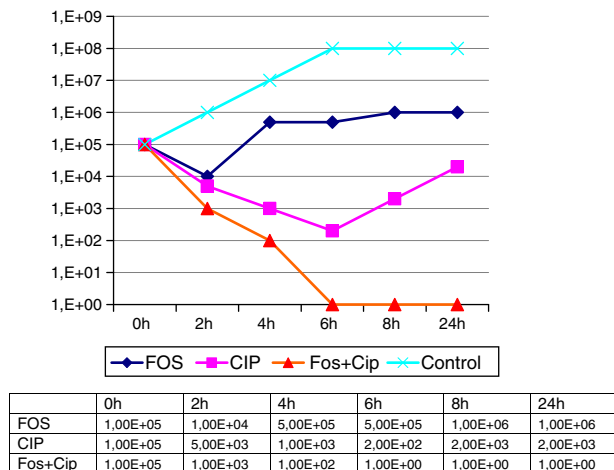


Figura 1. Curvas de letalidad para fosfomicina (FOS), ciprofloxacino (CIP), fosfomicina + ciprofloxacino (Fos+Cip) y control de crecimiento mediante dilución en agar para una cepa de *Enterobacter cloacae* productora de VIM-1.

los dos fármacos en combinación se puso de manifiesto a partir de las 2 h, incrementándose progresivamente, sin observarse recrimiento en ninguna de las etapas horarias establecidas hasta las 24 h. De igual forma, se estudió la posibilidad de sinergia para el microorganismo con fosfomicina + amikacina, otra combinación estudiada en la literatura y que en este caso, además, ofrecía la circunstancia de la baja CMI de amikacina presentada individualmente. Sin embargo, la asociación solamente presentó un leve efecto aditivo, por lo que fue desechada a la hora de implantar el tratamiento combinado.

La combinación de fosfomicina con otros antimicrobianos es un dato frecuentemente citado en la literatura de los últimos años⁵⁻⁷. Entre las asociaciones probadas, la combinación con ciprofloxacino ha ofrecido resultados aceptables, relacionándose la actividad sinérgica entre ambos antimicrobianos con factores como el probable efecto postantibiótico para ciprofloxacino⁸ y la disminución del inóculo bacteriano por la acción de la fosfomicina, permitiendo a la fluoroquinolona expresar su actividad frente a un menor número de microorganismos activos^{9,10}. En nuestro caso, la monoterapia establecida inicialmente sirvió, verosímilmente, para seleccionar la cepa de *Enterobacter cloacae* multirresistente, que tampoco obedeció al tratamiento instaurado posteriormente con amikacina y tigeciclina y que hubo de suspenderse ante la aparición de fracaso renal, sumado a la evolución de la resistencia a tigeciclina. Sin embargo, una vez llevadas a cabo las determinaciones de la combinación fosfomicina-ciprofloxacino, y puesto en marcha este último tratamiento, la paciente quedó afebril al día siguiente, objetivándose de forma progresiva una mejoría franca clínica y analítica con la desaparición del microorganismo de los cultivos subsiguientes. El tratamiento se mantuvo durante un año debido a la imposibilidad de la retirada total de la malla. Transcurrido este tiempo la paciente permanece asintomática, la colección infraumbilical ha desaparecido y el microorganismo no se ha recuperado en los controles posteriores.

Probablemente esta pauta terapéutica no es extensible a todos los pacientes con infecciones profundas por microorganismos productores de carbapenemasas o simplemente multirresistentes, ya que la sinergia encontrada no se repite en series *in vitro* en todos los casos^{4,7}, pero nos asoma a la necesidad, siempre que sea posible,

de «personalizar» los tratamientos antimicrobianos con combinaciones de ellos, mientras no existan alternativas con monoterapias suficientemente contrastadas para el tratamiento de las infecciones producidas por estos microorganismos de alto y extendido nivel de resistencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Programa de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología por la caracterización molecular de la carbapenemasa.

Bibliografía

- Maviglia R, Nestorini R, Pennisi M. Role of old antibiotics in multidrug resistant bacterial infection. *Curr Drug Targets*. 2009;10:895-905.
- Samonis G, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Falagas ME. Synergy of fosfomicin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:695-701.
- Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis P. Fosfomicin: Use beyond urinary tract and gastrointestinal infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1069-77.
- Kastori A, Rafailidis P, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Sinergy of fosfomicin with other antibiotics for gram-positive and gram-negative bacteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:359-68.
- Tessier F, Quentin C. In vitro activity of fosfomicin combined with ceftazidime, imipenem, amikacin, and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16:159-62.
- Pruekprasert P, Tunyapanit W. In vitro activity of fosfomicin-gentamicin, fosfomicin-ceftazidime, fosfomicin-imipenem, and ceftazidime-gentamicin combinations against ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36:1239-42.
- Gómez-Garcés JL, Gil-Romero Y, Sanz-Rodríguez N, Muñoz-Paraiso C, Regodón-Domínguez M. Actividad *in-vitro* de fosfomicina, sola o en combinaciones, frente a aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;34:228-31 <http://dx.doi.org/.lj.eimc.-L>.
- Yamada S, Hyo Y, Ohmori S, Ohuchi M. Role of ciprofloxacin in its synergistic effect with fosfomicin on drug resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemother*. 2007;53:202-9.
- Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:2388-90.
- Hayami H, Goto T, Kawahara M, Ohi Y. Activities of betalactams, fluorquinolones, amikacin and fosfomicin alone and in combination against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from complicated urinary tract infection. *J Infect Chemother*. 1990;5:130-8.

José Luis Gómez-Garcés^{a,*}, Yolanda Gil-Romero^a, Oscar Vazquez^b y Francisco Merino^b

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

^b Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlgarcés@microb.net (J.L. Gómez-Garcés).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.05.009>
0213-005X/

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U.