

Explorar el uso de la terapia combinada antimicrobiana contra infecciones por gram negativos resistentes a múltiples fármacos

Jacinda C. Abdul-Mutakabbir, Dra. en Farmacología, MPH, AAHIVP
Profesora Adjunta de Práctica Farmacológica , Loma Linda University School of Pharmacy



MUCHAS FORTALEZAS. UNA MISION.

Una Organización Adventista del Séptimo Día



**LOMA LINDA
UNIVERSITY**

School of Pharmacy

Abreviaturas

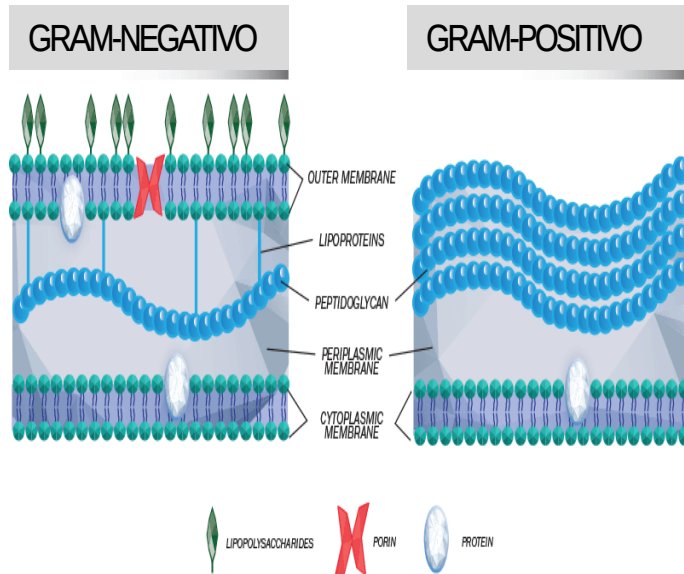
- » Bacteria gram negativa: GNB, por sus siglas en inglés
- » Combinación: Combo
- » Resistente a múltiples fármacos: MDR, por sus siglas en inglés
- » Extremadamente resistente a los fármacos: XDR, por sus siglas en inglés
- » Enterobacterias resistentes a las carbapenemasas: CRE, por sus siglas en inglés
- » Acinetobacter Baumanii resistente a carbapenemasas: CRAB, por sus siglas en inglés
- » Pseudomonas aeruginosa resistentes a carbapenemasas: CRPA, por sus siglas en inglés
- » Constipación, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial, edad 65+= CURB-65

Objetivos

- » Discutir los mecanismos de resistencia a los fármacos de patógenos gram negativos
- » Identificar los patógenos gram negativos típicos resistentes a múltiples fármacos
- » Describir los regímenes de tratamiento de terapia combinada antimicrobiana previamente investigados
- » Explicar los estados patológicos en los que el uso de la terapia combinada antimicrobiana sería ventajoso



Bacteria gram negativa ¹



- » La membrana de las bacterias gram negativas (GNB) consta de las siguientes tres capas principales;
- » La membrana externa (lipopolisacárido/endotoxina)
- » La capa peptidoglicana con cadenas de péptidos
- » La membrana interna citoplasmática

Resistencia de las GNB a múltiples fármacos ⁴⁻⁷



GNB resistentes a múltiples fármacos (MDR)

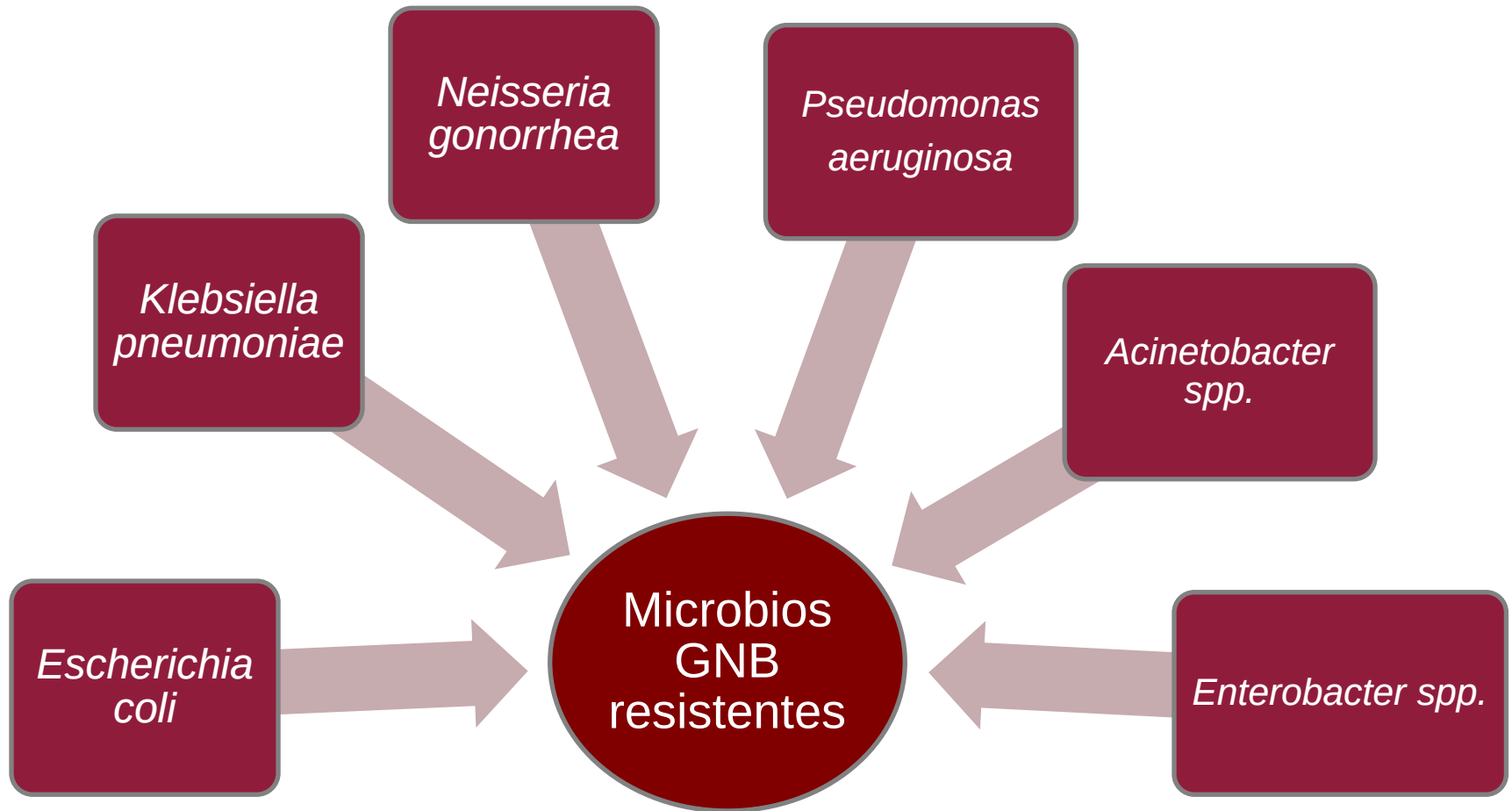
GNB extremadamente resistentes a los fármacos (ERF)

GNB resistentes a todos los fármacos (RTF)

Resistencia de las GNB a múltiples fármacos ⁵⁻⁷

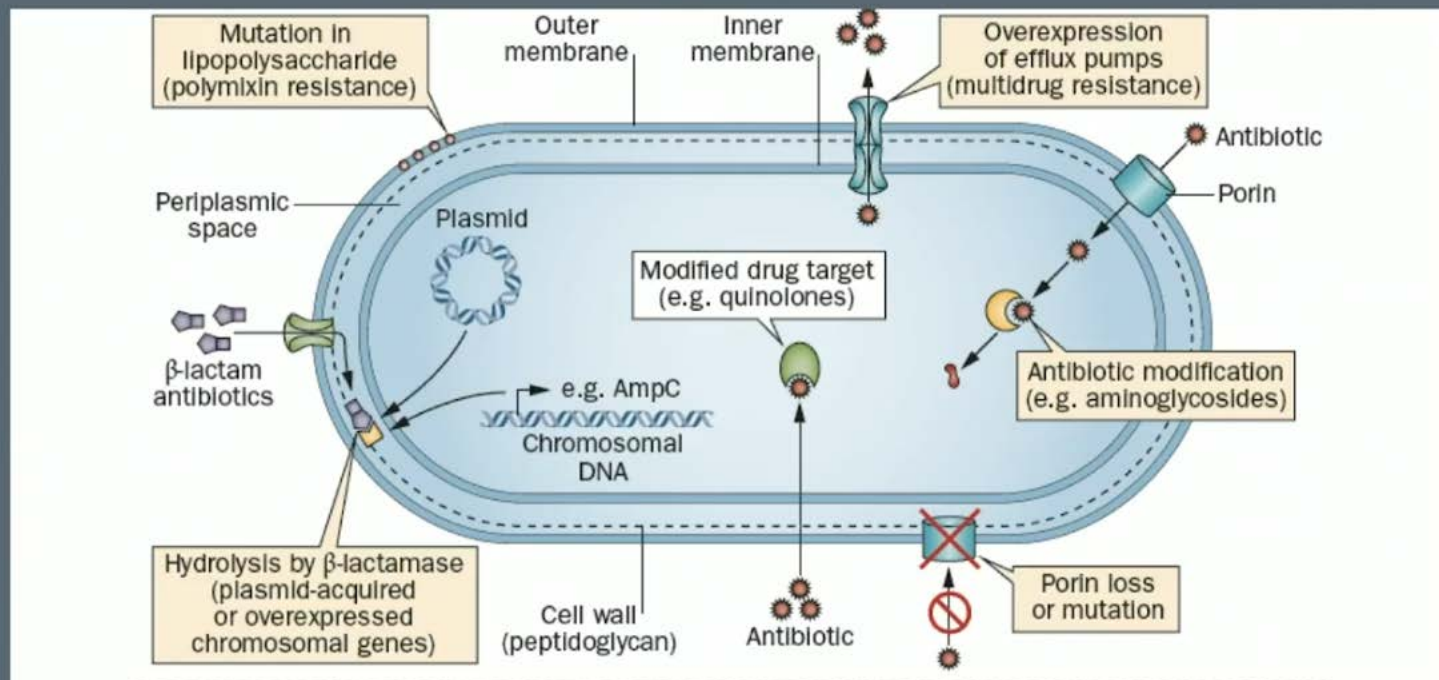
- » Las GNB MDR son una amenaza importante para los pacientes hospitalizados.
 - La tasa de mortalidad es de 30-70%.
- » El uso inapropiado de agentes de amplio espectro contribuye a las GNB MDR.
- » Existe un número limitado de agentes para tratar las infecciones por GNB MDR.
- » Es importante equilibrar la necesidad de una cobertura empírica amplia con la necesidad de conservar a los antibióticos.

Resistencia de las GNB³⁻⁷



Mecanismos de Resistencia²

ANTIBIOTIC RESISTANCE MECHANISMS IN GRAM-NEGATIVE BACTERIA



Resistencia a las carbapenemasas en las GNB⁷⁻⁸

- » Las carbapenemasas se han usado ampliamente en contra de las GNB MDR.
- » Resistencia adquirida o enzimas que puedan degradar a las carbapenemasas, tiene eficacia limitada.
- » Las siguientes “cinco carbapenemasas” de particular importancia:
 1. Carbapenemasas de *Klebsiella pneumonia* (KPC; Ambler Clase A)
 2. Metallo beta-lactamasa New Delhi (NDM; Ambler Clase B)
 3. Metallo beta-lactamasa *Imipenemase* (IMP; Ambler Clase B)
 4. Metallo beta-lactamasa codificadas por integrones de Verona (VIM; Ambler Clase B)
 5. Carbapenemasas de oxacilina (OXA; Ambler Clase D)

Agentes Antimicrobianos Alternos

- » En presencia de las GNB MDR, incluidas las resistentes a carbapenamasas, se han utilizado los siguientes agentes:
- » Polimixinas (Polimixina B y colistin)
- » Glicilciclina (tigeciclina)
- » Aminoglucósidos (amikacina, plazomicina)
- » Nueva cefalosporina con sideróforo (cefiderocol)
- » Monobactámicos (aztreonam; estabilidad en contra de las beta-lactamasas Ambler Clase B)
- » Combinaciones de Beta-lactamasa/inhibidor de beta-lactamasa:
 - Ceftolozana/ tazobactam
 - Ceftazidima/avibactam
 - Meropenem/vaborbactam
 - Imipenem/relebactam

Terapia Antimicrobiana Combinada⁹⁻¹²

- » La propagación de las GNB MDR, incluidas aquellas con carbapenamasas, ha minimizado la eficacia de un solo agente.
- » La información actual informa que puede ser útil usar múltiples agentes con diferentes mecanismos de actividad.
- » Los estudios observacionales indican que entre el 25 y el 50% de los pacientes con las siguientes infecciones son tratados una terapia combinada:
 - Bacteremia, infecciones del sitio quirúrgico o neumonía

Terapia Antimicrobiana Combinada³⁻¹²

- » La eficacia de la terapia antimicrobiana combinada en comparación con la monoterapia sigue causando polémica.
- » La terapia antimicrobiana combinada contra las GNB MDR se utiliza generalmente en contra de los siguientes organismos:
 - *Klebsiella pneumoniae* (CRE)
 - *Escherichia coli* (CRE)
 - *Enterobacter spp.* (CRE)
 - *Serratia marcescens* (CRE)
 - *Acinetobacter baumannii* (CRAB)
 - *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA)

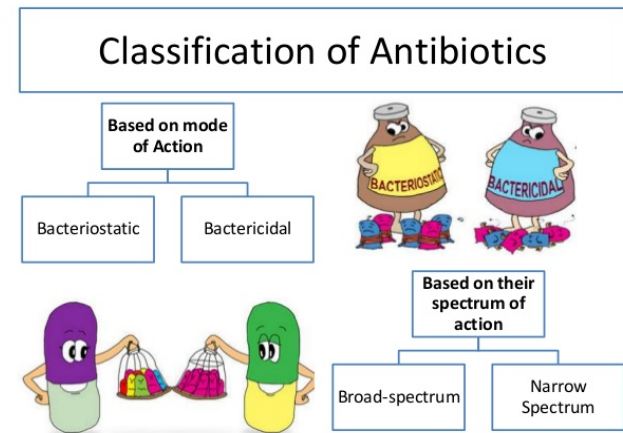
Terapia Antimicrobiana Combinada^{9.13-16}

» A menudo, el uso inicial de la terapia antimicrobiana combinada para infecciones con GNB MDR se justifica por una de las siguientes razones:

- Ampliar la cobertura empírica con dos agentes con diferentes espectros de actividad.
- Sinergia de dos o más agentes observada *in vitro*
- Prevenir o retrasar la aparición de la resistencia

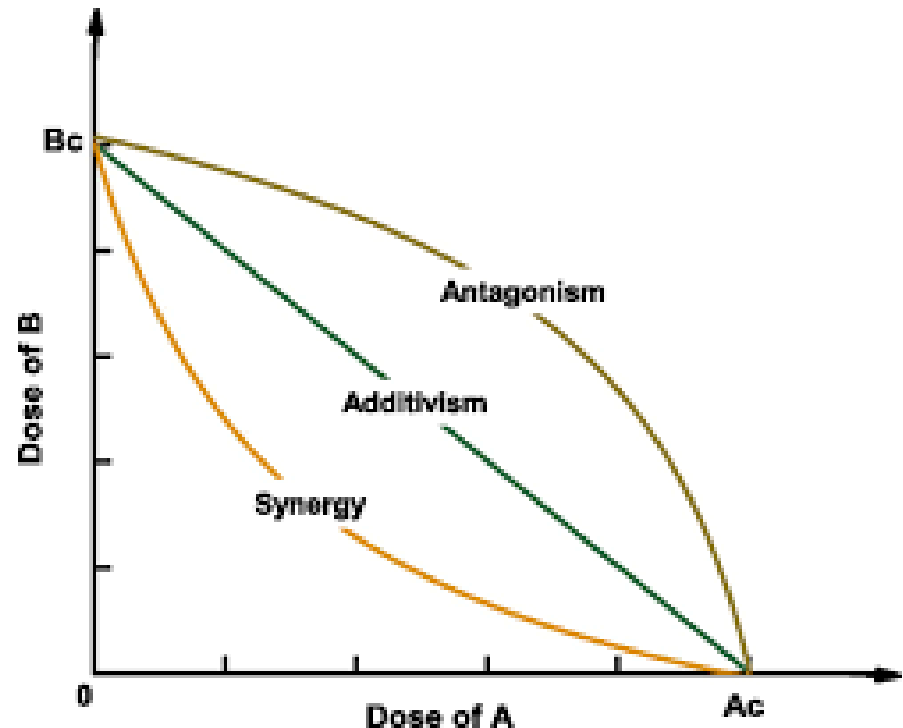
Amplio Espectro de Actividad¹¹

- » Una mayor cobertura empírica de las GNB MDR reduce la mortalidad.
- » Cuando se usa la terapia combinada:
 - Usar un antibiograma local para informar las decisiones empíricas.
 - Individualizar la terapia empírica con base en las características del paciente.
 - Desescalar la terapia antimicrobiana cuando se conocen los resultados de la susceptibilidad.



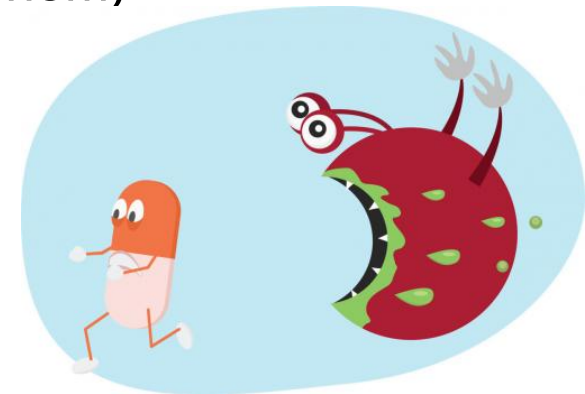
Sinergia^{9,13}

- » La terapia antimicrobiana combinada puede matar más rápidamente a un organismo.
- » La sinergia se define como:
 - Un aumento mayor de 2 registros en la actividad bactericida.
- » La actividad bactericida puede demostrarse en **MÚLTIPLES** agentes mediante:
 - ensayo de curvas de letalidad (concentración fija)
 - ensayo de tablero de ajedrez (varias concentraciones)
 - prueba electrónica (varias concentraciones)



Prevención de la Resistencia¹²

- » El uso de múltiples agentes ha demostrado que reduce el índice de la resistencia.
- » Esto puede demostrarse mediante un incremento a la susceptibilidad a un antibiótico individual.
- » Por lo general, requiere que el antibiótico sea de una clase de medicamento distinta (es decir, levofloxacin y imipenem)



Estudios Clínicos que Evalúan el Beneficio de la Terapia Antimicrobiana Combinada¹⁵⁻¹⁷

Infección (Organismo evaluado)	Combinaciones de medicamentos evaluados	Resultado(s) evaluado(s)	Conclusión
GNB MDR (fermentadoras y no fermentadoras)	Colistina vs. colistina más meropenem, ampicilina/sulbactam o piperacilina/tazobactam	Respuesta clínica nefrotoxicidad; mortalidad	Sin diferencia en la respuesta; resultados favorables, tanto con monoterapia como con terapia combinada
MDR <i>P. aeruginosa</i> (múltiples sitios)	Colistina vs. colistina más aztreonam, beta-lactamasa antipseudomona, rifampina o fluoroquinolona	Respuesta clínica; nefrotoxicidad	Sin diferencia en la respuesta o la nefrotoxicidad
<i>K. pneumonia</i> resistente a las carbapenemasas	Colistina vs. Carbapenemasas más colistina o aminoglucósido, polimixina B más tigeciclina	Mortalidad; aumento en polimixina (CIM)	Los pacientes tratados con carbapenemasas tuvieron mayor sobrevida, la polimixina más tigeciclina puede prevenir la resistencia
<i>A. Baumannii</i> resistente a carbapenemasas	Tigeciclina vs. tigeciclina más aminoglucósido	Falla clínica	Mejores resultados con el uso de una terapia combinada

Terapia Antimicrobiana Combinada¹⁵⁻¹⁷

» Se ha informado de las siguientes desventajas y efectos adversos de la terapia antimicrobiana combinada:

- Nefrotoxicidad
- Ototoxicidad
- Infecciones por *Clostridium difficile*

Aplicación de la Terapia Antimicrobiana Combinada

- » La terapia combinada puede ser útil en las siguientes condiciones:
- Terapia dirigida para pacientes con infecciones de CRE potencialmente mortales.
 - Terapia para pacientes con sepsis y falla de múltiples órganos.
 - Terapia para neumonía severa adquirida en la comunidad que presentan bacteremia.

Terapia Dirigida para Pacientes con Infecciones CRE que Amenazan la vida¹⁵⁻¹⁸

- » Las infecciones por CRE pueden incluir una o múltiples carbapenamasas.
- » Muchas de estas infecciones también son resistentes a otros antimicrobianos.
- » Los estudios han revelado que hay más fallas relacionadas con la monoterapia antimicrobiana vs. la terapia combinada.
- » La terapia combinada para estas infecciones incluye más frecuentemente colistina o una polimixina base B.
- » A pesar de su resistencia y susceptibilidad disminuida, las carbapenemasas se usan a menudo con la polimixina base.

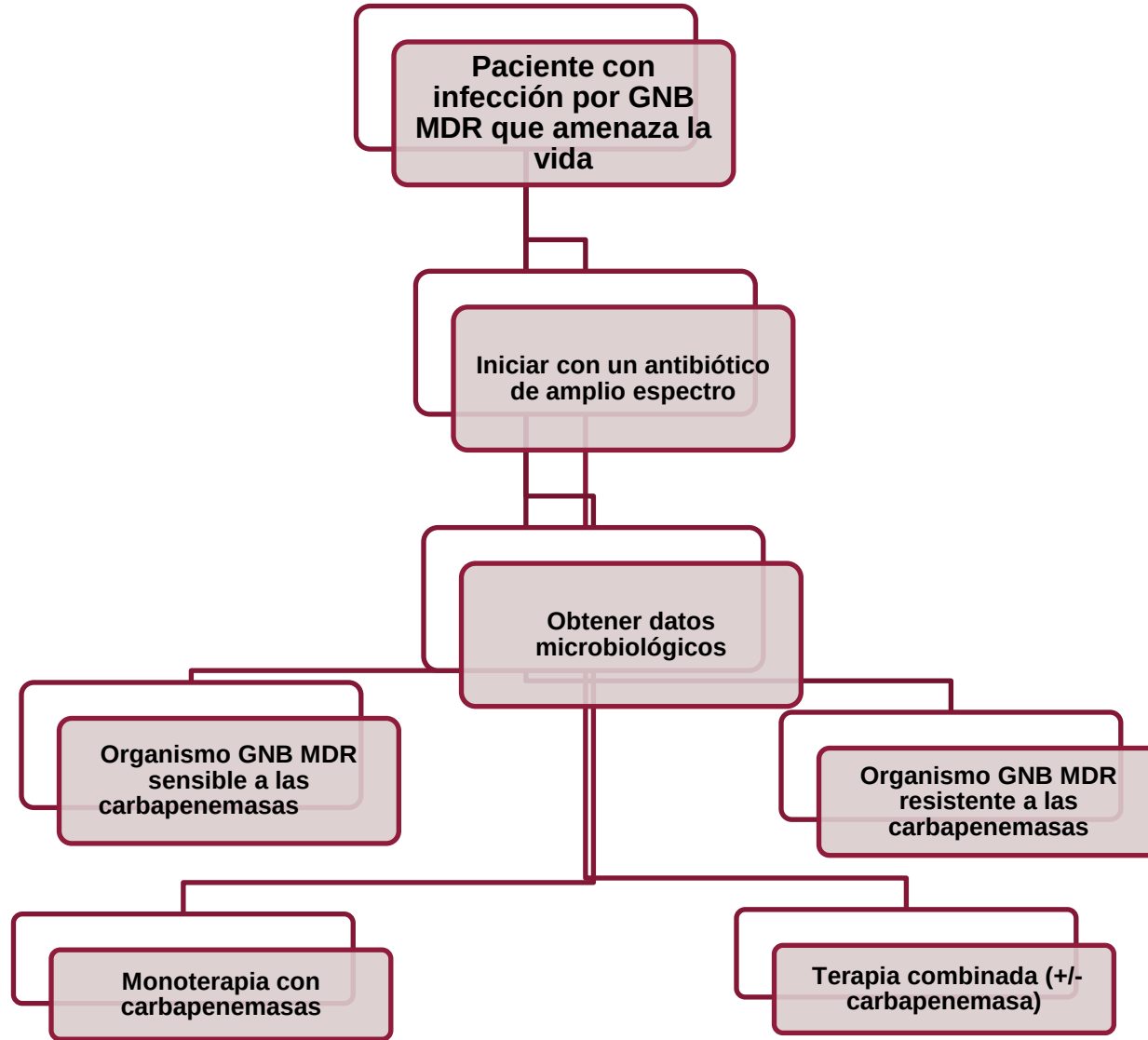
Terapia para Pacientes Sépticos con Falla de Múltiples Órganos¹⁵⁻¹⁸

- » Las directrices para sepsis sugieren el uso de una terapia combinada en los regímenes empíricos de pacientes sépticos.
- » Los pacientes gravemente enfermos (índice APACHE aumentado, etc.) tienen alta carga microbiana.
- » Kumar y asociados demostraron que la terapia combinada tuvo el mayor impact en pacientes con alto riesgo de muerte.
- » El beneficio de la terapia combinada se perdió en pcientes con menor riesgo de muerte.

Terapia para Neumonía Severa Adquirida en la Comunidad con Bacteremia¹⁵⁻¹⁸

- » Pacientes con puntuación CURB-65 elevada (3 o más) requieren atención en ICU.
- » Alrededor del 10% de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (CAP, por sus siglas en inglés) desarrollan bacteremia.
- » Los pacientes con bacteremia secundaria a CAP han demostrado una buena respuesta a la terapia combinada.
- » La terapia combinada con una beta-lactamasa y un macrólido ha demostrado ser superior a la monoterapia.
- » Los macrólidos inhiben la producción de neurolisina y la acción inmunomoduladora sobre los neutrófilos.

Algoritmo de Terapia Combinada



Resumen

- » La rápida diseminación de los organismos GNB MDR es una preocupación de salud mundial.
- » Las infecciones por GNB MDR resistentes a las carbapenemasas continúan en aumento.
- » Hay opciones de monoterapia limitadas disponibles para tratar infecciones resistentes a las carbapenemasas.
- » La evidencia limitada muestra resultados favorables en ciertos subgrupos de pacientes tratados con combinaciones de antibióticos.
- » Se requiere mayor investigación para guiar el uso racional de regímenes antimicrobianos combinados.

Referencias

1. Oliveira J, Reygaert WC. Bacteria gram negativa. InStatPearls [Internet] 2019 Mar 9. StatPearls Publishing.
2. MDR Resistance in Gram-negative bacteria. Grand Rounds in Urology. Sitio web. Accedido en agosto de 2020. <https://grandroundsinurology.com/multi-drug-resistance-bacteria-recent-trends-in-uropathogens/>
3. Bustamante CI, Wharton RC, Wade JC. In vitro activity of ciprofloxacin in combination with ceftazidime, aztreonam, and azlocillin against multiresistant isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1990 Sep 1;34(9):1814-5.
4. Bush K. Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Current opinion in microbiology. 2010 Oct 1;13(5):558-64.
5. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical infectious diseases. 2006 Sep 1;43(Supplement_2):S49-56.
6. Bryan CS, Reynolds KL, Brenner ER. Analysis of 1,186 episodes of gram-negative bacteremia in non-university hospitals: the effects of antimicrobial therapy. Reviews of infectious diseases. 1983 Jul 1;5(4):6
7. Smith HZ, Kendall B. Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE). InStatPearls [Internet] 2019 Dec 10. StatPearls Publishing.
8. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: a review. Medical Sciences. 2018 Mar;6(1):1.
9. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. Clinical microbiology reviews. 2012 Jul 1;25(3):450-70.
10. Ahmed A, Azim A, Gurjar M, Baronia AK. Current concepts in combination antibiotic therapy for critically ill patients. Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2014 May;18(5):310.
11. Niederman MS. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. Clinical infectious diseases. 2006 Jan 15;42(Supplement_2):S72-81.
12. Ebbing L, Metlay JP, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy. Clinical infectious diseases. 2005 Oct 1;41(7):923-9.
13. De Jongh CA, Joshi JH, Newman KA, Moody MR, Wharton R, Standiford HC, Schimpff SC. Antibiotic synergism and response in gram-negative bacteremia in granulocytopenic cancer patients. The American journal of medicine. 1986 May 30;80(5C):96.
14. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards Jr JE. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. Clinical infectious diseases. 2004 May 1;38(9):1279-86.
15. Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, Kosmidis C, Vryonis E, Skoutelis A, Georgousi K, Tzouveleakis LS, Tassios PT, Bamia C, Petrikos G. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo- β -lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2009 May 1;53(5):1868-73.
16. Conway SP, Pond MN, Watson A, Etherington C, Robey HL, Goldman MH. Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. Thorax. 1997 Nov 1;52(11):987-93.
17. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaïou DK, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Nikita D, Michalopoulos A. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. International journal of antimicrobial agents. 2010 Feb 1;35(2):194-9.
18. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. Critical care medicine. 2010 Aug 1;38(8):1651-64.

¡Gracias!

Favor de enviar sus preguntas
e inquietudes a:
jabdulmutakabbir@llu.edu