

Avances en el tratamiento de las neumonías causadas por bacterias gram-negativas multiresistentes



Las recientes adiciones al arsenal de antibióticos y los nuevos en desarrollo ofrecen promesa en la lucha contra las cada vez más frecuentes resistencias bacterianas.

Las infecciones causadas por bacterias gram negativas (BGNs) son las más comunes en todo el mundo y representan un significativo y creciente riesgo para la salud, particularmente en el caso de las neumonías, en las que la aparición de resistencias a los antibióticos se asocia a un aumento de la morbilidad, mortalidad y costes sanitarios. Es manifiesto que la aplicación a tiempo de una terapia efectiva es esencial en el desenlace de la infección, especialmente en las neumonías nosocomiales. Durante muchos años el tratamiento antibiótico inicial de la neumonía ha estado basado en las beta-lactamas, incluyendo las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y las combinaciones de beta-lactamas e inhibidores de las beta-lactamasas, tales como piperacilina/tazobactam. Sin embargo, la emergencia de microorganismos que expresan beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) y carbapenemasas, tales como *Klebsiella (K.) pneumoniae*, ha conducido al declive de la eficacia de estas terapias y al consiguiente desarrollo de nuevos antibióticos, muchos de los cuales ofrecen potencial para mejorar la gestión de la enfermedad.

Enterobacteriáceas multiresistentes

Este grupo de bacterias es causante de una proporción de las neumonías nosocomiales, como demuestra un estudio realizado en las unidades de cuidados intensivos de 75 centros hospitalarios estadounidenses, en los que el 12, el 8 y el 7% de las infecciones fueron causadas por *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. y *Escherichia coli*, respectivamente. Las enterobacteriáceas multiresistentes (MDR) con potencial de causar neumonías se caracterizan por la producción de beta-lactamasa AmpC, BLEEs, carbapenemasas o combinaciones de todas ellas. La gestión de las neumonías causadas por enterobacteriáceas resistentes al carbapenem es la que presenta los mayores desafíos, como demuestra un estudio longitudinal en el que estas infecciones se asociaron a una tasa de mortalidad un 159% superior a la de pacientes comparables colonizados con el mismo tipo de bacteria en el tracto urinario. Entre los factores de riesgo establecidos por otro estudio cabe destacar la exposición previa a los antibióticos, al entorno nosocomial y el uso de catéteres urinarios. De los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que comparó cefepime frente a imipenem se desprende que el primero presenta menor eficacia en la neumonía causada por enterobacteriáceas productoras de BLEEs, lo que ha llevado a proponer a los carbapenems como primera línea de terapia en la neumonía causada por este tipo de bacterias. Datos clínicos adicionales indican que piperacilina/tazobactam no debe ser usado en primera línea frente a enterobacteriáceas productoras de AmpC, lo que es consistente con la conocida susceptibilidad de la piperacilina a la acción de esta enzima. En la práctica, dado que el clínico generalmente no tiene medios para determinar los mecanismos de resistencia, se recomienda evitar el uso de piperacilina/tazobactam en las neumonías causadas por *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., o *Citrobacter* spp. En las infecciones invasivas causadas por enterobacteriáceas resistentes al carbapenem a menudo son utilizados regímenes de combinación con polimixina, tigeciclina y aminoglucósidos. Recientemente han sido introducidos nuevos antibióticos para

este tipo de infecciones, incluyendo meropenem/vaborbactam, ceftazidima/avibactam, eravaciclina y plazomicina. Estos agentes han demostrado actividad *in vitro* frente a este grupo de bacterias, si bien existen cepas con mecanismos de resistencia específicos. En el caso de la plazomicina, activa frente a un amplio espectro de carbapenemasas, la resistencia es debida a su inactivación por metiltransferasas ribosomales en enterobacteriáceas que expresan metalo-beta-lactamasas del tipo Nueva Delhi. En un ensayo observacional en pacientes con neumonía causada por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa se constató que la mortalidad a los 30 días fue un 23% inferior con un tratamiento de inicio con ceftazidima/avibactam en comparación con colistina. Una ventaja similar ha sido observada con plazomicina frente a colistina en un ensayo aleatorizado en el que ambos fármacos fueron administrados en combinación con tigeciclina o meropenem a pacientes con infecciones por enterobacteriáceas resistentes al carbapenem. En otro estudio la tasa de éxito con meropenem/vaborbactam fue un 30% superior a la obtenida con la mejor terapia disponible. En su conjunto, la evidencia indica que la terapia basada en polimixinas es inferior a la de estos nuevos tratamientos. En este grupo de antibióticos se encuentran en fase de desarrollo cefiderocol, imipenem/relebactam y meropenem/nacubactam.

Las infecciones causadas por bacterias gram negativas (BGNs) son las más comunes en todo el mundo y representan un significativo y creciente riesgo para la salud

Pseudomonas aeruginosa

La incidencia de neumonías nosocomiales y asociadas a la ventilación artificial causadas por cepas MDR de *Pseudomonas (P.) aeruginosa* están en aumento en Europa y EE.UU. Además de los factores de riesgo clásicos, tales como la edad del paciente y el historial de colonización, la exposición previa a antibióticos anti-pseudomónicos, particularmente carbapenem y quinolonas, constituye un importante impulsor de la adquisición de la infección. A pesar de que ésta se asocia a una prolongación de la permanencia en cuidados intensivos y a mayor mortalidad, actualmente no existe una guía basada en evidencia sólida para la gestión de la neumonía causada por este microorganismo. Las directrices recomiendan tratamiento empírico de combinación, evitando los aminoglucósidos y la colistina siempre que haya otras opciones disponibles. Tras la obtención del perfil de susceptibilidad, el desescalado a la monoterapia puede ser considerado, excepto en pacientes con shock séptico o con elevado riesgo de muerte. Así mismo, en los pacientes con neumonía causada por *P. aeruginosa* MDR asociada a la ventilación mecánica se

recomienda la administración tanto sistémica como inhalada. Entre los nuevos antibióticos recientemente disponibles o en estadio de desarrollo clínico avanzado cabe destacar ceftolozano/tazobactam, combinación formada por una nueva cefalosporina portadora de una cadena lateral modificada y un inhibidor de la beta lactamasa. Su actividad antibacteriana ha sido atribuida a la capacidad de evadir mecanismos de resistencia tales como las bombas de efusión, las porinas y las proteínas de unión a la penicilina. Ceftazidime/avibactam es otra combinación formada por una cefalosporina de tercera generación y un nuevo inhibidor no beta-lactámico de las beta-lactamasas. Del análisis conjunto de 5 ensayos clínicos aleatorizados se desprende que la tasa de cura de neumonías nosocomiales o asociadas a ventilación mecánica con esta nueva combinación es levemente superior a la obtenida con los carbapenems. Otros estudios sugieren que esta opción terapéutica puede ser ventajosa frente a cepas de *P. aeruginosa* MDR resistentes a ceftolozano/tazobactam. Cefiderocol es otra nueva cefalosporina que actúa como sideróforo, inhibiendo la síntesis de la pared celular mediante el transporte de hierro. A diferencia de las dos combinaciones anteriores, el cefiderocol presenta actividad antibacteriana frente a cepas de *P. aeruginosa* que expresan metalo-beta-lactamasas. Un ensayo clínico actualmente en curso evaluará la eficacia de la combinación formada por este fármaco y linezolid frente a la combinación linezolid/meropenem. Relebactam, un nuevo inhibidor de la beta lactamasa se encuentra también en fase de desarrollo clínico en combinación con imipenem. Esta combinación inhibe el 90% de los aislados clínicos de *P. aeruginosa* y el 70% de las cepas MDR, según un estudio global.

Acinetobacter baumannii

Aunque la mayor parte de las neumonías ocasionadas a este microorganismo son nosocomiales, una proporción de ellas es adquirida en la comunidad. Una de las causas primarias de la resistencia en esta bacteria es la prescripción de terapia antibiótica inefectiva, como demuestra un estudio retrospectivo llevado a cabo en 175 hospitales, en el que se demostró que esta práctica se asocia a mayor mortalidad por neumonía o sepsis causadas por cepas MDR de *A. baumannii*. Cuando se sospecha que estas cepas pueden ser las causantes de la neumonía, se recomienda una terapia de combinación empírica con una polimixina, hasta la confirmación del perfil de susceptibilidad. La adición de colistina inhalada a las terapias sistémicas ofrece resultados favorables, incluyendo una mejor respuesta microbiológica. Una vez establecida la susceptibilidad, la terapia de combinación puede ser desescalada a la monoterapia, evitando la tigeciclina, antibiótico frente al que *A. baumannii* desarrolla resistencia rápidamente. Entre los antibióticos recientemente aprobados o en fase de desarrollo sólo algunos presentan actividad frente a las cepas MDR de esta bacteria. Es el caso del cefiderocol, cuya eficacia está siendo evaluada en 2 ensayos de fase III en la neumonía nosocomial y la asociada a ventilación. +

Datos clínicos adicionales indican que piperacilina/tazobactam no debe ser usado en primera línea frente a enterobacteriáceas productoras de AmpC

NUEVOS ANTIBIÓTICOS AUTORIZADOS POR LA FDA O EN FASE DE DESARROLLO FRENTE A BACTERIAS GRAM NEGATIVAS MULTIRESISTENTES.

Fármaco	Clase	Fase Clínica
Ceftazidime/avibactam	cefalosporina/inhibidor de la β -lactamasa	Autorizado
Ceftolozano/tazobactam	cefalosporina/inhibidor de la β -lactamasa	Autorizado
Delafloxacino	Fluoroquinolona	Autorizado
Eravaciclina	Fluorociclina tetraciclina	Autorizado
Meropenem/vaborbactam	Carbapenem/inhibidor del ácido borónico	Autorizado
Omadaciclina	Aminometilciclina	Autorizado
Plazomicina	Aminoglucósido	Autorizado
Cefiderocol	Sideróforo	Fase III
Imipenem+cilastatin/relebactam	Carbapenem/inhibidor de la β -lactamasa	Fase III
Murepavadina	Péptido cíclico dirigido a la membrana externa	Fase III
Aztreonam/avibactam	Monobactam/inhibidor de la β -lactamasa	Fase II