



## COMENTARIOS DE ARTÍCULOS

## Recomendaciones para el tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE-E), enterobacterias resistentes a los carbapenems (ERC) y *Pseudomona aeruginosa* con resistencias de difícil tratamiento (*P. aeruginosa* RDT).

**Artículo original:** Tamma PD, Aitken S, Bonomo RA, Mathers AJ, Van Duin D, Clancy C. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*). Clin Infect Dis. (Internet). 2020 Oct 27 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1478> (HTML)

Garvía López M, Sánchez López ML, Jiménez Vizúete JM

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

### Resumen

Un grupo formado por seis expertos en enfermedades infecciosas formularon una serie de preguntas comunes sobre el tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE-E), enterobacterias resistentes a los carbapenems (ERC) y por *pseudomona aeruginosa* con resistencias de difícil tratamiento (*p. aeruginosa*-RDT). Basándose en la revisión de la literatura publicada y en la experiencia clínica se proporcionan una serie de recomendaciones de tratamiento y su justificación. Las recomendaciones se aplican tanto a la población adulta como a la pediátrica.

### Introducción



Un grupo formado por seis expertos en enfermedades infecciosas formularon una serie de preguntas comunes sobre el tratamiento de infecciones causadas por

enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE-E), enterobacterias resistentes a los carbapenems (ERC) y por *pseudomona aeruginosa* con resistencias de difícil tratamiento (*p. aeruginosa*-RDT). Basándose en la revisión de la literatura publicada y en la experiencia clínica se proporcionan una serie de recomendaciones de tratamiento y su justificación. Las recomendaciones se aplican tanto a la población adulta como a la pediátrica.

Las infecciones causadas por gérmenes resistentes a antibióticos son un serio problema de salud pública puesto que se asocian a una mortalidad elevada. El tema de las resistencias a los antimicrobianos evoluciona

rápida y la selección de antibióticos eficaces es todo un desafío.

Tres grupos de bacterias Gram-negativas resistentes a los antimicrobianos plantean desafíos terapéuticos: las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE-E), las enterobacterias resistentes a los carbapenems (ERC) y la pseudomona aeruginosa con resistencias de difícil tratamiento (RDT). Estos patógenos han sido designados como amenazas urgentes por los Centros para el Control y la Prevención de enfermedades (CDC).

El objetivo general de este documento de orientación es ayudar a los médicos a seleccionar la terapia antibiótica para infecciones causadas por BLEE-E, ERC y pseudomona aeruginosa-RDT. Aunque se incluyen descripciones breves de ensayos clínicos notables, mecanismos de resistencia y test de susceptibilidad antimicrobiana, esta guía no pretende proporcionar una revisión completa de estos temas. El documento se enmarca como respuestas a una serie de preguntas clínicas.

### Descripción del artículo

La Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA) manifestó el desarrollo y la difusión de guías de práctica clínica y otros documentos de orientación como una de las principales iniciativas en su Plan Estratégico del 2019. IDSA reconoció que la capacidad de abordar temas de rápida evolución como las resistencias a los antibióticos estaba limitada por los largos plazos necesarios para generar nuevas guías de práctica clínica. Como alternativa y complemento a las guías, IDSA apoyó el desarrollo de documentos de orientación para el tratamiento de determinados procesos infecciosos. Estos documentos abordarán preguntas clínicas específicas

para infecciones de difícil manejo que no estén reflejadas en las últimas guías. Los documentos serán preparados por un pequeño equipo de expertos en base a una revisión exhaustiva (pero no necesariamente sistemática) de la literatura. Además, dichos documentos de orientación no incluirán una clasificación formal de la evidencia, a diferencia de las pautas de la IDSA, que utilizan el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Este documento de orientación de la IDSA fue desarrollado por un grupo de seis expertos. Se formularon una serie de preguntas comunes sobre el tratamiento de las BLEE-E, de las ERC y de la pseudomona aeruginosa-RDT. Basándose en la revisión de la literatura publicada y la experiencia clínica se proporcionan una serie de recomendaciones. Para cada grupo de patógenos, se indica el tratamiento de elección y alternativas, una vez que se ha identificado el microorganismo y se ha demostrado su actividad *in vitro* a los antibióticos.

### Recomendaciones generales de manejo

El grupo de expertos recomienda que especialistas en enfermedades infecciosas participen en la toma de decisiones del tratamiento de pacientes con infecciones causadas por BLEE-E, ERC y pseudomona aeruginosa-RDT.

No se proporcionan recomendaciones sobre la duración de la terapia, pero se advierte que no son necesarios ciclos de tratamiento prolongados contra infecciones por patógenos resistentes.

### Enterobacterias productoras de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE-E)

Las BLEE son enzimas que inactivan la mayoría de las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam. Las BLEE-E generalmente siguen siendo susceptibles a los carbapenems y no inactivan a los agentes no  $\beta$ -lactámicos (por ejemplo, ciprofloxacino, trimetoprima sulfametoxazol, gentamicina). Sin embargo, los organismos que portan genes BLEE a menudo albergan genes adicionales o mutaciones que median la resistencia a una amplia gama de antibióticos.

Cualquier microorganismo gram negativo tiene el potencial de albergar genes BLEE. Las enzimas CTX-M, particularmente CTX-M-15, son las BLEE más comunes en Estados Unidos.

Las preguntas que se abordan en esta sección son las siguientes:

**Pregunta 1: ¿Cuáles son los antibióticos de elección para el tratamiento de la cistitis no complicada causada por BLEE-E?**

Recomendación: Nitrofurantoína y el trimetoprima sulfametoxazol son las opciones de elección.

Justificación: opciones seguras y eficaces. La amoxicilina/ácido clavulánico, los aminoglucósidos en dosis única y la fosfomicina oral son alternativas.

**Pregunta 2: ¿Cuáles son los antibióticos de elección para el tratamiento de la pielonefritis y las infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc) causadas por BLEE-E?**

Recomendación: Ertapenem, meropenem, imipenem-cilastatina, ciprofloxacino, levofloxacino o trimetoprima sulfametoxazol son opciones de elección.

Justificación: tratamiento de primera línea en base a la experiencia clínica y a su capacidad para alcanzar concentraciones elevadas en orina. Se aconseja limitar el uso de los carbapenémicos en estas situaciones ya que preservará su actividad para futuras infecciones resistentes.

**Pregunta 3: ¿Cuáles son los antibióticos de elección para el tratamiento de infecciones fuera del tracto urinario causadas por BLEE-E?**

Recomendación: de elección un carbapenem.

Justificación: basándose principalmente en datos de un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico (1). En este ensayo, la mortalidad a los 30 días se redujo para los pacientes con bacteriemia por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE tratados con meropenem en comparación con piperacilina-tazobactam. No se dispone de datos de ensayos clínicos comparables para infecciones de otro tipo. Sin embargo, el grupo de expertos recomienda extrapolar la evidencia en el tratamiento de las bacteriemias por BLEE-E a otros sitios comunes de infección como las infecciones intraabdominales, infecciones de partes blandas y neumonía.

**Pregunta 4: ¿Tiene alguna función la piperacilina-tazobactam en el tratamiento de infecciones causadas por BLEE-E cuando se demuestra la susceptibilidad in vitro a piperacilina-tazobactam?**

Recomendación: debe evitarse piperacilina-tazobactam, incluso si se demuestra su susceptibilidad in vitro.

Justificación: piperacilina-tazobactam demuestra actividad *in vitro* contra varias BLEE-E. Sin embargo, un ensayo

controlado y aleatorizado de bacteriemias por BLEE-E mostró peores resultados con piperacilina-tazobactam en comparación con el tratamiento con carbapenems (1). La eficacia de piperacilina-tazobactam en el tratamiento de infecciones invasivas por BLEE-E puede verse disminuida por la posibilidad de que los microorganismos tengan una mayor expresión de la enzima BLEE o por la presencia de múltiples  $\beta$ -lactamasas (2). Además, las pruebas de CMI de piperacilina-tazobactam pueden ser inexactas y/o poco reproducibles cuando las enzimas BLEE están presentes.

**Pregunta 5. ¿Tiene algún papel la cefepima en el tratamiento de infecciones causadas por BLEE-E cuando se demuestra su susceptibilidad in vitro?**

Recomendación: se debe evitar la cefepima.

Justificación: la prueba de CMI de cefepima puede ser inexacta y/o poco reproducible cuando las enzimas BLEE están presentes.

**Pregunta 6: ¿Cuáles son los antibióticos de elección en el tratamiento de infecciones causadas por *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* o *P. mirabilis* no susceptibles a ceftriaxona si la prueba fenotípica confirmatoria de BLEE es negativa?**

Recomendación: la selección del tratamiento antibiótico puede basarse en los resultados del antibiograma.

**Pregunta 7: ¿Cuál es el antibiótico de elección para el tratamiento de bacteriemias causadas por *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* o *P. mirabilis* no susceptibles a ceftriaxona, si no se detecta el gen *bla<sub>CTX-M</sub>* usando una plataforma molecular?**

Recomendación: se prefiere el tratamiento con carbapenems.

Justificación: la ausencia de genes *bla<sub>CTX-M</sub>* en *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *P. mirabilis* que no son susceptibles a ceftriaxona (es decir, ceftriaxona CMI > 2  $\mu$ g/ml) no excluye la presencia de otros genes BLEE (p. ej., *bla<sub>SHV</sub>*, *bla<sub>TEM</sub>*).

**Enterobacterias resistentes a los carbapenems (ERC)**

El CDC define las ERC como miembros de la orden enterobacteriales que son resistentes a al menos un antibiótico carbapenem o que producen una enzima carbapenemasa. Las carbapenemasas más comunes en los Estados Unidos son *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas (KPC). Otras carbapenemasas notables que se han identificado incluyen metalo- $\beta$ -lactamasas de Nueva Delhi (NMD), metalo- $\beta$ -lactamasas codificadas por integrones de Verona (VIM), metalo- $\beta$ -lactamasas que hidrolizan imipenem (IMP) y carbapenemasas oxacilinasas (por ejemplo, OXA-48). El conocimiento de si un aislamiento de ERC produce carbapenemasas y, si lo es, la carbapenemasa específica producida es importante para orientar las decisiones de tratamiento.

Las preguntas que se abordan en esta sección son las siguientes:

**Pregunta 1: ¿Cuáles son los antibióticos de elección para el tratamiento de la cistitis no complicada causada por ERC?**

Recomendación: ciprofloxacino, levofloxacino, trimetoprima sulfametoxazol, nitrofurantoína o una dosis única de un aminoglucósido. El meropenem en infusión estándar es una

opción de tratamiento para la cistitis causada por ERC resistente al ertapenem pero susceptible al meropenem.

Justificación: no se dispone de datos de ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los antibióticos de elección para la cistitis por ERC. El meropenem es un agente de primera línea contra la cistitis por ERC para las cepas que siguen siendo susceptibles a meropenem, ya que la mayoría de estas cepas no producen carbapenemasas.

Si ninguno de los agentes de elección es activos, ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam y cefiderocol son opciones alternativas.

**Pregunta 2: ¿Cuáles son los antibióticos de primera línea para el tratamiento de la pielonefritis y las infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc) causadas por ERC?**

Recomendación: ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam y cefiderocol son las opciones de tratamiento. El meropenem en perfusión extendida es una opción de tratamiento para la pielonefritis y las ITUc causadas por ERC resistente al ertapenem pero susceptible al meropenem, cuando los resultados de la prueba de carbapenemasa son negativos.

Justificación: ensayos controlados aleatorizados muestran la no inferioridad de estos antibióticos como opciones de tratamiento.

**Pregunta 3: ¿Cuáles son los antibióticos de elección para el tratamiento de infecciones fuera del tracto urinario causadas por ERC resistente a ertapenem pero susceptible a meropenem, cuando los resultados de la prueba de**

**carbapenemasa no están disponibles o son negativos?**

Recomendación: meropenem en perfusión extendida.

Justificación: la mayoría de estos aislamientos no producen carbapenemasas. Se debe evitar el meropenem si la prueba de carbapenemasa es positiva. Ceftazidime-avibactam es un tratamiento alternativo.

**Pregunta 4: ¿Cuáles son los antibióticos de primera línea para el tratamiento de infecciones fuera del tracto urinario causadas por ERC resistente tanto al ertapenem como al meropenem, cuando los resultados de las pruebas de carbapenemasa no están disponibles o son negativos?**

Recomendación: ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatin-relebactam.

Justificación: se asocian con mejores resultados clínicos y menor toxicidad en comparación con otros regímenes comúnmente utilizados para tratar estas infecciones, que generalmente se basan en polimixinas.

Los estudios de eficacia comparativa entre los antibióticos de elección son limitados.

El cefiderocol es una opción de tratamiento alternativa.

En pacientes con infecciones intraabdominales, la tigeciclina es una opción de monoterapia aceptable.

**Pregunta 5: ¿Cuáles son los antibióticos de elección para el tratamiento de infecciones fuera del tracto urinario causadas por ERC si hay producción de carbapenemasa?**

Recomendación: ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatin-relebactam son las opciones de tratamiento para estas infecciones por ERC productoras de KPC. La ceftazidima-avibactam en combinación con aztreonam o cefiderocol como monoterapia son las opciones de tratamiento para infecciones por ERC que producen metalo- $\beta$ -lactamasas. La ceftazidima-avibactam es el tratamiento preferido para las infecciones por ERC productoras del tipo OXA-48.

Justificación: estudios de eficacia comparativa entre estos antibióticos son limitados.

#### **Pregunta 6: ¿Cuál es el papel de las polimixinas para el tratamiento de infecciones causadas por ERC?**

Recomendación: se deben evitar la polimixina B y la colistina.

Justificación: datos de ensayos observacionales y controlados aleatorizados indican un aumento de la mortalidad y de nefrotoxicidad.

#### **Pregunta 7: ¿Cuál es el papel de la terapia de combinación de antibióticos para el tratamiento de infecciones causadas por ERC?**

Recomendación: no se recomienda de manera rutinaria.

Justificación: los datos no indican que la terapia de combinación continuada, una vez que el agente  $\beta$  lactámico haya demostrado actividad *in vitro* ofrezca beneficio.

#### **Pseudomona aeruginosa con resistencias difíciles de tratar (P. aeruginosa RDT)**

En este documento, la P. aeruginosa RDT se define como *aquella* que no es

sensible a todos los siguientes: piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, ciprofloxacino y levofloxacino.

Las preguntas que se abordan en esta sección son las siguientes:

#### **Pregunta 1: ¿Cuáles son los antibióticos de elección para el tratamiento de la cistitis no complicada causada por P. aeruginosa RDT?**

Recomendación: ceftolozano-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, cefiderocol o una dosis única de un aminoglucósido.

Justificación: los datos son insuficientes para recomendar a uno de los antimicrobianos sobre los demás, y los ensayos disponibles generalmente no incluyen pacientes infectados por patógenos con fenotipos RDT.

#### **Pregunta 2: ¿Cuáles son los antibióticos de primera línea para el tratamiento de la pielonefritis y las infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc) causadas por P. aeruginosa RDT?**

Recomendación: ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam y cefiderocol.

Justificación: basado en ensayos controlados aleatorizados que muestran la no inferioridad de estos antimicrobianos frente a los comparadores habituales.

#### **Pregunta 3: ¿Cuáles son los antibióticos de elección para el tratamiento de infecciones fuera del tracto urinario causadas por P. aeruginosa RDT?**

Recomendación: ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam e imipenem-cilastatin-relebactam en monoterapia.

Justificación: según la actividad *in vitro* conocida, estudios observacionales y datos de ensayos clínicos. La mayoría de estos estudios observacionales y ensayos clínicos no incluyen pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* RDT. No se dispone de estudios que comparen la eficacia de estos tres antimicrobianos.

El cefiderocol es una opción alternativa para estas infecciones.

**Pregunta 4: ¿Cuál es el papel de la terapia combinada de antibióticos para el tratamiento de infecciones causadas por *P. aeruginosa* RDT?**

Recomendación: la terapia combinada no se recomienda de forma rutinaria si se ha confirmado la susceptibilidad *in vitro* a un antibiótico de primera línea.

**Comentario**

El Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) estimó en 2019 que las infecciones causadas por bacterias resistentes eran responsables de aproximadamente 33.000 muertes/año en Europa (3).

Este documento nos permite estar actualizados y resolver dilemas en nuestro manejo diario de estas infecciones causadas por BLEE-E, ERC y *Pseudomona*-RDT dado que la mayoría de nuestros pacientes críticos son susceptibles a padecerlas y por la alta mortalidad asociada en el caso de retraso en el inicio del tratamiento adecuado (3, 4, 5).

Dado que en España no contamos con guías clínicas recientes para el

tratamiento de infecciones causadas por los gérmenes multiresistentes anteriormente mencionados es importante conocer este documento que puede orientarnos. Sin embargo, hemos de considerar que debido a las diferencias significativas en la epidemiología molecular de la resistencia y la disponibilidad de antimicrobianos específicos a nivel mundial, el artículo se centra en el tratamiento de las infecciones causadas por estos gérmenes en Estados Unidos, por ello siempre debemos desarrollar nuestros propios protocolos a nivel local en nuestro hospital. Es importante adaptar estas recomendaciones a nuestra epidemiología dado que nuestro perfil de resistencias podría ser diferente (6).

En la actualidad, en España las BLEE más frecuentes son las de tipo CTX-M como en la mayoría de los países, sin embargo, la carbapenemasa más frecuente es la OXA-48, seguida de las metalo-B-lactamasas (MBL) y KPC (4). Las carbapenemasas más comunes en los Estados Unidos son *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas (KPC). Como vemos la distribución de los tipos de carbapenemasas cambia en función del país.

Una limitación de este documento es que no incluye opciones de tratamiento empírico para estas infecciones que es donde tenemos más dificultades para seleccionar la opción adecuada (3, 6). Respecto a sus aportaciones a tener en cuenta, no recomiendan el uso rutinario de tratamiento combinado cuando ya hacemos terapia dirigida, nos permite un uso racional de los nuevos antibióticos en los que tenemos menos experiencia y mencionan el uso de perfusiones extendidas de carbapenémicos para tratar determinados casos de infecciones por estos gérmenes multiresistentes aprovechando la optimización farmacocinética con buenos resultados.

Por último, encontramos que hay muy pocos ensayos clínicos aleatorizados comparativos de buena calidad para respaldar los regímenes de tratamiento (3, 4, 6, 7, 8), sería necesaria más investigación sobre todo en el entorno del enfermo crítico. Deberíamos considerar la creación de equipos multidisciplinares en el que participen expertos en enfermedades infecciosas y microbiólogos debido a la complejidad del manejo.

## Conclusión

El campo de la resistencia a los antimicrobianos es dinámico y evoluciona rápidamente, y el tratamiento de estas infecciones seguirá siendo un desafío para los médicos. Este documento de orientación presentado por la IDSA representa una actualización que ayudará al clínico en la toma de decisiones y al buen uso de nuevos antibióticos.

Recomendamos desarrollar nuestros propios protocolos de tratamiento de acuerdo a la epidemiología local y teniendo en cuenta los patrones de resistencias de nuestra UCI.

## Referencias

1. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for patients with E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 320(10): 984-94. ([PubMed](#))
2. Tamma PD, Rodriguez-Bano J. The Use of Noncarbapenem beta-Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum beta-Lactamase Infections. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(7): 972-80. (**¡Error! Referencia de hipervínculo no válida.**)
3. Norgaard SM, Jensen CS, Aalestrup J, Vandenbroucke-Grauls CM, De Boer MG, Pedersen AB. Choice of therapeutic interventions and outcomes for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-

negative pathogens. A systematic review. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2019; 8:170. (**¡Error! Referencia de hipervínculo no válida.**)

4. Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Goycochea-Valdivia WA, Soler-Palacín P, Saavedra-Lozano J, Rodrigo C, et al. Documento de posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría-Sociedad Española de Infectología Pediátrica (AEP-SEIP) sobre el tratamiento de las infecciones por bacterias multirresistentes. *An Pediatr*. 2019; 91(5):351.e1-351.e13. ([HTML](#))
5. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, Cueto M de, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): A retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(7): 726-34. ([PubMed](#))
6. Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, McNulty CA, Enoch DA, Otter JA, et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73 (Suppl 3): iii2–iii78. ([PubMed](#))
7. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16 (6): 661-73. ([PubMed](#))
8. Izadpanah M, Khalili H. Antibiotic regimens for treatment of infections due to multidrug-resistant gram-negative pathogens: an evidence-based literature review. *J Res Pharm Pract*. 2015; 4(3):105–14. ([PMC](#))





**Correspondencia al autor**

*María Garvía López*

[marietagarvi@hotmail.com](mailto:marietagarvi@hotmail.com)

*Facultativo Especialista de Área.*

*Servicio de Anestesiología, Reanimación y  
Terapéutica del Dolor.*

*Complejo Hospitalario Universitario de  
Albacete.*

---

Aceptado para el blog en julio de  
2021