

Uso de la terapia combinada en infecciones causadas por enterobacterias resistente a carbapenémicos desde un enfoque microbiológico: revisión sistemática

Combined therapy use in infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae since a Microbiological approach: A systematic review

Nalleth D. Bolaño Ardila MSc¹

Introducción: las carbapenemasas representan actualmente una amenaza para la salud humana en todo el mundo y constituirán uno de los problemas más difíciles de tratar en los próximos años. **Objetivo:** describir del uso de la terapia combinada con carbapenémicos en las infecciones por enterobacterias resistente a carbapenémicos desde un enfoque microbiológico. **Materiales y Métodos:** se realizó una revisión sistemática en PubMed sobre estudios en humanos y modelos de infección muridos, publicados entre 2010 y 2016 en inglés. Los estudios debían reportar los resultados de mortalidad asociada según el esquema de monoterapia y terapia combinada con carbapenémicos. La búsqueda para la selección de los estudios se basó en las palabras clave: «Carbapenem Resistance AND carbapenems», «treatment and outcomes carbapenems enterobacteriaceae», «Klebsiella pneumoniae», «carbapenemase», «Klebsiella pneumoniae AND combination therapy». **Resultados:** se seleccionaron cinco estudios que incluyeron en total 1.313 pacientes con infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos y que proporcionaban información sobre el uso de la terapia combinada con carbapenémicos frente a la monoterapia en términos de las tasas de mortalidad asociada. **Conclusiones:** actualmente no se dispone de estudios clínicos controlados publicados en el tema, por lo que la elección del tratamiento antibiótico frente a las in-

¹ Microbióloga, especialista en Microbiología Clínica, MSc en Microbiología Clínica. Docente asociado, Universidad Popular del Cesar. Valledupar, Cesar. Correo electrónico: nayeth.boar@hotmail.com

Conflicto de intereses: la autora declara que no tiene conflicto de intereses
Medicina & Laboratorio 2016; 22: 165-180

Módulo 7 (Microbiología), número 29. Editora Médica Colombiana S.A. 2016®

Recibido el 02 de febrero de 2016; aceptado el 02 de mayo de 2016

fecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos aún es controvertida. La evidencia clínica emergente sugiere que el uso de la terapia combinada resulta beneficioso para este tipo de infecciones. Hoy en día los clínicos optan por reutilizar viejos antibióticos como las polimixinas, a pesar de la resistencia codificada por el gen *mcr-1* adquirida por plásmidos.

Palabras clave: terapia combinada, carbapenémicos, concentración inhibitoria mínima, Enterobacteriaceae.

Introduction: Carbapenemases currently represent a threat to human health worldwide and going to constitute one of the most difficult problems to resolve in the coming years. **Objective:** To describe the use of combined therapy with carbapenems in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections since a microbiological approach. **Materials and methods:** A systematic literature review was conducted on PubMed database about humans and murine infection models studies, published between 2010 and 2016, in English language. Studies had to report clearly the primary outcome of mortality assessed according the monotherapy scheme and combined therapy with carbapenems. Search strategies for the selection of studies were based on the key words: «Carbapenem Resistance AND carbapenems», «treatment and outcomes carbapenems Enterobacteriaceae», «Klebsiella pneumoniae», «carbapenemase», «Klebsiella pneumoniae AND combination therapy». **Results:** Five studies involving 1,313 patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and that provide the information about the use of combined therapy versus monotherapy in terms of mortality rates were selected. **Conclusions:** Until my knowledge to date, they have not published controlled clinical trials around this issue, so the choice of antibiotic treatment against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections is still controversial. Emerging clinical evidence suggests that the use of combined therapy is beneficial for these kinds of infections. Currently clinicians opt to reusing old antibiotics like polymyxins in spite of acquired resistance by plasmids, encoded by the *mcr-1* gene.

Key words: Combined modality therapy, carbapenems, minimum inhibitory concentration, Enterobacteriaceae.

Bolaño-Ardila ND. Uso de la terapia combinada en infecciones causadas por enterobacterias resistente a carbapenémicos desde un enfoque microbiológico: revisión sistemática. *Medicina & Laboratorio* 2016; 22: 165-180.

Las enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE; carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) se han convertido en un reto clínico y microbiológico desde hace por lo menos una década, a pesar de que su primer aislamiento se obtuvo en Carolina del Norte en 1996 [1]. Esto ha representado un dramático cambio en el contexto epidemiológico mundial debido a la diseminación en múltiples países endémicos como Colombia [2, 3], Argentina [4, 5], Cuba [6], México

[7], Uruguay [8], Brasil [9], Puerto Rico [10] y otros como China [11], Israel [12], Grecia [13, 14], Francia [15] y España [16].

La rápida diseminación de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) se atribuye principalmente a la expansión de los clones dominantes con el tipo de secuencia 258 (ST258) [17, 18] y 11 (ST11) [19, 20] que poseen genes de resistencia a los carbapenémicos, normalmente en elementos genéticos móviles como el transposón conocido como Tn4401, lo que facilita la transferencia entre plásmidos y a través de distintas especies bacterianas [18, 21].

La importancia de la producción de la enzima KPC, en términos prácticos, radica en la reducción de las alternativas terapéuticas para los pacientes afectados, que aumenta el riesgo de mortalidad atribuida a la infección por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, como lo demostraron Patel y colaboradores (2008) [22], donde los pacientes infectados con cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos tenían tres veces más riesgo de morir respecto a los que estaban infectados por una cepa no resistente. De allí, que de manera global la tasa de mortalidad asociada a estas cepas resistentes a carbapenémicos se encuentra entre el 17% y el 70% [23-28].

Por lo anterior, el laboratorio de microbiología debe estar atento al reconocimiento de la presencia de bacterias con estos mecanismos enzimáticos de resistencia. Los principales indicadores de una probable resistencia a carbapenémicos son: a) detección de resistencia a carbapenémicos por cualquier método estandarizado reportado, b) sensibilidad a carbapenémicos con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) elevadas y c) sensibilidad intermedia o resistencia al ertapenem. En este artículo se presentan los hallazgos de una revisión sistemática sobre el uso de la terapia combinada con carbapenémicos u otras opciones terapéuticas para las infecciones graves por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, luego de un resumen sobre los tipos de carbapenemasas, la utilidad de la medición de la concentración mínima inhibitoria y los tratamientos disponibles para las infecciones por enterobacterias.

Tipos de carbapenemasas

Existen diferentes tipos de enzimas carbapenemasas, cada una confiriendo un espectro de resistencia diferente y con un rango de distribución variable y número de variantes que va desde cualquier enterobacteria, con predilección por *Klebsiella pneumoniae*, hasta las no enterobacterias [29]. En la [tabla 1](#) se describen las principales carbapenemasas encontradas, su clasificación, las variantes más representativas y los sustratos a hidrolizar.

Tabla 1. Clasificación de carbapenemasas

Clase	Enzima/variantes	Halladas en	Sustrato a hidrolizar	Efecto sobre inhibidores de betalactamasas	Referencia
A (Serina)*	Cromosomales: IMI-1 NMC-A SME SHV-38 SFC-1 Plasmídicas: KPC (1-22) GES IMI-2	<i>Enterobacteriaceae</i> y no fermentadores	Todos los betalactámicos ⁺	Variable**	[29]
B (Zinc)	NDM (1-15) IMP VIM	<i>Enterobacteriaceae</i> y no fermentadores	Todos los betalactámicos, excepto el aztreonam	No	[29, 30]
D	OXA (12 subgrupos)	<i>Enterobacteriaceae</i> , no fermentadores y <i>Acinetobacter baumannii</i>	Penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación débil, carbapenémicos	No/variable	[29]

* Frecuencia mundial

** Algunas enzimas de KPC-2 pueden hidrolizar el ácido clavulánico, el tazobactam y el sulbactam

+ Penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación, aztreonam, carbapenémicos

El valor de la concentración inhibitoria mínima

Los puntos de corte actuales del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI; del inglés, *Clinical & Laboratory Standards Institute*) para los carbapenémicos están basados en datos clínicos limitados, lo que plantea la necesidad de recurrir a opciones de infusión prolongada para asegurar el mejor beneficio terapéutico para las infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos. De manera que un paciente infectado con una enterobacteria cuya concentración inhibitoria mínima (CIM) del meropenem es de 2 µg/mL (categoría de intermedio para el CLSI) o 4 µg/mL (categoría de resistente para el CLSI) podría ser elegible para recibir una combinación de antimicrobianos que incluya un carbapenémico. Es importante tener en cuenta que diferentes autores referencian que los carbapenémicos pueden llegar a cumplir las metas de erradicación hasta con una concentración inhibitoria mínima mayor o igual que 16 µg/mL; sin embargo, la mortalidad puede llegar a ser mayor con una concentración inhibitoria mínima mayor o igual que 8 µg/mL [31-34]. De esta manera, una concentración inhibitoria mínima mayor o igual que 8 µg/mL (tarjeta Phoenix) requiere del análisis del contexto clínico del paciente en conjunto con el perfil de sensibilidad disponible para otras opciones terapéuticas.

Tratamiento: monoterapia frente a terapia combinada

El tratamiento de cada paciente con cultivo positivo para una enterobacteria resistente a carbapenémicos debe ser individualizado, valorando la sensibilidad de la bacteria a los otros antimicrobianos, el lugar de la infección y la gravedad del paciente; principales razonamientos a considerar ya que el tratamiento óptimo aún no ha sido definido, lo que limita las opciones. Actualmente se administran como alternativas terapéuticas aquellos agentes a los que estas bacterias han demostrado susceptibilidad como los aminoglucósidos, las polimixinas (B, E), la tigeciclina, la fosfomicina y las fluoroquinolonas en combinaciones con los carbapenémicos [35]. Sin embargo, no se puede olvidar que existen contra versiones de combinar dos antimicrobianos activos debido al riesgo de que dicha combinación pudiera producir un efecto antagonista o resultar en una toxicidad innecesaria [36].

Colistina

La susceptibilidad *in vitro* a la colistina de los aislados de enterobacterias positivas para carbapenemasas oscilan entre 80% y 100% en todo el mundo [37-39]. Este antimicrobiano es a menudo el único agente que logra los niveles séricos superiores a las concentraciones inhibitorias mínimas [40, 41]. Sin embargo, se ha observado que las resistencias tanto para la colistina (gen *mrc-1*) como para la tigeciclina están aumentando [42, 43]. En el país se reportaron por primera vez, en 2016, cuatro aislamientos (tres de *Salmonella entérica* serovar *Typhimurium* y uno de *Escherichia coli*) portadores de este gen, marcando así una pauta de atención y vigilancia de resistencia, sobre todo en presencia de la portación de carbapenemasas [44]. Su limitación más relevante es el potencial de toxicidad.

Carbapenémicos

Este grupo de fármacos hoy en día se utilizan poco o nada en las monoterapias para el tratamiento de enterobacterias resistentes a carbapenémicos; no obstante, su uso tiene en cuenta el foco de infección y está estrechamente ligado al valor de la concentración inhibitoria mínima y al efecto sinérgico con otros agentes activos *in vitro*. Entre las combinaciones que se emplean actualmente se encuentran [45]:

- En sangre: meropenem o doripenem a dosis altas en infusión prolongada más colistina o polimixina B. Considerar incluir gentamicina, fosfomicina IV o rifampicina según el perfil de susceptibilidad.
- En pulmón: meropenem o doripenem a dosis alta en infusión prolongada más colistina. Considerar incluir gentamicina, fosfomicina IV, rifampicina o tigeciclina a altas dosis según el perfil de susceptibilidad.

- Tracto gastrointestinal/biliar: meropenem o doripenem a altas dosis en infusión prolongada más tigeciclina o colistina. Considerar incluir rifampicina o fosfomicina IV según perfil susceptibilidad.
- Orina: meropenem o doripenem a alta dosis en infusión prolongada y fosfomicina. Considerar incluir según perfil de susceptibilidad rifampicina, gentamicina o tigeciclina a altas dosis.

Tigeciclina

Es una glicilciclina no recomendada para el tratamiento de bacteriemias e infecciones respiratorias debido a su perfil farmacocinético y farmacodinámico. Se conoce que su actividad *in vitro* en monoterapia está asociada a mayor mortalidad, mientras que las terapias combinadas han demostrado éxito.

Aminoglucósidos

La resistencia a aminoglucósidos está en aumento entre las enterobacterias resistentes a carbapenémicos. Son escasos los datos publicados respecto al uso de aminoglucósidos como monoterapia frente a infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas, por lo que su uso no es recomendado. En los aislados susceptibles los datos *in vitro* han demostrado una rápida actividad bactericida de la gentamicina, en cuanto a monoterapia se refiere en pacientes con infecciones urinarias, así como en algunos casos de neumonía; además, se ha encontrado que la amikacina puede ser más activa [46, 47]. No obstante, la monoterapia con un aminoglucósido está en contra de las orientaciones de tratamiento para las infecciones graves [48].

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed de estudios originales realizados en seres humanos y animales (modelos de infección murinos), publicados entre 2010 y 2016, en idioma inglés, en los que se reportaban claramente los resultados desenlace primario, definido como mortalidad evaluada según el esquema de monoterapia y terapia combinada con carbapenémicos para el tratamiento de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas.

La estrategia de búsqueda para la selección de los estudios en la base de datos PubMed fue mediante el uso de las palabras clave: «*Carbapenem Resistance AND carbapenems*», «*treatment and outcomes carbapenems enterobacteriaceae*», «*Klebsiella pneumoniae*», «*carbapenemase*», «*Klebsiella pneumoniae AND combination therapy*».

Resultados

La búsqueda en PubMed mediante las palabras clave arrojó un total de 353 publicaciones por títulos. Se excluyeron por resumen ocho que no contaban con acceso libre al texto completo, 265 que no registraban los resultados de desenlace primario y nueve por estar duplicados. Finalmente, se seleccionaron cinco publicaciones, de las cuales tres fueron estudios observacionales retrospectivos, uno observacional prospectivo y un metanálisis (véase [figura 1](#) y [tabla 2](#)), que fueron consideradas de transcendencia para describir el uso de terapia combinada con carbapenémicos frente a la monoterapia en infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos en términos de tasa de mortalidad asociada. La mayoría de estos artículos aplicaron los criterios de susceptibilidad a carbapenémicos del CLSI.

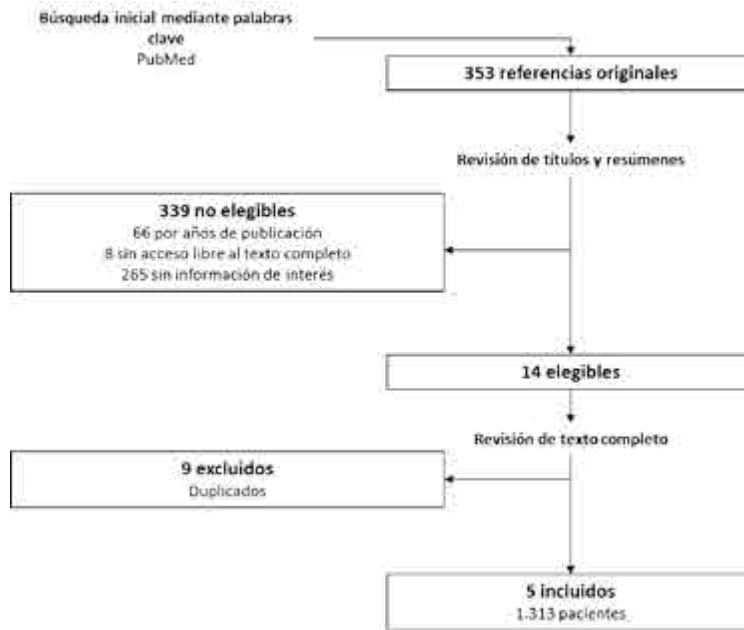


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática sobre el uso de terapia combinada con carbapenémicos frente a la monoterapia en infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos.

Discusión

Debido a la escasez de estudios aleatorios controlados publicados encontrados en esta revisión sistemática no es posible definir el tratamiento óptimo combinado frente a las infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos. Sin embargo, la evidencia clínica emergente mantiene la sugerencia de que el uso de la terapia combinada (doble y triple) incluyendo un carbapenémico con CIM mayor que 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, administrado en dosis altas y en infusión prolongada, se asocia con

Tabla 2. Estudios incluidos en la revisión bibliográfica sistemática sobre el uso de terapia combinada con carbapenémicos frente a la monoterapia en infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos

Autores (año de publicación) [ref.]	País de origen	Tipo de estudio	N.º de pacientes	Origen de la infección (n= aislamientos)	Tipo de enzimas	Patógeno causante	Mortalidad atribuible		Valor p
							Monoterapia	Terapia combinada	
Tumbarello y cols. (2012) [49]	Italia	Multi-céntrico, de cohorte, retrospectivo (2010-2011)	125	Bacteriemia (75; 60,0%) Infección del tracto respiratorio inferior (28; 22,4%) Infección de las vías urinarias (17; 13,6%) Otra (5; 4,0%)	KPC-2 KPC-3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	A los 28 días: 25/46 (54,3%) Colistina (11/22; 50,0%) Tigeciclina (10/19; 52,6%) Gentamicina (4/5; 80,0%)	A los 28 días: 27/79 (34,1%) Colistina más tigeciclina (7/23; 30,4%) Tigeciclina más gentamicina (6/12; 50,0%) Tigeciclina más colistina más meropenem (2/16; 12,5%) Otras combinaciones de dos antimicrobianos (10/21; 47,6%) Otras combinaciones de tres antimicrobianos (2/7; 28,6%)	0,002
Qureshi y cols. (2012) [50]	Estados Unidos	De cohorte, retrospectivo (2005-2009)	41 (34 con terapia definitiva)	Bacteriemia asociada a catéter (13; 31,7%) Neumonía (10; 24,4%) Infección del tracto urinario (7; 17,1%) Bacteriemia primaria (6; 14,6%) Otra (5; 12,2%)	KPC-2 KPC-3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	A los 28 días: 11/19 (57,9%) Colistina (4/7; 57,1%) Tigeciclina (4/5; 80,0%) Carbapenémicos (2/4; 50,0%) Gentamicina (0/1; 0%) Otras antimicrobianos (1/2; 50,0%)	A los 28 días: 2/15 (13,3%) Carbapenémicos con colistina (1/5; 20,0%) Carbapenémicos con tigeciclina (0/3; 0%) Tigeciclina más colistina (0/1; 0%) Otras combinaciones de dos antimicrobianos (1/5; 16,7%)	0,01

0,001

Zarko- tou y cols. (2011) [25]	Grecia	De cohorte, pro- spectivo, obser- vacional (2008- 2010)	53 (35 con terapia apropia- da)	Bacteriemia primaria (23; 43,4%) Bacteriemia aso- ciada a catéter (12; 22,6%) Infección del tracto respirato- rio (7; 13,2%) Infección del tracto urinario (6; 11,3%) Infección de los tejidos blandos (4; 7,6%) Infección del sistema nervioso central (1; 1,9%)	KPC-2	<i>Kleb- siella pneu- moniae</i>	A los 14 días: 7/15 (46,7%) Colistina (4/7; 57,1%) Tigeciclina (2/5; 40,0%) Gentamicina (0/2; 0%) Carbapenémicos (1/1; 100%)	A los 14 días: 0/20 (0%) Tigeciclina más colistina (0/9; 0%) Tigeciclina más gentamicina (0/3; 0%) Tigeciclina más colistina más carbapenémicos (0/2; 0%) Tigeciclina más carbapenémicos (0/1; 0%) Tigeciclina más colistina más gentamicina (0/1; 0%) Tigeciclina más amikacina (0/1; 0%) Colistina más gentamicina (0/2; 0%) Carbapenémicos más gentamicina (0/1; 0%)
--	--------	--	---	--	-------	--	--	---

Daikos y cols. (2014) [27]	Grecia	Obs- vacional retros- pectivo (2009- 2010)	175	Bacteriemia	KPC-2 (127; 2,0%) KPC-2/ VIM-1 (36; 7,6%) VIM-1 (42; 0,5%)	<i>Kleb- siella pneu- moniae</i>	A los 28 días: 32/72 (44,4%) Tigeciclina (11/27; 40,7%) Colistina (12/22; 54,5%) Aminoglucósidos (2/9; 22,2%) Carbapenémicos (7/12; 58,3%) Otros antimicrobianos (0/2; 0%)	A los 28 días: 28/103 (27,2%) Carbapenémicos más tigeciclina más aminoglucósido/ colistina (0/11; 0%) Carbapenémicos más tigeciclina (2/4; 50,0%) Carbapenémicos más aminoglucósido (1/9; 11,1%) Carbapenémicos más colistina (3/7; 42,9%) Tigeciclina más aminoglucósido más colistina (3/11; 27,3%) Tigeciclina más aminoglucósido (9/20; 45,0%) Tigeciclina más colistina (5/21; 23,8%) Aminoglucósido más colistina (5/17; 29,4%) Otras combinaciones de antimicrobianos (0/3; 0%) Carbapenémico con CIM ≤ 8 µg/mL más agente activo <i>in vitro</i> (6/31; 19,4%) Carbapenémico con CIM > 8 µg/mL más agente activo <i>in vitro</i> (11/31; 35,5%) Carbapenémico con CIM ≤ 8 µg/mL más agente inactivo <i>in vitro</i> (7/12; 58,3%) Carbapenémico con CIM > 8 µg/mL más agente inactivo <i>in vitro</i> (2/6; 33,3%)	0,018 (Razón de tasas mor- talidad por monoterapia frente a terapia com- binada: 2,08; intervalo de confianza del 95%: 1,23- 3,51; p= 0,006)
-------------------------------------	--------	---	-----	-------------	---	--	---	---	--

Tzou- velekis y cols. (2014) [51]	Grecia	Metaná- lisis (20 es- tudios)	889 (414 con infor- mación comple- ta)	Bacteremia primaria Neumonía Infección del tracto uri- nario Bacteriemia asociada a catéter Infección intraabdo- minal Infecciones del sitio qui- rúrgico	KPC OXA VIM	<i>Kleb- siella pneu- moniae</i>	Consolidado ¹ : 38,7% Carbapenémicos (40,1%) Tigeciclina (41,1%) Colistina (42,8%)	Consolidado ¹ : 27,4% Aminoglicósidos más carbapenémicos (11,1%)	<0,001
---	--------	--	--	---	-------------------	--	---	--	--------

¹El tiempo de evaluación de la mortalidad atribuible osciló entre 14 y 30 días en la mayoría de los estudios incluidos

un aumento de la supervivencia en pacientes con infecciones graves por enterobacterias resistentes a carbapenémicos [32, 45].

Tal como lo demostraron Daikos y colaboradores (2014) [27] en los pacientes que recibieron un tratamiento combinado con un carbapenémico más un agente antimicrobiano activo *in vitro* la tasa de mortalidad aumentó de un 19,3% cuando la CIM del carbapenémico era menor o igual que 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a 35,5% cuando la CIM era mayor que 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Además, estos autores demostraron que la terapia combinada incluyendo un carbapenémico podría reducir su efecto beneficioso a CIM menores o igual que 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ cuando se combinaban con fármacos inactivos *in vitro* (tasa de mortalidad del 58,3%).

A pesar de la susceptibilidad *in vitro*, los pacientes que recibieron monoterapia con colistina, polimixina B o tigeciclina reportaron una alta mortalidad (entre el 38,7% y el 58%) tal como lo encontraron Daikos y colaboradores (2014) [27] y otros autores [50] en pacientes con comorbilidades de rápida fatalidad. De esta manera, continúan los argumentos a favor de las terapias combinadas por encima de las monoterapias. Por su parte, Falagas y colaboradores (2010) [52] afirmaron que la falta de eficacia de la colistina está asociada a dosis subóptimas de este antibiótico.

Estas observaciones, junto con los hallazgos del metanálisis realizado por Tzouveleki y colaboradores [51] con base en 20 estudios clínicos sobre el tratamiento de pacientes infectados con *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas tratados con diferentes esquemas, permiten evidenciar la superioridad de la terapia combinada frente a la monoterapia, impulsada, al menos en parte, por la inclusión de un carbapenémico con potencial sinérgico con los aminoglucósidos, la colistina y la tigeciclina. Sin embargo, este efecto positivo de los carbapenémicos se reitera que es considerado dependiente del valor de la CIM (menor o igual que 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Lee y Burgess (2012) [53] en su revisión sistemática de estudios y reportes de casos que incluyen los resultados del tratamiento de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas publicados entre 2001 y 2011, detallan que las fallas terapéuticas con las terapias combinadas con carbapenémicos se presentan en menos de la mitad que las presentadas con las monoterapias (26,3% frente 60,0%; $p = 0,03$). Tumbarello y colaboradores (2012) [49] llevaron a cabo un estudio retrospectivo en tres hospitales italianos en el que encontraron que la terapia combinada, particularmente bajo un régimen de tres medicamentos, incluidos la tigeciclina y la colistina, además de un carbapenémico, fue independientemente asociada con una mejor supervivencia en los pacientes con bacteriemias causadas por *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas (tasa de mortalidad del 12,5%). En este mismo sentido diferentes autores han mostrado una actividad sinérgica de la terapia combinada en

más del 65% de los casos de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas [54-57].

En otros estudios las tasas de mortalidad atribuible a la infección por *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas varían entre 27% y 57,9% de los pacientes con monoterapia y entre 0% y 34,1% de aquellos con terapia combinada. Además, los índices más bajos de mortalidad en estos estudios se observaron entre los pacientes que recibieron terapia combinada que incluía un carbapenémico [25, 49, 50, 58, 59].

En Colombia se han documentado estudios como el de Oliveros-Navarro y colaboradores (2015) [60] en el que se incluyeron 62 pacientes con bacteriemias por enterobacterias productoras de carbapenemasas, de los cuales aquellos con tratamiento definitivo con monoterapia (n = 11) tuvieron una mortalidad a los 28 días del 72,7% mientras que en los que recibieron tratamiento con alguna combinación (n = 49) fue del 46,9%.

En contraposición al uso de la terapia combinada para el tratamiento de las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas se argumenta que podría conducir a un aumento en la presión selectiva, potenciando el desarrollo de la resistencia antimicrobiana. No obstante, es de anotar que los beneficios de la terapia combinada son mayores que los riesgos y es por ello que muchos expertos recomiendan su uso [33, 45, 61].

Conclusiones

Las carbapenemasas son una gran amenaza con retos clínicos, epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos debido a su gran capacidad de diseminación, mortalidad atribuible, dificultad de identificación por algunos laboratorios de microbiología y sus limitadas opciones terapéuticas.

Actualmente no se disponen de estudios clínicos controlados publicados que definan el esquema de tratamiento antibiótico a utilizar frente a las infecciones por las enterobacterias resistentes a carbapenémicos, por lo que continúa siendo un tema a analizar.

La mayoría de la información que se dispone hasta el momento se basa en estudios retrospectivos, observacionales y estudios de casos que describen que las carbapenemasas producidas son principalmente del tipo KPC y que en conjunto sugieren que se debe incluir un carbapenémico en los esquemas de combinación para el tratamiento de las infecciones graves por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, mientras se obtiene conocimiento de un tratamiento óptimo específico y validado científicamente.

Bibliografía

1. **Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al.** Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1151-1161.
2. **Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, et al.** First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2880-2882.
3. **Rojas LJ, Mojica MF, Blanco VM, Correa A, Montealegre MC, De La Cadena E, et al.** Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Cohar-boring KPC and VIM Carbapenemases in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1101-1102.
4. **Pasteran FG, Otaegui L, Guerriero L, Radice G, Maggiora R, Rapoport M, et al.** *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1178-1180.
5. **Gomez SA, Pasteran FG, Faccione D, Tijet N, Rapoport M, Lucero C, et al.** Clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* ST258 harbouring KPC-2 in Argentina. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1520-1524.
6. **Quinones D, Hart M, Espinosa F, Garcia S, Carmona Y, Ghosh S, et al.** Emergence of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates producing KPC-2 carbapenemase in Cuba. *New Microbes New Infect* 2014; 2: 123-126.
7. **Garza-Ramos U, Barrios H, Reyna-Flores F, Sanchez-Perez A, Tamayo-Legorreta E, Ibarra-Pacheco A, et al.** Characteristics of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* (ST258) clinical isolates from outbreaks in 2 Mexican medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79: 483-485.
8. **Marquez C, Ingold A, Echeverria N, Acevedo A, Vignoli R, Garcia-Fulgueiras V, et al.** Emergence of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Uruguay: infection control and molecular characterization. *New Microbes New Infect* 2014; 2: 58-63.
9. **Peirano G, Seki LM, Val Passos VL, Pinto MC, Guerra LR, Asensi MD.** Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 265-268.
10. **Gregory CJ, Llata E, Stine N, Gould C, Santiago LM, Vazquez GJ, et al.** Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 476-484.
11. **Li H, Zhang J, Liu Y, Zheng R, Chen H, Wang X, et al.** Molecular characteristics of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in China from 2008 to 2011: predominance of KPC-2 enzyme. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 78: 63-65.
12. **Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al.** Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 785-796.
13. **Giani T, D'Andrea MM, Pecile P, Borgianni L, Nicoletti P, Tonelli F, et al.** Emergence in Italy of *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258 producing KPC-3 Carbapenemase. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3793-3794.
14. **Zagorianou A, Sianou E, Iosifidis E, Dimou V, Protonotariou E, Miyakis S, et al.** Microbiological and molecular characteristics of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* endemic in a tertiary Greek hospital during 2004-2010. *Euro Surveill* 2012; 17.
15. **Naas T, Nordmann P, Vedel G, Poyart C.** Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4423-4424.
16. **Robustillo Rodela A, Diaz-Agero Perez C, Sanchez Sagrado T, Ruiz-Garbajosa P, Pita Lopez MJ, Monge V.** Emergence and outbreak of carbapenemase-producing KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* in Spain, September 2009 to February 2010: control measures. *Euro Surveill* 2012; 17.
17. **Giani T, Pini B, Arena F, Conte V, Bracco S, Migliavacca R, et al.** Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011. *Euro Surveill* 2013; 18.
18. **Bowers JR, Kitchel B, Driebe EM, MacCannell DR, Roe C, Lemmer D, et al.** Genomic Analysis of the Emergence and Rapid Global Dissemination of the Clonal Group 258 *Klebsiella pneumoniae* Pandemic. *PLoS One* 2015; 10: e0133727.
19. **Qi Y, Wei Z, Ji S, Du X, Shen P, Yu Y.** ST11, the dominant clone of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 307-312.
20. **Tseng IL, Liu YM, Wang SJ, Yeh HY, Hsieh CL, Lu HL, et al.** Emergence of Carbapenemase Producing *Klebsiella Pneumoniae* and Spread of KPC-2 and KPC-17 in Taiwan: A Nationwide Study from 2011 to 2013. *PLoS One* 2015; 10: e0138471.

21. **Chen L, Mathema B, Chavda KD, DeLeo FR, Bonomo RA, Kreiswirth BN.** Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends Microbiol* 2014; 22: 686-696.
22. **Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP.** Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 1099-1106.
23. **Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gomez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, et al.** Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E72-79.
24. **Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al.** Bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 1250-1256.
25. **Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al.** Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1798-1803.
26. **Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, et al.** An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 364-373.
27. **Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al.** Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2322-2328.
28. **Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ.** The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1274-1283.
29. **Jeon JH, Lee JH, Lee JJ, Park KS, Karim AM, Lee CR, et al.** Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 9654-9692.
30. **Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM.** The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol* 2011; 19: 588-595.
31. **Viale P, Giannella M, Lewis R, Trecarichi EM, Petrosillo N, Tumbarello M.** Predictors of mortality in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 1053-1063.
32. **Fattouh R, Tijet N, McGeer A, Poutanen SM, Melano RG, Patel SN.** What Is the Appropriate Meropenem MIC for Screening of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Low-Prevalence Settings? *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 1556-1559.
33. **Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL.** Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2: ofv050.
34. **Chang YY, Chuang YC, Siu LK, Wu TL, Lin JC, Lu PL, et al.** Clinical features of patients with carbapenem nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in intensive care units: a nationwide multicenter study in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2015; 48: 219-225.
35. **van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA.** Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75: 115-120.
36. **Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Nordmann P.** Therapeutic options for infections with Enterobacteriaceae producing carbapenem-hydrolyzing enzymes. *Future Microbiol* 2011; 6: 653-666.
37. **Bogdanovich T, Adams-Haduch JM, Tian GB, Nguyen MH, Kwak EJ, Muto CA, et al.** Colistin-resistant, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to the international epidemic clone ST258. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 373-376.
38. **Kaye KS, Pogue JM, Tran TB, Nation RL, Li J.** Agents of Last Resort: Polymyxin Resistance. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 391-414.
39. **Lombardi F, Gaia P, Valaperta R, Cornetta M, Tejada MR, Di Girolamo L, et al.** Emergence of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Progressive Spread and Four-Year Period of Observation in a Cardiac Surgery Division. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 871947.
40. **Arnold RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Kristie Johnson J, Morgan DJ.** Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *South Med J* 2011; 104: 40-45.
41. **Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P.** Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 306-325.

42. **Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N.** What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomicin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 415-419.
43. **Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, Tzouvelekis LS.** Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a clinical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10: 1393-1404.
44. **República de Colombia, Instituto Nacional de Salud, Dirección Redes en Salud Pública, Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia, Grupo de Microbiología.** 2016. Alerta por la primera detección de mcr-1 gen de resistencia a colistina en aislamientos de *Salmonella* entérica serovar Typhimurium y *Escherichia coli* de origen humano en Colombia. http://www.grebo.org/images/Alerta_Colombia_mcr1_salmonella_y_E_coli.pdf, accessed febrero 2016.
45. **Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P.** Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 159-177.
46. **Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Zhang JC, Maharjan S, Doumith M, et al.** Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 48-53.
47. **Castanheira M, Sader HS, Jones RN.** Antimicrobial susceptibility patterns of KPC-producing or CTX-M-producing Enterobacteriaceae. *Microb Drug Resist* 2010; 16: 61-65.
48. **Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228.
49. **Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al.** Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 943-950.
50. **Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al.** Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2108-2113.
51. **Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL.** Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 862-872.
52. **Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, et al.** Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 194-199.
53. **Lee GC, Burgess DS.** Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2012; 11: 32.
54. **Souli M, Galani I, Boukoulas S, Gourgoulis MG, Chryssoulis Z, Kanellakopoulou K, et al.** In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomicin against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* and protection of resistance development. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2395-2397.
55. **Urban C, Mariano N, Rahal JJ.** In vitro double and triple bactericidal activities of doripenem, polymyxin B, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2732-2734.
56. **Elemam A, Rahimian J, Doymaz M.** In vitro evaluation of antibiotic synergy for polymyxin B-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3558-3562.
57. **Tangden T, Hickman RA, Forsberg P, Lagerback P, Giske CG, Cars O.** Evaluation of double- and triple-antibiotic combinations for VIM- and NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* by in vitro time-kill experiments. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1757-1762.
58. **Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, Kosmidis C, Vryonis E, Skoutelis A, et al.** Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1868-1873.
59. **Akova M, Daikos GL, Tzouvelekis L, Carmeli Y.** Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 439-448.
60. **Oliveros-Navarro A, Uribe N, Sierra P, Jaimés F, González JM.** Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems. Un estudio transversal. *Infectio* 2015; 19: 60-66.
61. **Lynch JP, 3rd, Clark NM, Zhanel GG.** Evolution of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae (focus on extended spectrum beta-lactamases and carbapenemases). *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 199-210.

Creemos en los sueños de todos los colombianos
que llevan en la **sangre** confianza

VIGILADO
PRESENTACIÓN NACIONAL DE SAUD
VIGILADO



Sede Principal Poblado: Carrera 43C No. 5-33

Toma de Muestras: Centro Comercial Sandiego, Torre Norte, Piso 10, No. 1034

Teléfono: 4444 200 - www.lch.co - Medellín