

TRATAMIENTO DE PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES

¿Es posible la monoterapia en el
tratamiento de la infección por
Pseudomonas?

Objetivo del tratamiento combinado

Mejorar el pronóstico de las infecciones producidas por cepas sensibles a uno o más antibióticos

RAZONES PARA EL TRATAMIENTO COMBINADO EN INFECCIONES POR *Pseudomonas aeruginosa*

- **Generalmente empírico**
- **Pacientes graves (neutropénicos)**
- **Potencial sinergia**
- **Reducir emergencia de resistencias**
- ***Pseudomonas* multirresistente**

VENTAJAS E INCONVENIENTES DEL TRATAMIENTO COMBINADO

- Efecto aditivo o sinérgico (in vitro)
- Mayor cobertura bacterias multirresistentes
- Prevenir emergencia de resistencias
- Toxicidad
- Coste
- Potenciales interacciones



Sinergia: definición

“A significantly greater activity provided by two agents combined than that provided by the sum of each agent alone”

Rahal JJ. Clin Infect Dis 2006

Nuevos objetivos del tratamiento combinado

El concepto de sinergia no es tan importante
Cualquier actividad de una combinación es preferible a la inactividad de cada fármaco de forma aislada

Efecto “aceptable”:

- Actividad aditiva o subaditiva de la combinación
- Incremento de la actividad de un agente activo por otro inactivo (prevención de resistencias)

Estudios monoterapia vs tratamiento combinado en infección por *Pseudomonas*

PROBLEMAS METODOLÓGICOS

- Falta de randomización
- Tamaño muestral
- Objetivos clínicos no bien definidos
- Monoterapia con aminoglucósidos
- Poblaciones heterogéneas
- Mortalidad “por” o “con” *P. aeruginosa*

EVIDENCIAS PARA TRATAMIENTO COMBINADO EN INFECCIONES POR *Pseudomonas aeruginosa*

- **Reduce mortalidad en bacteriemia (410 episodios)**
 - 27% tratamiento combinado
 - 47% monoterapia
- **Problemas metodológicos**
 - No aleatorización
 - Sesgo de selección
 - Monoterapia con aminoglucósidos (70-80% mortalidad en bacteriemia)

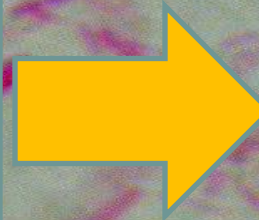
EVIDENCIAS PARA TRATAMIENTO COMBINADO EN INFECCIONES POR *Pseudomonas aeruginosa*

- Estudio de una cohorte histórica
- 115 episodios de infección (Neutropenia febril) por *P. aeruginosa*
- Monoterapia vs tratamiento combinado
- Adecuado o no según antibiograma
- Tratamiento empírico/definitivo

EVIDENCIAS PARA TRATAMIENTO COMBINADO EN INFECCIONES POR *Pseudomonas aeruginosa*

MONOTERAPIA:

Piperacilina ± tazobactam
Ceftazidima
Imipenem
Cefepima
Ciprofloxacino



MONOTERAPIA
+
AMINOGLUCÓSIDO

EVIDENCIAS PARA TRATAMIENTO COMBINADO EN INFECCIONES POR *Pseudomonas aeruginosa*

- Resultados:
 - Mortalidad a 30 días superior en monoterapia empírica (adecuada) en bacteriemia
 - No diferencias de mortalidad en el tratamiento definitivo

EVIDENCIAS PARA TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA EN INFECCIONES POR *Pseudomonas aeruginosa*

- Revisión sistemática de estudios controlados
- Bacteriemia por gram-negativos
- Beta-lactámico vs Beta-lactámico más aminoglucosido
- 64 estudios
- 7.586 pacientes

Paul M, et al. BMJ 2004

EVIDENCIAS PARA TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA EN INFECCIONES POR *Pseudomonas aeruginosa*

- No diferencias en la mortalidad
- Monoterapia tiende a proteger frente a fallo:
 - Clínico (RR 0.87; IC95% 0.78-0.97)
 - Microbiológico (RR 0.86; IC95% 0.72-1.02)
- Sin diferencias en análisis de subgrupos:
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - Gram-negativos/gram-positivos
- No reducción de superinfecciones
- Mayor toxicidad renal de tratamiento combinado

Paul M, et al. BMJ 2004

EVIDENCIAS PARA TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA EN INFECCIONES POR *Pseudomonas aeruginosa*

Chatzinikolaou I, et al. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: Retrospective analysis of 245 episodes. Arch Intern Med 2000.

Kuikka A, et al. Factors associated with improved outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a Finnish university hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998.

Leibovici L, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. Antimicrob Agents Chemother 1997.

Siegman-Igra Y, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: an analysis of 123 episodes, with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. Int J Infect Dis 1998.

TRATAMIENTO
COMBINADO

NO SUPERIOR

MONOTERAPIA*

*Cefalosporina de 3ª generación con actividad in vitro y, en algunos casos un aminoglucósido sólo.

EVIDENCIAS PARA TRATAMIENTO EN MONOTERAPIA EN INFECCIONES POR *Pseudomonas aeruginosa*

Outcomes of Bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa* with Reduced Susceptibility to Piperacillin-Tazobactam: Implications on the Appropriateness of the Resistance Breakpoint

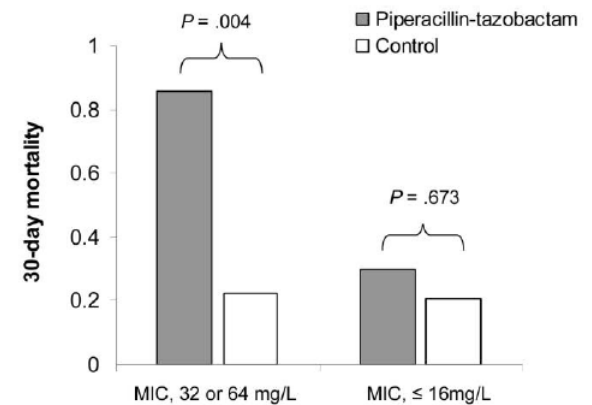
CID 2008;46 (15 March)

Vincent H. Tam,^{1,2} Eric A. Gamez,¹ Jaye S. Weston,² Laura N. Gerard,^{1,2} Mark T. LaRocco,² Juan Pablo Caeiro,² Layne O. Gentry,² and Kevin W. Garey^{1,2}

¹University of Houston College of Pharmacy and ²St Luke's Episcopal Hospital, Houston, Texas

Table 2. Logistic regression analysis for 30-day mortality due to *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia (isolates with MICs of 32 or 64 mg/L).

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age	1.029 (0.986–1.073)	.185	...	
Comorbidity				
CNS condition	0.909 (0.074–11.194)	.941	...	
Cardiovascular condition	0.882 (0.171–4.565)	.881	...	
Hepatic condition	1.267 (0.181–8.869)	.812	...	
Renal condition	1.400 (0.339–5.790)	.642	...	
Diabetes	0.481 (0.101–2.288)	.358	...	
APACHE II score	1.151 (1.007–1.315)	.039	...	
APACHE II score >15	6.333 (1.201–33.385)	.030	29.384 (1.375–627.868)	.030
Length of stay before first positive culture result	1.017 (0.995–1.040)	.137	1.041 (1.000–1.083)	.049
Empirical treatment with piperacillin-tazobactam	21.000 (2.099–210.136)	.010	220.506 (3.826–12707.442)	.009
Receipt of >1 active agent	0.900 (0.139–5.811)	.912	...	



¿Previene el tratamiento combinado la aparición de resistencias?

Michea-Hamzhepour M, et al. Combination therapy a way to limit emergence of resistance? Am J Med 1986.

Michea-Hamzhepour M, et al. Resistance occurring after fluoroquinolone therapy of experimental *Pseudomonas aeruginosa* peritonitis. Antimicrob Agents Chemother 1987.

**SÍ,
POR LO MENOS EN EL
MODELO ANIMAL**

¿Previene el tratamiento combinado la aparición de resistencias?

Tasa de resistencias 10.2%
(Estudio observacional 271 casos)

**NO TAN CLARO
EN HUMANOS**

Ceftazidima riesgo menor

Imipenem riesgo mayor

Asociación de aminoglucósido:
No altera riesgo

Carmeli Y, et al. Antimicrob Agents Chemother 1999.

Algunas recomendaciones generales

Tratamiento combinado

- Neumonía*
- Meningitis
- Bacteriemia en neutropénicos
- Signos de sepsis grave/shock séptico
- Quemados
- Falta de respuesta precoz a la monoterapia
- Áreas de alta incidencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente

*Consenso ATS/IDSA: piperacilina-tazobactam, cefepima , carbapenem o aztreonam con ciprofloxacino/levofloxacino (750 mgr), aminoglucósido con azitromicina o aminoglucósido con quinolona

Algunas recomendaciones generales

Asociar aminoglucósido

- Bacteriemia en neutropénicos
- Endocarditis
- Meningitis



No usar aminoglucósido

- Monoterapia en neumonía
- Insuficiencia renal
- Alta tasa de resistencia



Algunas recomendaciones generales

Monoterapia

- Infecciones del tracto urinario*
- Infecciones de piel y tejidos blandos
- Infecciones óseas

EXCEPCIÓN: paciente neutropénico

*Única indicación de monoterapia con aminoglucósidos

¿Qué sucede con las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* con BLEE?

BLEE	Betalactamasa relacionada	País de origen	Especies en las que se detectaron inicialmente	Referencia
Prevalencia elevada				
SHV	SHV-1/LEN	Alemania (1983) ^a	<i>Enterobacteriaceae</i>	7
TEM	TEM-1, -2	Francia (1985) ^a	<i>Enterobacteriaceae</i>	8
CTX-M	KLUA <i>Kluyvera</i> spp.	Japón (1986) ^b /Alemania (1989) ^b / Argentina (1989) ^b	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp.	15-17
OXA	OXA-10 (PSE-2)	Turquía (1991) ^b	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13
PER		Francia (1991) ^b	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20
VEB	PER (39%) ^c	Francia (Vietnam) ^a (1996) ^a	<i>Escherichia coli</i>	21
Prevalencia baja				
SFO	AmpA <i>S. fonticola</i> (96%) ^c	Japón (1988) ^b	<i>Enterobacter cloacae</i>	23
TLA	CME-1 (50%) ^c	México (1991) ^b	<i>Escherichia coli</i>	24
BES	YENT (51%) ^c	Brasil (1996) ^b	<i>Serratia marcescens</i>	25
GES-1	YENT (36%) ^c	Francia (Guayana francesa) ^d (1998) ^b	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22
IBC	YENT (51%) ^c	Grecia (1999) ^b	<i>Enterobacter cloacae</i>	26
BEL	GES-1 (50%) ^c	Bélgica (2004) ^b	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27

^aFecha de publicación. ^bFecha de aislamiento. ^cPorcentaje de homología. ^dPaís de origen del paciente.

¿Qué sucede con las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* con BLEE?

- 26 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa*
- Nueve expresaron PER-1
- Resistencia a ceftazidima

	Respuesta	No respuesta
BLEE (+)	22.2%	77.8%
BLEE (-)	71.4%	28.6%

P < 0.03

“All cases due to PER-1-Pa that were treated with carbapenems (**alone or in combination with amikacin**) failed to respond. In contrast, 7/8 cases due to ESBL-N-Pa given carbapenems were responders.”

Endimiani A, et al. BMC Infect Dis 2006

¿Es posible la monoterapia con colistina en infecciones por cepas de *P. aeruginosa* multirresistente?

- A veces los AB peptídicos son la única opción terapéutica
- Efectos secundarios:
 - Nefrotoxicidad
 - Ototoxicidad
 - Neurotoxicidad
- Requieren ajuste de dosis según aclaramiento creatinina
- Resistencia durante el tratamiento (alteración carga membrana)



La administración de polimixina B en perfusión continua o infusión intermitente no afecta la efectividad ni reduce la nefrotoxicidad.

Teng CB. ICAAC 2007, Abstract K-390

¿Es posible la monoterapia con colistina en infecciones de cepas de *P. aeruginosa* multirresistente?

MAJOR ARTICLE

Use of Parenteral Colistin for the Treatment of Serious Infection Due to Antimicrobial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*

Peter K. Linden,¹ Shimon Kusne,³ Kim Coley,² Paulo Fontes,⁴ David J. Kramer,⁵ and David Paterson³

Departments of ¹Critical Care Medicine and ²Clinical Pharmacology, ³Division of Infectious Diseases, and ⁴Starzl Transplant Institute, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania; and ⁵Department of Transplantation, Mayo Clinic Transplant Center, Jacksonville, Florida

- Estudio no randomizado
- 23 pacientes
- Infección por *P. aeruginosa*:

- 14 shock séptico
- 18 neumonía
- 8 bacteriemia
- 6 infección intraabdominal

- 6 fracaso renal (hemodiálisis)

- Colistina ev:

- 10 monoterapia
- 13 amikacina/beta-lactámico

¿Es posible la monoterapia con colistina en infecciones por cepas de *P. aeruginosa* multirresistente?

Table 3. Outcome of colistin therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infection at the end of treatment and during the remainder of hospitalization.

Outcome	No. of patients
Favorable therapeutic outcome	14
Unfavorable therapeutic outcome	9
Died while receiving therapy	7
Experienced relapse ^a	3
Survived	
Through end of therapy	16
Through end of hospitalization	9

^a Three patients who had favorable responses to treatment had relapses of *P. aeruginosa* infection.

No diferencias de mortalidad entre monoterapia vs tratamiento combinado

No se observó aumento de resistencia a colistina durante el seguimiento

Bacteriemia única variable asociada a respuesta desfavorable

Linden PK, et al. Clin Infect Dis 2003

Tratamiento combinado en *Pseudomonas aeruginosa* con alta resistencia

1983: Muerte de cepas *P. aeruginosa* resistente con combinación de ticarcilina, tobramicina y rifampicina, independientemente de resistencia a cada antibiótico individual

Zuravleff JJ, et al. J Lab Clin Med 1983

1984: Menor mortalidad en infección por *P. aeruginosa* en ratones neutropénicos

Zuravleff JJ, et al. J Lab Clin Med 1984

1992: No diferencias de mortalidad entre doble o triple terapia en 121 bacteriemias por *P. aeruginosa*. Pero mayor tasa de erradicación bacteriológica, menor tasa de recurrencia y bacteriemia de brecha (2% vs 14%)

Korvick JA, et al. Antimicrob Agents Chemother 1992

Tratamiento combinado en *Pseudomonas aeruginosa* con alta resistencia

Pauta de combinación	Referencia
Estudios in vitro:	
Ticarcilina, tobramicina rifampicina	Zuravleff JJ, et al. J Lab Clin Med 1984
Cefalosporinas, quinolonas	Fish DN, et al. J Antimicrob Chemother 2002
Ceftazidima, colistina	Gunderson BW, et al. Antimicrob Agents Chemother 2003
Macrólidos, tobramicina, trimetoprim, rifampicina	Saiman L, et al. Antimicrob Agents Chemother 2002
Polimixina B, rifampicina	Pérez Urena MT, et al. Chemotheapy 1975
Polimixina B, imipenem	Chini NX, et al. 38th ICAAC 1998
Colistina, rifampicina	Timurkaynak F, et al. Int J Antimicrob Agents 2006
Estudios clínicos:	
Cefepina, amikacina	Dubois V, et al. J Clin Microbiol 2001
Polimixina B con uno o más entre: carbapenem, aminoglucósido, quinolona o beta-lactámico	Sobieszczyk ME, et al. J Antimicrob Chemother 2004

Tratamiento combinado en *Pseudomonas aeruginosa* con alta resistencia

ESTUDIOS CLÍNICOS

Brote nosocomial de neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente

Cefepima y amikacina:

- “Los menos inactivos”
- Sinergia in vitro

Recuperados 44 de 64 pacientes

Dubois V, et al. J Clin Microbiol 2001

Cohorte de 25 pacientes graves
Infección tracto respiratorio por *A. Baumannii* o *P. aeruginosa* multiR

Polimixina B (aerosol o ev) con >1:

- Carbapenem (65%)
- Amikacina (28%)
- Tobramicina (10%)
- Cefepima (10%)
- Ampicilina-sulbactam (10%)
- Quinolona (7%)
- Aztreonam (3%)

Supervivencia 79%

Curación microbiológica 41%

Sobieszczyk ME, et al. J Antimicrob Chemother 2004

Tratamiento combinado en *Pseudomonas aeruginosa* con alta resistencia

¿Se conocen los mecanismos de interacción
entre estos antibióticos?



NO
salvo contadas
excepciones

Tratamiento combinado en *Pseudomonas aeruginosa* con alta resistencia

Azithromycin Blocks Quorum Sensing and Alginate Polymer Formation and Increases the Sensitivity to Serum and Stationary-Growth-Phase Killing of *Pseudomonas aeruginosa* and Attenuates Chronic *P. aeruginosa* Lung Infection in *Cftr*^{-/-} Mice[∇]

Nadine Hoffmann,^{1*} Baoleri Lee,¹ Morten Hentzer,² Thomas Bovbjerg Rasmussen,² Zhijun Song,¹ Helle Krogh Johansen,¹ Michael Givskov,² and Niels Høiby¹

Department of Clinical Microbiology, Rigshospitalet, and Department of Bacteriology, Institute for Medical Microbiology and Immunology, Panum Institute, University of Copenhagen, DK-2100 Copenhagen, Denmark,¹ and Center for Biomedical Microbiology, BioCentrum-DTU, Building 301, Technical University of Denmark, DK-2800 Lyngby, Denmark²

Tratamiento combinado en *Pseudomonas aeruginosa* con alta resistencia

POLIMIXINA B

Aumento de permeabilidad

IMIPENEM

RIFAMPICINA

Efecto



Monoterapia con nuevos antibióticos en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

TIGECICLINA:

Nueva familia: glicilciclinas

Actividad in vitro frente a gram-positivos, gram-negativos y anaerobios

Actividad frente a patógenos multirresistentes (*A. baumannii*)



PERO

No actividad clínicamente relevante frente a *P. aeruginosa*

Sustrato de bombas tipo RND

Monoterapia con nuevos antibióticos en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

DORIPENEM

- Carbapenem inyectable
- Actividad frente a gram-positivos (IPM)
- Actividad frente a gram-negativos (MEM)
- In vitro muestra las CIM más bajas frente a *P. aeruginosa* y el menor porcentaje de mutantes resistentes

Monoterapia con nuevos antibióticos en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

SEGÚN LUGAR INFECCIÓN/LOCALIZACIÓN DEL PACIENTE

“...DOR activity against *P. aeruginosa* did not vary notably with the specimen source and its activity was more potent than that of either IPM or MEM”

Pillar CM, et al. Analysis of doripenem (DOR) activity, relative to other carbapenems, against target gram-negative pathogens isolated from specific infection sites. ICAAC 2007. Abstract E-262.

“DOR was the most active carbapenem against PA, regardless of resistance phenotype, being at least 2x more active than MEM and IPM”

Aranza MK, et al. Stratified analysis of doripenem (DOR) activity against Enterobacteriaceae (EN), and *Pseudomonas aeruginosa* (PA) according to patient location: inpatients (IP) and ICU patients (ICU). ICAAC 2007. Abstract E-263.

Monoterapia con nuevos antibióticos en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

“...DOR had similar or greater in vitro activity than comparators against a variety of UTI pathogens, including ESBLs and FQRE.”

Kaniga K, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase producers (ESBLs) and fluoroquinolone-resistant isolates from phase 3 trials of complicated urinary tract infections (UTI) including pyelonephritis. ICAAC 2007. Abstract E-925.

Monoterapia con nuevos antibióticos en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

INFECCIONES INTRA-ABDOMINALES

“Against common pathogens of IAIs, DOR was more potent than MEM, ETP, LEV and TAZ and similar to IMI against anaerobes and streptococci. DOR was more potent than IMI, ETP, LEV and TAZ and similar to MEM against Enterobacteriaceae”

Kaniga K, et al. Activity of doripenem against isolates from phase 3 trials of complicated intra-abdominal infections. ICAAC 2007. Abstract E-264.

“The microbiological cure rates... were:.. *Pseudomonas aeruginosa* (85%, 34/40 vs 75%, 24/32)... For the treatment of cIAIs, DOR was efficacious, generally well tolerated and non-inferior to MEM.”

Solomkin J, et al. Doripenem vs. Meropenem with an option for oral step-down therapy in the treatment of complicated intra-abdominal infections. ICAAC 2007. Abstract L-487.

Monoterapia con nuevos antibióticos en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

NEUMONÍA NOSOCOMIAL

“Clinical cure rates for patients with *P. aeruginosa* were 65% (DOR) vs 36% (IMI). Overall, 4/28 (14%) pseudomonal strains in the DOR arm and 13/25 (52%) in the IMI arm were either resistant at baseline or became resistant during the study..”

Chastre J, et al. Efficacy and safety of doripenem vs. Imipenem for ventilator-associated pneumonia. ICAAC 2007. Abstract L-486.

“DOR was clinically effective and well tolerated in patients with NP and was therapeutically noninferior to PTZ. Resistance to *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae* were substantially less with DOR therapy.”

Réa-Neto Á, et al. Efficacy and safety of intravenous doripenem vs. Piperacilin/tazobactam in nosocomial pneumonia. ICAAC 2007. Abstract L-731.

Conclusiones

- Los resultados de los estudios que comparan monoterapia vs tratamiento combinado en las infecciones por *P. aeruginosa* tienen limitaciones metodológicas.
- Los resultados de los diferentes estudios aportan datos discordantes.
- Aún así, existen recomendaciones generales sobre el uso de monoterapia o tratamiento combinado en diferentes situaciones clínicas
- No existen datos concluyentes en humanos sobre si el tratamiento combinado previene la selección de resistencias

Conclusiones

- Existen pocas evidencias sobre el tratamiento óptimo de las infecciones por cepas de *P. aeruginosa* productoras de BLEE, pero algunos datos sugieren que la monoterapia con carbapenems puede no ser adecuada.
- En cepas de *P. aeruginosa* multirresistente se podrían utilizar combinaciones de fármacos con nula o poca actividad individual frente a la bacteria, aunque combinadas tienen algún tipo de “sinergia” o “efecto aditivo” no siempre conocido sobre éstas.
- La colistina en monoterapia puede ser útil en algunas situaciones.
- Doripenem es un nuevo carbapanem con una buena actividad frente a *P. aeruginosa*, aunque faltan estudios para valorar su papel como monoterapia en estas infecciones.