

Ceftazidima/avibactam frente a otros antimicrobianos para el tratamiento de bacteriemias por *Enterobacterales* productores de carbapenemasa KPC: datos de la vida real en un hospital universitario de Argentina

Ceftazidime/avibactam versus other antibiotics for the treatment of KPC carbapenemase-producing *Enterobacterales* bacteremia: real-life data from a university hospital in Argentina

Fabián Herrera¹, Andrés Nicolás Rearte¹, Jairo Chevel Mejía¹, Diego Torres¹, Federico Nicola², Jimena Nievas², Elena Temporiti¹, Florencia Bues¹, Rocío Rojas¹, María Victoria Leone¹, Marcia Querci¹ y Pablo Bonvehí¹

¹Sección Infectología, Departamento de Medicina Interna, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Buenos Aires, Argentina.

²Laboratorio de Microbiología, Departamento de Análisis Clínicos, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Buenos Aires, Argentina.

Conflictos de interés: Fabián Herrera recibió honorarios como disertante de Pfizer. El resto de los autores declara no tener conflictos de interés.

Financiamiento: El estudio no contó con financiamiento.

Recibido: 23 de abril de 2023 / Aceptado: 16 de septiembre de 2023

Resumen

Introducción: Las bacteriemias por *Enterobacterales* productores de carbapenemasa KPC (EPC-KPC) presentan una mortalidad elevada y opciones terapéuticas limitadas. **Objetivos:** Describir y comparar la evolución de los pacientes con bacteriemia por EPC-KPC tratados con ceftazidima/avibactam (CA) frente a otros antimicrobianos (OA). **Pacientes y Métodos:** Estudio prospectivo y retrospectivo de casos y controles. Se incluyeron pacientes adultos con bacteriemia por EPC-KPC, con una proporción entre casos tratados con CA y controles tratados con OA de 1:2. Se analizaron variables clínicas, epidemiológicas y de evolución. **Resultados:** Se incluyeron 48 pacientes (16 CA y 32 OA). Los casos se encontraban más frecuentemente neutropénicos (50 vs. 16%, $p = 0,012$); asimismo, presentaron medianas de *score* de APACHE II más altas y de *score* de Pitt más bajas. El 65% de la cohorte total presentó un foco clínico y *Klebsiella pneumoniae* fue el microorganismo más frecuentemente aislado. Los casos recibieron una mayor proporción de tratamiento antimicrobiano empírico adecuado (81 vs. 53%, $p = 0,05$). La antibioterapia dirigida en casos y controles fue combinada en 38 y 91%, $p = 0,009$. Los casos presentaron menor mortalidad al día 7 y al día 30 relacionada a infección (0 vs. 22%, $p = 0,04$ y 0 vs. 34%, $p = 0,008$). Solo los controles desarrollaron *shock*, ingresaron a la unidad de cuidados intensivos y presentaron bacteriemia de brecha. **Conclusión:** CA mostró beneficio clínico frente a OA para el tratamiento de pacientes con bacteriemia por EPC-KPC. **Palabras clave:** ceftazidima/avibactam; bacteriemia; *Enterobacterales*; carbapenemasa KPC.

Abstract

Background: KPC-producing *Enterobacterales* bacteremia (KPC-CPE) is associated with a high mortality rate and limited therapeutic options. **Aim:** To describe and compare the outcome of patients with KPC-CPE bacteremia treated with ceftazidime/avibactam (CA) versus other antibiotics (OA). **Methods:** Prospective and retrospective cases and control study performed in adult patients with KPC-CPE bacteremia, with a 1:2 ratio between cases treated with CA and controls treated with OA. Clinical, epidemiological, and outcome variables were analyzed. **Results:** Forty-eight patients (16 CA and 32 OA) were included. Cases were more frequently neutropenic (50 vs. 16%, $p = 0.012$), presented higher median APACHE II score and lower Pitt score. Of the total cohort, 65% had a clinical source, and *Klebsiella pneumoniae* was the most frequently isolated microorganism. Cases received more adequate empirical antibiotic treatment (81 vs. 53%, $p = 0.05$). Targeted antibiotic therapy in cases and controls was combined in 38 and 91%, $p = 0.009$. Cases had a lower 7-day mortality and 30-day infection-related mortality (0 vs. 22%, $p = 0.04$ and 0 vs. 34%, $p = 0.008$). Only controls developed shock, were admitted to the intensive care unit, and had breakthrough bacteremia. **Conclusion:** CA showed clinical benefit over OA in the treatment of patients with EPC-KPC bacteremia.

Keywords: ceftazidime/avibactam; bacteremia; *Enterobacterales*; KPC carbapenemase.

Correspondencia a:

Fabián Herrera

fabian1961@gmail.com

Introducción

Durante la última década, las infecciones causadas por *Enterobacterales* resistentes a carbapenemes (ERC) constituyen uno de los problemas más importantes para los sistemas de salud a lo largo del mundo. El mecanismo de resistencia más común es la presencia de genes que codifican la producción de carbapenemasas y se encuentran principalmente en *Klebsiella pneumoniae*. Estos genes usualmente se localizan en plásmidos que pueden transferirse entre diferentes especies y géneros, y asociarse a otros mecanismos de resistencia contra diferentes clases de antimicrobianos haciendo que las bacterias sean resistentes a múltiples antimicrobianos^{1,2}. Durante 1997-2016, el Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY recolectó aislados de *Enterobacterales* de 42 países ubicados en cuatro regiones geográficas. En dicho estudio, se observó un incremento estadísticamente significativo en las tasas de ERC a lo largo del tiempo en todas las regiones, pero este aumento fue más pronunciado en América Latina, siendo *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC la principal causa. Aunque los genes que codifican la carbapenemasa KPC fueron prevalentes en varias áreas geográficas, las especies de *Enterobacterales* que portan genes que codifican variantes de NDM y OXA-48 están en aumento, especialmente en países de América Latina^{3,4}.

El problema más relevante es la alta tasa de mortalidad que tienen estas infecciones. En un estudio sobre bacteriemias por *Enterobacterales* en siete países latinoamericanos, la mortalidad global fue de 37%, siendo cuatro veces mayor en los pacientes con *Enterobacterales* productores de carbapenemasas (EPC) que en aquellos con *Enterobacterales* sensibles a carbapenemes⁵. Esto en gran parte se debe a las limitadas opciones de tratamiento que tienen estas infecciones.

En los últimos años, se han incorporado tres nuevos fármacos β -lactámicos/inhibidores de β -lactamasa para el tratamiento de infecciones por EPC-KPC que han mejorado el pronóstico de los pacientes: ceftazidima/avibactam (CA), meropenem/vaborbactam e imipenem/relebactam⁶⁻¹².

Para nuestro conocimiento, no hay datos publicados de América Latina que comparen ceftazidima/avibactam frente a otros antimicrobianos (OA) para el tratamiento de bacteriemias por EPC-KPC.

Objetivos

Objetivo general

Describir y comparar la evolución de los pacientes con bacteriemia por EPC-KPC tratados con CA frente a OA.

Objetivos específicos

- Evaluar la mortalidad por todas las causas a 7 y 30 días.
- Evaluar la mortalidad relacionada a la infección a 30 días.
- Describir y comparar entre ambos grupos el desarrollo de *shock*, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), la bacteriemia de brecha y la respuesta clínica a los 7 días.

Pacientes y Métodos

El presente estudio forma parte de un protocolo de investigación sobre bacteriemias por *Enterobacterales*, con y sin producción de carbapenemasas, que se lleva a cabo en nuestro hospital. Se trata de un estudio observacional de casos y controles, prospectivo/retrospectivo, desde enero de 2015 hasta mayo de 2021 en un hospital universitario de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. La población estuvo conformada por pacientes adultos de 18 años o más que ingresaron por cualquier causa y desarrollaron una bacteriemia monomicrobiana por EPC-KPC en cualquier momento desde su ingreso. Los casos fueron todos los pacientes que recibieron al menos 48 horas de CA como tratamiento definitivo (TD) desde agosto de 2018 hasta mayo de 2021, y los controles fueron pacientes que recibieron OA con actividad frente a EPC-KPC como TD durante al menos 48 horas desde enero de 2015 hasta octubre de 2018. Se incluyeron dos controles no pareados por caso, con una proporción de 2:1 entre los controles y los casos. En ambos grupos, se excluyeron los pacientes con bacteriemia recurrente (episodio previo de bacteriemia por EPC-KPC en los últimos dos meses) y pacientes en cuidados paliativos, en tanto que en los controles, a aquellos con datos ausentes que impedían evaluar la evolución. Los casos se identificaron en el momento de conocerse de un hemocultivo positivo y luego se siguieron prospectivamente. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas y mediante la atención directa al paciente, con una doble verificación realizada con los registros microbiológicos del laboratorio. El seguimiento fue realizado durante 30 días posteriores al episodio de bacteriemia (por atención directa del paciente en casos hospitalizados, o mediante atención ambulatoria o llamada telefónica en casos de pacientes dados de alta), o hasta la muerte del paciente, lo que ocurriera primero. Los controles se identificaron en el laboratorio de microbiología y los datos se recopilaron mediante la revisión de los registros de historias clínicas, de las bases de datos del laboratorio y de la Sección Infectología. El tratamiento antimicrobiano empírico (TAE) se consideró adecuado si incluía uno o más antimicrobianos activos *in vitro* contra la bacteria aislada dentro de las 24 horas desde

la obtención de los hemocultivos. En los pacientes que recibieron tigeciclina como único fármaco activo, con o sin meropenem, el TAE se consideró inadecuado. Se consideró tratamiento combinado a la administración de dos o más fármacos activos *in vitro* y TD a la administración de los antimicrobianos ajustados a los resultados finales de sensibilidad *in vitro*. Los controles recibieron los siguientes regímenes de OA: monoterapia con colistín, tratamiento combinado con dos o más antimicrobianos activos (colistín, gentamicina, amikacina, fosfomicina, ciprofloxacina y tigeciclina), meropenem más dos o más antimicrobianos activos y doble carbapenem (meropenem y ertapenem) más dos o más antimicrobianos activos. El TAE y el TD de los controles fue prescripto por los médicos tratantes o infectólogos, pero luego siempre fue consensuado con la Sección Infectología. El TAE y el TD de los casos fueron prescritos por un médico de la Sección Infectología, de acuerdo con las guías institucionales. El TD con CA fue la opción de tratamiento preferida para las bacteriemias por EPC-KPC desde su disponibilidad en nuestro país.

Definiciones

- El foco clínico de infección se determinó en base al aislamiento de la bacteria del foco sospechoso y/o los signos y síntomas clínicos asociados, y se clasificó de acuerdo con los criterios de los CDC de Atlanta, E.U.A.¹³.
- La bacteriemia se clasificó como *nosocomial*, asociada a los cuidados de la salud o *adquirida en la comunidad* según Friedman y cols.¹⁴.
- Bacteriemia *de brecha*: un episodio de bacteriemia continua en un paciente que recibía los antimicrobianos apropiados para el microorganismo aislado en los hemocultivos.
- Neutropenia: recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/mm³.
- Neutropenia febril de alto riesgo: se definió de acuerdo con una puntuación del *score* de MASCC < 21 ¹⁵.
- Se consideró que los pacientes estaban inmunosuprimidos por fármacos si recibieron agentes biológicos (durante los seis meses anteriores al ingreso) o corticosteroides (a una dosis mayor o igual a 20 mg diarios de prednisona o equivalente, durante al menos dos semanas antes del ingreso).
- *Shock*: necesidad de vasopresores para mantener una presión arterial media mayor o igual a 65 mmHg y un nivel de lactato sérico mayor a > 18 mg/dL¹⁶.
- La gravedad de la infección se definió mediante los *scores* de APACHE-II y de Pitt.
- Uso reciente de antimicrobianos: cualquier antimicrobiano administrado por al menos 48 horas, durante los 30 días previos al episodio de bacteriemia.
- Ingreso reciente en la UCI: aquel que ocurrió dentro

de los 14 días previos al episodio de bacteriemia por un tiempo no menor a 72 horas.

- Colonización con EPC-KPC: “previa” aquella que ocurrió dentro de los seis meses anteriores a la hospitalización; “reciente” si se detectó dentro de la semana previa al episodio de bacteriemia.
- Respuesta al tratamiento antimicrobiano al día 7: ausencia de fiebre durante al menos cuatro días, ausencia de hipotensión arterial y resolución clínica de todos los signos y síntomas de infección.
- La mortalidad se relacionó con la infección siempre que hubiera evidencia microbiológica, histológica o clínica de infección activa.

Estudios microbiológicos

La bacteriemia fue diagnosticada mediante el aislamiento de bacterias patógenas en al menos un frasco de hemocultivo, frascos de aerobios y anaerobios (BD BACTEC™ Plus Aerobic/F y Plus Anaerobic/F) y monitoreados en el sistema automático BD BACTEC (Becton Dickinson, Sparks, Maryland, USA) durante un período mínimo de incubación de cinco días. Se definió como bacilo gramnegativo multirresistente a aquel que presentaba resistencia a tres o más de las siguientes clases de antimicrobianos: carbapenemes, piperacilina/tazobactam, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, aztreonam, fluoroquinolonas o aminoglucósidos^{17,18}. Las identificaciones microbiológicas se realizaron con MALDI-TOF (BD Bruker Microflex MALDI Biotyper, Bruker Daltonics, Bremen, Germany). Las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos se realizaron mediante difusión en disco, pruebas epsilométricas y/o el sistema automatizado BD Phoenix (Becton Dickinson). Los puntos de corte y la interpretación fueron acordes con las recomendaciones del CLSI. La producción de carbapenemasas se investigó mediante el ensayo Blue-Carba y/o las pruebas de sinergia de doble disco (con discos de carbapenemes colocados cerca de un disco de ácido borónico para KPC y un disco de EDTA para la identificación de metalo- β -lactamasas). La presencia de genes que codifican las principales carbapenemasas (*bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{KPC} y *bla*_{OXA-48-group}) se investigó mediante una reacción de polimerasa en cadena (RPC) multiplex usando partidores específicos¹⁹. La colonización con EPC, se realizó mediante hisopados rectales de forma rutinaria, una vez por semana, en pacientes con tumores sólidos, neoplasias hematológicas, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, trasplante de órganos sólidos, hospitalizados en UCI y aquellos pacientes que presentaran otros factores de riesgo para EPC-KPC. Los hisopados se sembraron en medios cromogénicos apropiados (CHROMAgar, Paris, Francia). Además, se realizó una RPC multiplex directamente a partir de hisopados rectales para detectar *bla*_{KPC} y *bla*_{OXA-48-group}.

Análisis estadístico

Se evaluaron variables clínicas, microbiológicas, de tratamiento y de evolución. Se utilizó la mediana con rangos intercuartílicos (RIC) y porcentajes entre casos y controles para describir la distribución de datos para variables continuas y categóricas respectivamente. Se utilizó la prueba de χ^2 para evaluar las variables categóricas y la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas. El análisis se realizó con un *software* Stata/IC 16.1 (StataCorp LLC; EE. UU.).

El estudio se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del CEMIC el 20 de marzo de 2018 (Número de aprobación 1109).

Resultados

Se incluyó un total de 48 pacientes con bacteriemia por EPC-KPC, de los cuales 16 fueron casos y 32 controles. Las distribuciones de edad y género fueron similares entre ambos grupos. La neoplasia hematológica fue la enfermedad de base predominante en la cohorte total (n: 22, 46%), en tanto que la presencia de neutropenia (en todos los pacientes fue de alto riesgo) y la terapia con agentes biológicos o corticosteroides fue significativamente mayor en los casos. Los controles tendieron a tener más comorbilidades que los casos, con una mediana del índice de comorbilidad de Charlson de 4 (RIC: 2-6) frente a 2 (RIC: 2-3), $p = 0,057$.

En cuanto a las características epidemiológicas y la presencia de factores de riesgo para infecciones por EPC-KPC, ambos grupos presentaban similitudes respecto a tiempos de hospitalización, ingreso reciente en la UCI, uso reciente de antimicrobianos, ventilación mecánica, catéter venoso central, catéter vesical, cirugía y hemodiálisis. Sin embargo, la colonización rectal previa y reciente por EPC-KPC fue significativamente mayor en los casos. Del total de las bacteriemias, 31 (65%) tuvieron un foco clínico, siendo los más frecuentes la infección respiratoria baja en los controles y la infección perineal en los casos. Hubo diferencias en la gravedad de la presentación clínica, los casos tuvieron una mediana de puntuación de *score* de APACHE-II más elevada 21 (RIC: 17-24) frente a 15 (RIC: 12-19), $p = 0,013$, mientras que los controles tuvieron una puntuación de *score* de Pitt más alta 2 (RIC: 1-3) frente a 1 (RIC: 0-2), $p = 0,013$. Las características basales, epidemiológicas y clínicas se detallan en la Tabla 1.

En cuanto a los hallazgos microbiológicos, *K. pneumoniae* fue la principal causa de bacteriemia en la cohorte total (n: 30; 63%) (Figura 1). La resistencia a ciprofloxacina, fosfomicina, gentamicina y tigeciclina fue mayor en los casos, siendo todos los aislados sensibles a

CA (Figura 2). La mediana de concentración inhibitoria mínima (CIM) para meropenem fue mayor para los casos que para los controles, 8 $\mu\text{g/ml}$ (RIC: 4-16) frente a 2 $\mu\text{g/ml}$ (RIC: 1-16), $p = 0,04$.

Del total de la cohorte, 30 (63%) de los pacientes recibieron TAE adecuado, siendo ligeramente superior en los casos, de los cuales 12 (75%) recibieron CA. Además, la monoterapia fue el régimen más comúnmente prescripto en ambos grupos. El TD se prescribió de forma combinada en la mayoría de los controles (n: 29; 91%); mientras que, en los casos, fue más frecuente la monoterapia (n: 10; 62%). Los regímenes de tratamiento antimicrobiano prescritos en pacientes con bacteriemia causada por EPC-KPC se detallan en la Tabla 2. Respecto de las variables de evolución, los casos tuvieron una mayor respuesta clínica y menor mortalidad al día 7 (100% frente a 56%, $p = 0,002$ y 0% frente a 22%, $p = 0,043$, respectivamente). No hubo diferencias en la mortalidad global al día 30 entre los grupos (19% frente a 42%, $p = 0,130$); no obstante, la mortalidad relacionada a la infección solo se observó en los controles (0% frente a 34%, $p = 0,008$). Solamente los controles desarrollaron *shock*, tuvieron ingreso en la UCI y bacteriemia de brecha. La Tabla 3 detalla la evolución de los pacientes en ambos grupos.

Discusión

Este estudio evaluó la evolución de pacientes con bacteriemias por EPC-KPC según hubieran recibido TD con CA o con OA activos. La población estuvo compuesta por pacientes con múltiples factores de riesgo para EPC-KPC, en especial colonización intestinal. También hubo una alta proporción de pacientes con inmunocompromiso profundo, particularmente en el grupo de CA. *Klebsiella pneumoniae* fue el microorganismo más frecuentemente aislado y dos tercios de las bacteriemias tuvieron foco clínico. Todos los pacientes, y en mayor medida los que recibieron CA, presentaban alto riesgo de mortalidad determinada por un *score* de APACHE II elevado. En la mayoría de los pacientes que recibieron OA, el TD fue combinado, a diferencia de los que recibieron CA en los cuales fue más frecuente el uso de monoterapia. Los pacientes que recibieron CA presentaron mayor respuesta clínica, menor mortalidad temprana y menor mortalidad a 30 días relacionada a la infección.

Desde la aparición de EPC-KPC se han utilizado muchas estrategias antimicrobianas; no obstante, no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados para definir el tratamiento óptimo para las bacteriemias por EPC-KPC. La evidencia clínica existente con respecto al tratamiento se basa en estudios clínicos observacionales, datos de sensibilidad *in vitro* y modelos animales *in vivo*. Las opciones de tratamiento para las infecciones por EPC-KPC

incluyen la monoterapia con colistín, o la combinación con diferentes antimicrobianos como colistín, amikacina, gentamicina, tigeciclina, fosfomicina y fluoroquinolonas. Varios estudios demostraron beneficios clínicos y menor

mortalidad con regímenes que contenían una combinación de uno o más fármacos activos, además de meropenem en infusión prolongada, y a dosis altas si la bacteria aislada tenía una CIM ≤ 8 ug/ml^{20,21}.

Tabla 1. Características basales, epidemiológicas y clínicas de los pacientes con bacteriemia por *Enterobacterales* productores de carbapenemasa KPC

	Total (n = 48) n (%)	Controles (n = 32) n (%)	Casos (n = 16) n (%)	p
Mediana de edad en años (RIC)	59 (44-65,5)	61,5 (45-68)	47 (44-62)	0,093 †
Género masculino, mediana	40 (83)	28 (88)	12 (75)	0,273
Enfermedad de base				
Neoplasia hematológica	22 (46)	12 (38)	10 (63)	0,101
Trasplante de órgano sólido	4 (8)	2 (6)	2 (13)	0,460
Tumor sólido	4 (8)	3 (9)	1 (6)	0,712
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	3 (6)	0 (0)	3 (19)	0,011
Enfermedad cardíaca	6 (13)	6 (19)	0 (0)	0,064
EPOC	3 (6)	3 (9)	0 (0)	0,206
Diabetes mellitus	5 (10)	4 (13)	1 (6)	0,504
Insuficiencia renal	9 (19)	7 (22)	2 (13)	0,433
Inmunosupresión				
Neutropenia	13 (27,1)	5 (16)	8 (50)	0,012
Uso de corticosteroides	8 (17)	2 (6)	6 (38)	0,006
Uso de agentes biológicos	9 (19)	0 (0)	9 (56)	<0,001
Índice de Charlson, mediana (RIC)	3 (2-5)	4 (2-6)	2 (2-3)	0,057
Características clínicas y epidemiológicas				
Días de internación hasta la bacteriemia, mediana (RIC)	15 (8-27)	14 (7-30)	16 (11-21)	0,799
Hospitalización previa	24 (50)	14 (44)	10 (63)	0,221
Internación previa en UCI	16 (33)	12 (38)	4 (25)	0,386
Colonización previa por EPC-KPC	12 (25)	4 (13)	8 (50)	0,005
Colonización reciente por EPC-KPC	34 (71)	19 (59)	15 (94)	0,014
Uso reciente de antimicrobianos	40 (83)	25 (78)	15 (94)	0,171
Ventilación mecánica	11 (23)	8 (25)	3 (19)	0,627
Catéter venoso central	41 (85)	26 (81)	15 (94)	0,247
Catéter vesical	22 (46)	16 (50)	6 (38)	0,413
Cirugía	14 (29)	12 (38)	2 (13)	0,072
Hemodiálisis	10 (21)	8 (25)	2 (13)	0,315
Foco clínico de infección				
Bacteriemia primaria	17 (35)	8 (25)	9 (56)	0,157
Infección respiratoria baja	8 (17)	8 (25)	0 (0)	0,034
Infección relacionada a catéter central	8 (17)	6 (19)	2 (13)	0,584
Infección del tracto urinario	12 (25)	9 (28)	3 (19)	0,480
Infección de piel y tejidos blandos	1 (2)	1 (3)	0 (0)	0,475
Infección perineal	2 (4)	0 (0)	2 (13)	0,041
Score de APACHE II, mediana (RIC)	17 (13-21)	15 (12-19)	21 (17-24)	0,013
Score de Pitt, mediana (RIC)	1 (1-2)	2 (1-3)	1 (0-2)	0,013

Figura 1. Etiología de las bacteriemias por *Enterobacterales* productores de carbapenemasa KPC.

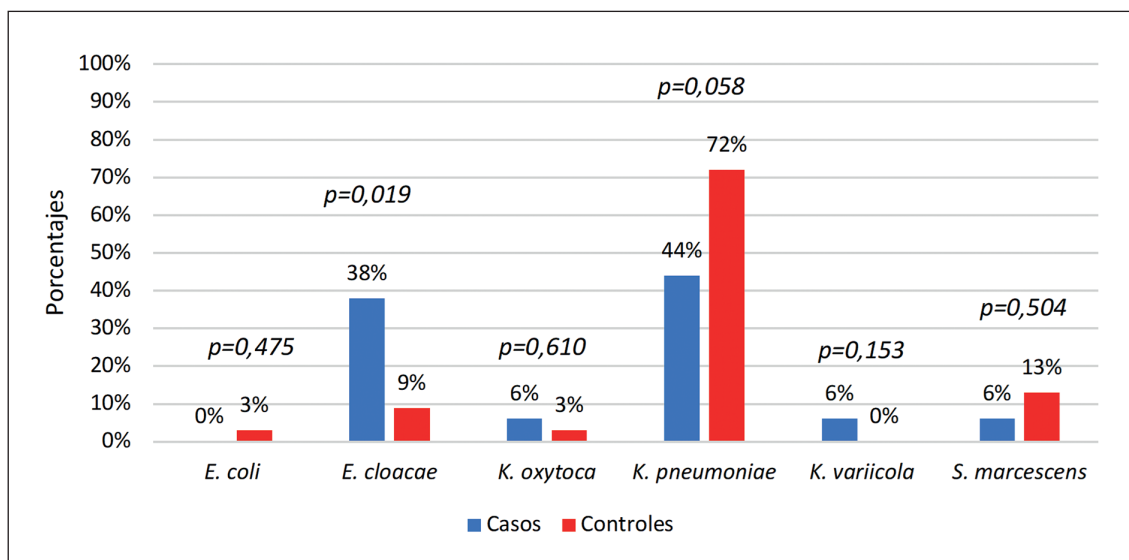
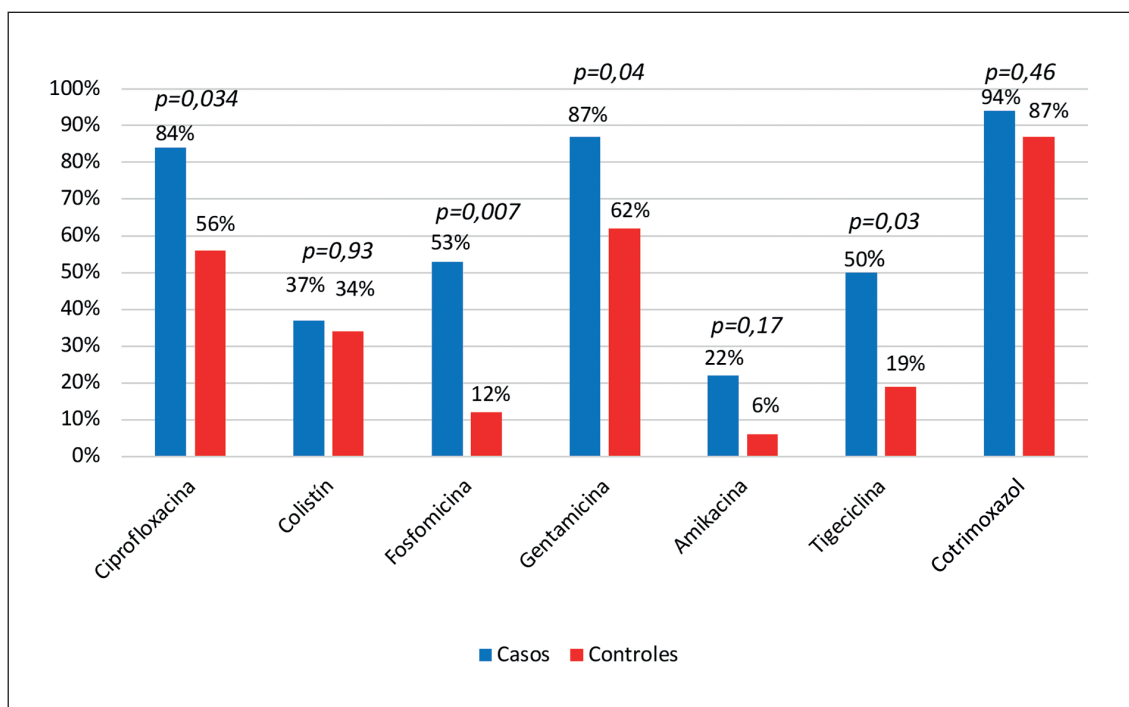


Figura 2. Perfil de resistencia de los *Enterobacterales* productores de carbapenemasa KPC.



Un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico internacional (estudio INCREMENT) evaluó la evolución de pacientes con bacteriemias por EPC que recibieron diferentes estrategias de tratamiento, pero no se incluyeron pacientes tratados con CA. Los pacientes más gravemente enfermos que recibieron tratamiento combinado tuvieron menor mortalidad²². Por este motivo, en la última década, el tratamiento combinado ha sido la estrategia más utili-

zada en pacientes con infecciones graves por EPC-KPC, siendo colistín el antimicrobiano mayormente prescrito. A pesar de esto, existen varias limitaciones sobre el uso de este fármaco, que incluyen su toxicidad, la escasa eficacia, la incertidumbre sobre la dosificación y la emergencia de resistencia²³⁻²⁵. En este sentido, la resistencia a todos los antimicrobianos utilizados actualmente es alta, así como la proporción de aislados con CIM elevada a meropenem.

Tabla 2. Tratamiento antimicrobiano prescrito en pacientes con bacteriemia por *Enterobacterales* productores de carbapenemasa KPC

	Total n = 48 n (%)	Controles n = 32 n (%)	Casos n = 16 n (%)	p
Tratamiento empírico				
Adecuado	30 (63)	17 (53)	13 (81)	0,058
Combinado	17 (35)	11 (34)	6 (38)	0,831
Tratamiento definitivo				
Combinado	35 (73)	29 (91)	6 (38)	0,009
Monoterapia con CA	10 (21)	0 (0)	10 (62)	
Combinado con CA	6 (13)	0 (0)	6 (38)	
CA + tigeciclina	1 (2)	0 (0)	1 (6)	
CA + fosfomicina	2 (4)	0 (0)	2 (13)	
CA + colistín	2 (4)	0 (0)	2 (13)	
CA + amikacina	1 (2)	0 (0)	1 (6)	
Tratamiento con OA	32 (67)	32 (100)	0 (0)	
Monoterapia con colistín	3 (6)	3 (9)	0 (0)	
Dos o más fármacos activos	7 (15)	7 (22)	0 (0)	
Meropenem + 2 o más fármacos activos	21 (44)	21 (66)	0 (0)	
Doble carbapenem + 2 o más fármacos activos	1 (2)	1 (3)	0 (0)	

Tabla 3. Evolución de los pacientes con bacteriemia por *Enterobacterales* productores de carbapenemasa KPC

	Total n = 48 (%)	Controles n = 32 (%)	Casos n = 16 (%)	p
Desarrollo de <i>shock</i>	14 (29)	14 (44)	0 (0)	0,002
Admisión a UCI	19 (40)	19 (59)	0 (0)	< 0,001
Bacteriemia de brecha	6 (13)	6 (19)	0 (0)	0,064
Respuesta clínica al día 7	34 (71)	18 (56)	16 (100)	0,002
Mortalidad al día 7	7 (15)	7 (22)	0 (0)	0,043
Mortalidad global al día 30	16 (33)	13 (41)	3 (19)	0,130
Mortalidad relacionada a la infección al día 30	11 (23)	11 (34)	0 (0)	0,008

En concordancia con esos datos, nuestro estudio mostró que los aislados tenían un alto perfil de resistencia a los diferentes antimicrobianos. Este complejo escenario hace que el abordaje terapéutico de estas infecciones no sea una tarea fácil.

En los últimos años, han surgido nuevos fármacos para el tratamiento de ERC; estos incluyen, entre otros, CA, meropenem/vaborbactam e imipenem/relebactam. La Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) recomienda CA o meropenem/vaborbactam para infecciones graves por ERC si son activos *in vitro*²⁶. Por otro lado, la Infectious Diseases Society of America (IDSA) recomienda CA,

meropenem/vaborbactam o imipenem/relebactam como las opciones de tratamiento preferidas para las infecciones por EPC-KPC fuera del tracto urinario. Sin embargo, ninguna de las guías emiten recomendaciones referentes al TAE²⁷.

Ceftazidima/avibactam cuenta con los datos más extensos de la vida real para el tratamiento de estas infecciones. Avibactam es un inhibidor de la β -lactamasa no β -lactámico, que tiene actividad contra las serin carbapenemasas de clase A y clase D de Ambler, incluida la carbapenemasa KPC y las carbapenemasas tipo OXA-48. Por el contrario, avibactam no inhibe las enzimas metalo- β -lactamasas.

En los últimos años, varios estudios pudieron demostrar beneficios clínicos de CA frente a OA en el tratamiento de las infecciones por EPC-KPC.

Tumbarello y cols., en un estudio retrospectivo multicéntrico en Italia, analizaron la eficacia de CA como terapia de rescate en las infecciones por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC. La mortalidad a 30 días en los pacientes con bacteriemia tratados con CA fue significativamente menor que los que recibieron OA (36,5% frente a 55,7%, $p = 0,005$). En el análisis multivariado haber recibido CA fue un predictor independiente de supervivencia²⁸.

A pesar de esto, la mortalidad en los pacientes tratados con CA fue elevada, probablemente debido a que solo se incluyeron los que fracasaron con un tratamiento de primera línea. En nuestro estudio, observamos una tasa de mortalidad más baja en los pacientes que recibieron CA, especialmente relacionada a la infección. Asimismo, en nuestra cohorte la tasa de mortalidad a 30 días fue menor que en el estudio previo, pero a diferencia de este, incluimos una proporción importante de pacientes tratados con CA como TAE.

vanDuin y cols., en un estudio multicéntrico en E.U.A., evaluaron la eficacia de CA para el tratamiento de infecciones por ERC (96% con EPC-KPC). Compararon 38 pacientes (15 de ellos con bacteriemia) que recibieron CA frente a 99 pacientes (48 de ellos con bacteriemia) tratados con colistín, en su mayoría combinado con OA. La mortalidad a 30 días fue de 9% frente a 32%, $p = 0,001$. Aunque la mortalidad en los pacientes tratados con CA fue inferior a la observada en nuestro estudio, solo 39% tuvo bacteriemia, siendo un tercio de foco urinario. Asimismo, en nuestra cohorte en ningún caso la muerte se relacionó a la bacteriemia²⁹.

Tsolaki y cols., evaluaron en forma retrospectiva una cohorte de 77 pacientes críticos, en asistencia respiratoria mecánica y con fallo multiorgánico, que desarrollaron infecciones por EPC-KPC, de los cuales más de 50% presentaba bacteriemia. Compararon la evolución de aquellos tratados con CA ($n = 41$) frente a los tratados con OA activos ($n = 36$). Un 22% de los pacientes tratados con CA recibió monoterapia. Los pacientes tratados con CA tuvieron mayor cura clínica y microbiológica (80,5 vs 52,8%, $p = 0,01$ y 94,3 vs 67,7%, $p = 0,02$, respectivamente). Asimismo, presentaron mayor supervivencia al día 28 (85,4 vs 65,1%, log Rank=0,03), y en el análisis multivariado, haber recibido CA fue un predictor independiente de supervivencia (OR: 5.57; IC 95%, 1.46-21.16, $p = 0,012$)³⁰. Nuestro estudio presenta diferencias respecto del anterior, ya que dentro de los pacientes tratados con CA, dos tercios recibieron TD con CA en monoterapia. En tanto que la mortalidad a 30 días fue similar a la observada en el estudio previamente mencionado.

Un aspecto importante sobre el que se ha debatido,

es si CA debería utilizarse como tratamiento combinado para EPC-KPC, al igual que otros regímenes de antimicrobianos. Este fármaco ha sido aprobado para uso en monoterapia; sin embargo, los estudios pivotaes aleatorizados no se llevaron a cabo en infecciones por ERC. Recientemente, Tumbarello y cols., en un estudio multicéntrico retrospectivo que involucró 577 pacientes con infecciones por EPC-KPC (391 fueron bacteriemias) tratadas con CA, demostraron que la mortalidad a 30 días fue semejante entre los tratados con monoterapia o tratamiento combinado (26,1 vs 25,0%, $p = 0,79$)³¹.

Una revisión sistemática y metaanálisis evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con CA para bacteriemias por ERC. Los pacientes tratados con CA tuvieron una mortalidad a 30 días significativamente menor que los tratados con OA (RR = 0,55, IC del 95%; 0.45-0.68, $p < 0,00001$). Además, los que recibieron CA tuvieron una tasa de curación clínica significativamente más alta (RR = 1,75, IC 95%; 1,57-2,18, $p = 0,00001$) y una tasa de nefrotoxicidad más baja (RR = 0,41, IC 95%; 0,20 a 0,84, $p = 0,02$)³².

Finalmente, la elevada mortalidad que tienen los pacientes con bacteriemia por ERC determina la importancia de la identificación temprana de pacientes en riesgo, ya que el retraso en el inicio del TAE adecuado mayor a 24 horas incrementa significativamente la mortalidad³³. En este sentido, varios estudios han identificado los factores de riesgo asociados con bacteriemia por ERC en diferentes escenarios y poblaciones. Asimismo, se desarrollaron varios *scores* para definir con mayor precisión el riesgo de infección por ERC y optimizar el TAE para reducir la mortalidad y evitar el uso innecesario de antimicrobianos de amplio espectro con el objetivo de disminuir la emergencia de resistencia y los costos de atención³⁴⁻³⁷.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Primero, cuenta con una muestra pequeña de un solo centro, y esto podría no ser extrapolable a otras instituciones; no obstante, nuestros datos son coincidentes con toda la bibliografía consultada. Segundo, los controles se incluyeron en forma retrospectiva pudiendo ocasionar sesgos por datos ausentes; sin embargo, los pacientes sin datos que permitieran evaluar apropiadamente los objetivos del estudio fueron excluidos. Tercero, los casos y controles no fueron apareados según la edad o variables clínicas relevantes; no obstante, muchas de estas características fueron semejantes entre ambos grupos, y todos los casos fueron pacientes con alto riesgo de mortalidad. Cuarto, dado que no se trata de un estudio aleatorizado y controlado, la elección del TAE y el TD se decidió en base a factores epidemiológicos y presentación clínica, que podrían dar lugar a sesgos según la interpretación de los médicos tratantes; sin embargo, las decisiones terapéuticas en todos los pacientes fueron implementadas o consensuadas con la Sección Infectología acorde con las guías institucionales.

Conclusiones

En resumen, nuestra cohorte de pacientes con bacteriemia por EPC-KPC presentaba múltiples factores de riesgo para tener infecciones por estos microorganismos, una elevada proporción presentaba inmunocompromiso profundo y alto riesgo de mortalidad. Los pacientes tratados con CA como TD, lo recibieron mayormente en

monoterapia y presentaron mayor respuesta clínica, menor mortalidad temprana y menor mortalidad relacionada a la infección. Estos datos sustentan el uso de CA como tratamiento de elección para bacteriemias por EPC-KPC.

Agradecimientos: A Valeria Melia, traductora científica de la Unidad de Investigación del CEMIC por la edición del resumen en idioma inglés.

Referencias bibliográficas

- 1.- Bush K, Bradford P A. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. Clin Microbiol Rev. 2020; 33(2): e00047-19. doi: 10.1128/CMR.00047-19.
- 2.- Capone A, Giannella M, Fortini, D, Giordano A, Meledandri, M. Ballardini, M, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. Clin Microbiol Infect. 2013; 19 (1): E23-E30. doi: 10.1111/1469-0691.12070.
- 3.- Castanheira M, Deshpande, L M, Mendes R E, Canton R, Sader H S, Jones R N. Variations in the occurrence of resistance phenotypes and carbapenemase genes among *Enterobacteriaceae* isolates in 20 years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Open Forum Infect Dis. 2019; 6 (Suppl 1): S23-S33. doi: 10.1093/ofid/ofy347.
- 4.- García-Betancur J C, Appel T M, Esparza G, Gales A C, Levy-Hara G, Cornistein W, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021; 19 (2): 197-213. doi: 10.1080/14787210.2020.1813023.
- 5.- Villegas M V, Pallares C J, Escandón-Vargas K, Hernández-Gómez C, Correa A, Álvarez C, et al. Characterization and clinical impact of bloodstream infection caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in seven Latin American countries. PLoS One. 2016; 11(4): e0154092. doi: 10.1371/journal.pone.0154092.
- 6.- Noval M, Banoub M, Claeys K C, Heil E. The battle is on: new beta-lactams for the treatment of multidrug-resistant gram-negative organisms. Curr Infect Dis Rep. 2020; 22 (1): 1. doi: 10.1007/s11908-020-0710-9.
- 7.- Giamarellou H, Karaïskos I. Current and potential therapeutic options for infections caused by difficult-to-treat and pandrug resistant gram-negative bacteria in critically ill patients. Antibiotics (Basel). 2022;11(8): 1009. doi: 10.3390/antibiotics11081009.
- 8.- Yahav D, Giske C G, Grāmatniece A, Abodakpi H, Tam VH, Leibovici L. New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations. Clin Microbiol Rev. 2020; 34 (1): e00115-20. doi: 10.1128/CMR.00115-20.
- 9.- Soriano A, Carmeli Y, Omrani A S, Moore L S P, Tawadrous M, Irani P. Ceftazidime-avibactam for the treatment of serious gram-negative infections with limited treatment options: a systematic literature review. Infect Dis Ther. 2021; 10 (4): 1989-2034. doi: 10.1007/s40121-021-00507-6.
- 10.- Dietl B, Martínez L M, Calbo E, Garau J. Update on the role of ceftazidime-avibactam in the management of carbapenemase-producing *Enterobacteriales*. Future Microbiol. 2020; 15: 473-84. doi: 10.2217/fmb-2020-0012.
- 11.- Heo YA. Imipenem/cilastatin/relebactam: a review in gram-negative bacterial infections. Drugs. 2021; 81(3): 377-88. doi: 10.1007/s40265-021-01471-8.
- 12.- Novelli A, Del Giacomo P, Rossolini G M, Tumbarello M. Meropenem/vaborbactam: a next generation β -lactam β -lactamase inhibitor combination. Expert Rev Anti Infect Ther. 2020; 18 (7): 643-55. doi: 10.1080/14787210.2020.1756775.
- 13.- Horan T C, Andrus M, Dudeck M A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control. 2008; 36 (5): 309-32. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002.
- 14.- Friedman N D, Kaye K S, Stout, J E, McGarry S A, Trivette S L, Briggs J P, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med. 2002; 137(10): 791-7. doi: 10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007.
- 15.- Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011; 52(4): e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073.
- 16.- Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- 17.- Magiorakos A P, Srinivasan A, Carey R B, Carmeli Y, Falagas M E, Giske C G, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18(3): 268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Epub 2011 Jul 27.
- 18.- Perez F, Adachi J, Bonomo R A. Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer. Clin Infect Dis. 2014; 59 Suppl 5 (Suppl 5): S335-9. doi: 10.1093/cid/ciu612.
- 19.- Protocolo de PCR-Multiplex para la detección de carbapenemasas. Available online <http://antimicrobianos.com.ar/2019/10/protocolo-de-pcr-multiplex-para-la-deteccion-de-carbapenemasas/> (revisado el 9 de abril de 2023).
- 20.- Daikos G L, Tsaousi S, Tzouveleki L S, 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(4): 2322-8. doi: 10.1128/AAC.02166-13.
- 21.- Tumbarello M, Trecarichi E M, De Rosa F G, Giannella M, Giacobbe D R, Bassetti M, et al. ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva). Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. J Antimicrob Chemother. 2015; 70 (7): 2133-43. doi: 10.1093/jac/dkv086.

- 22.- Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. REIPI/ESGBIS/INCREMENT investigators. 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): 726-734. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1.
- 23.- Yao X, Doi Y, Zeng L, Lv L, Liu J H. Carbapenem-resistant and colistin-resistant *Escherichia coli* co-producing NDM-9 and MCR-1. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16 (3): 288-9. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00057-8.
- 24.- Liu Y Y, Wang Y, Walsh T R, Yi L X, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16 (2):161-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.
- 25.- Rojas L J, Salim M, Cober E, Richter S S, Perez F, Salata R A, et al. Antibacterial resistance leadership group. colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: laboratory detection and impact on mortality. *Clin Infect Dis*. 2017; 64 (6): 711-8. doi: 10.1093/cid/ciw805.
- 26.- Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo R A, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28(4):521-547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025.
- 27.- Tamma P D, Aitken S L, Bonomo R A, Mathers A J, van Duin D, Clancy C J. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacterales* (ESBL-E), carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2021; 72(7): e169-e183. doi: 10.1093/cid/ciaa1478.
- 28.- Tumbarello M, Trecarichi E M, Corona A, De Rosa F G, Bassetti M, Mussini C, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 2019; 68 (3): 55-364. doi: 10.1093/cid/ciy492.
- 29.- van Duin D, Lok J J, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez, F, et al. Antibacterial Resistance Leadership Group. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis*. 2018; 66(2): 163-71. doi: 10.1093/cid/cix783.
- 30.- Tsolaki V, Mantzarlis K, Mpakalis A, Malli E T, Tsimpoukas F, Tsirogianni A, et al. Ceftazidime-avibactam to treat life-threatening infections by carbapenem-resistant pathogens in critically ill mechanically ventilated patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (3): e02320-19. doi: 10.1128/AAC.02320-19.
- 31.- Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, Mantengoli E, Mularoni A, Venditti, M, et al. Ceftazidime-avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* infections: a retrospective observational multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2021; 73 (9): 1664-76. doi: 10.1093/cid/ciab176.
- 32.- Chen Y, Huang H B, Peng J M, Weng L, Du B. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacterales* bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Microbiol Spectr*. 2022; 10 (2): e0260321. doi: 10.1128/spectrum.02603-21.
- 33.- Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, Giordano C, Nencini E, Russo A, et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit. Care* 2020; 24: 29. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2742-9>.
- 34.- Giannella M, Trecarichi E M, De Rosa F G, Del Bono V, Bassetti, M, Lewis R E, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(12): 1357-62. doi: 10.1111/1469-0691.12747.
- 35.- Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, et al. Risks of infection and mortality among patients colonized with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: validation of scores and proposal for management. *Clin Infect Dis*. 2018; 66 (8):1204-10. doi: 10.1093/cid/cix991.
- 36.- Giannella M, Bartoletti M, Morelli M C, Tedeschi S, Cristini F, Tumietto F, et al. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* after liver transplantation: the importance of pre- and posttransplant colonization. *Am J Transplant*. 2015; 15(6): 1708-15. doi: 10.1111/ajt.13136.
- 37.- Herrera F, Torres D, Laborde A, Berrueto L, Jordán R, Rossi I R, et al. Argentine Group for the Study of Bacteremia in Cancer and Stem Cell Transplant (ROCAS) Study. Development of a clinical score to stratify the risk for carbapenem-resistant *Enterobacterales* bacteremia in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12 (2): 226. doi: 10.3390/antibiotics12020226.