

# Resistencia antibiótica y trasplante renal

Oscar Len Abad

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Nefrología Sup Ext 2018;9(2):28-33

## INTRODUCCIÓN

La expectativa y calidad de vida de los pacientes sometidos a trasplante renal (TR) han mejorado significativamente en las últimas décadas. Estos avances se deben al desarrollo de fármacos inmunosupresores más potentes y seguros, y a la implementación de guías clínicas que han permitido optimizar las estrategias profilácticas frente a los principales microorganismos oportunistas<sup>1</sup>. Sin embargo, una amenaza importante a esta mejora es el incremento progresivo en la incidencia de infecciones debidas a microorganismos resistentes a los antibióticos, de las que no escapa el receptor de TR. Según la Organización Mundial de la Salud, este incremento se considera actualmente una de las mayores amenazas mundiales. Los fallecimientos causados por esta circunstancia en el ámbito mundial se calcularon en 700.000 en 2016, 25.000 en Europa, con un gasto asociado de 1,5 millones de euros. En España, en dicho período, según datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, se produjeron 2.500 fallecimientos debidos a la infección por bacterias multiresistentes (MR). Estas bacterias incluyen bacilos gramnegativos (BGN) no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem, enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o resistentes a carbapenem (en especial, *Klebsiella pneumoniae*) o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)<sup>2</sup>. Los receptores de TR son particularmente vulnerables al desarrollo de infecciones por BGN-MR, presentan una exposición prolongada al entorno sanitario, requieren procedi-

mientos diagnósticos y terapéuticos invasivos y están expuestos a antibióticos de amplio espectro<sup>2</sup>. La inmunosupresión no solo aumenta la susceptibilidad a la infección, también empeora su pronóstico dado su efecto deletéreo sobre la respuesta inmune del huésped. Por otro lado, el limitado arsenal terapéutico disponible frente a estos microorganismos a menudo implica el uso de antibióticos potencialmente nefrotóxicos, lo que representa un riesgo adicional al coincidir con otros tratamientos también potencialmente nefrotóxicos pero, a la vez, imprescindibles, como los inhibidores de la calcineurina. Por lo tanto, el enfoque terapéutico de las infecciones por microorganismos MR en los receptores de TR resulta particularmente desafiante en comparación con otros grupos de pacientes.

## MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Aunque las infecciones producidas por microorganismos grampositivos, tales como SARM y *Enterococcus* spp. resistentes a glucopéptidos, son frecuentes en el entorno hospitalario, tenemos disponibles nuevos antibióticos con una excelente actividad in vitro y una farmacocinética y perfil de seguridad muy favorables<sup>3</sup>. Sin embargo, en el TR, el mayor problema lo representan los BGN-MR por 2 motivos principales: *a*) la incidencia de infección por BGN es la predominante, concretamente, la infección del tracto urinario (ITU), y *b*) los BGN-MR, en algunos casos, han desarrollado mecanismos de resistencia frente a la mayoría, sino todos, los antibióticos disponibles.

Las enterobacterias y *P. aeruginosa* constituyen los BGN en los que tales desafíos terapéuticos se observan con mayor frecuencia en la práctica clínica diaria. Aunque la resistencia de estos microorganismos a diferentes antibióticos puede explicarse por la selección de mutaciones cromosómicas, el mecanismo más comúnmente involucra-

**Correspondencia:** Oscar Len Abad

Servei de Malalties Infeccioses.

Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

oscar.len@vhir.org

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

do es la adquisición de genes exógenos localizados en elementos genéticos inmóviles (plásmidos). Entre estos genes, el papel fundamental lo juegan los que codifican la producción de BLEE, las betalactamasas tipo AmpC y las carbapenemasas<sup>4</sup>:

- **BLEE.** Estas enzimas pueden hidrolizar y, por lo tanto, proporcionar resistencia a penicilinas, aztreonam y todas las generaciones de cefalosporinas, a excepción de cefamicinas (es decir, cefoxitina, cefotetán o cefmetazol). Además de las cefamicinas, las BLEE no hidrolizan carbapenems, y son inhibidas por los inhibidores de la betalactamasa, como el ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam y avibactam. Además, las enterobacterias productoras de BLEE suelen ser menos susceptibles a los antibióticos que no son betalactámicos (aminoglucósidos, quinolonas o cotrimoxazol) que otras bacterias. Los genes que codifican BLEE se pueden localizar en plásmidos, lo que facilita la diseminación horizontal de una bacteria a otra. La producción de BLEE también puede verse en *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.
- **Betalactamasas tipo AmpC.** Estas enzimas son cefalosporinasas codificadas en el cromosoma de muchas enterobacterias y otros BGN como *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. Confieren resistencia a cefalosporinas de primera y segunda generaciones y cefoxitina, así como a la mayoría de las combinaciones de penicilinas y de inhibidores de betalactamasa. En muchas enterobacterias (como *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* y *Serratia marcescens*) y *P. aeruginosa*, las betalactamasas de tipo AmpC se expresan constitutivamente a bajo nivel, pero pueden inducirse bajo exposición a betalactámicos (especialmente cefalosporinas de tercera generación) a través de mutaciones en genes reguladores. La sobreproducción de AmpC resultante puede conferir resistencia adicional a las cefalosporinas de tercera y quinta generaciones, al tiempo que permanece susceptible a las cefalosporinas de cuarta generación. Los genes que codifican estas enzimas también pueden ubicarse en plásmidos móviles, con el potencial de diseminación a otras bacterias. Sin embargo, en términos generales, las betalactamasas de tipo AmpC se encuentran con menor frecuencia en plásmidos que las BLEE.
- **Carbapenemasas.** Estas enzimas constituyen un grupo diverso que se caracteriza por su capacidad para hidrolizar

carbapenems (ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem). Las carbapenemasas pertenecen fundamentalmente a 3 clases diferentes según la clasificación molecular de Ambler: *a*) clase A, principalmente enzimas de tipo KPC; *b*) clase B o metalobetalactamasas (MBL), principalmente enzimas de tipo VIM, IMP y NDM, y *c*) clase D, principalmente grupo OXA-48. Aunque la mayoría de las carbapenemasas también hidroliza las clases restantes de betalactámicos, algunas de ellas no ejercen actividad significativa frente a cefalosporinas de amplio espectro (como cefotaxima y ceftazidima) y aztreonam (carbapenemasas del grupo OXA-48), mientras que otras no hidrolizan aztreonam (MBL). La transferencia horizontal a través de plásmidos es el modo más común de diseminación.

### DEFINICIÓN DE MULTIRRESISTENTE, EXTREMADAMENTE RESISTENTE Y PANRESISTENTE

Existen unas definiciones de consenso propuestas conjuntamente por el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), que establecen una terminología internacional estandarizada para describir los perfiles de resistencia adquiridos en enterobacterias (excluyendo *Salmonella* y *Shigella*), *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.<sup>5</sup>. Estas definiciones no tienen en cuenta los patrones de resistencia intrínseca mostrados por los diferentes microorganismos. En estas definiciones de consenso para las bacterias MR, extremadamente resistentes (XDR) y panresistentes (PDR), las diferentes clases de antimicrobianos se distribuyen en categorías según se prescriban frente a enterobacterias, *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* spp. (tabla 1).

- **MR.** El microorganismo muestra sensibilidad intermedia o resistencia al menos a un agente en 3 o más categorías de antibióticos.
- **XDR.** El microorganismo muestra resistencia al menos a un agente en todas las categorías menos 1 o 2.
- **PDR.** El microorganismo muestra resistencia adquirida a todos los agentes en todas las categorías antibióticas.

Aunque estas definiciones no se correlacionan necesariamente con la presencia de los mecanismos de resistencia

**Tabla 1.** Categorías de antibióticos usados para definir bacterias multirresistentes (MR), extremadamente resistentes (XDR) y panresistentes (PDR)

Microorganismo	
<b>Enterobacterias</b>	Penicilinas, penicilinas con inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas de primera y segunda generaciones, cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones, cefalosporinas de quinta generación, cefamicinas, monobactams, carbapenems, aminoglucósidos, quinolonas, cotrimoxazol, tetraciclinas, glicilciclinas, fosfomicina y colistina
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	Penicilinas antipseudomónicas con inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas antipseudomónicas, monobactams, carbapenems, aminoglucósidos, quinolonas, fosfomicina y colistina
<b><i>Acinetobacter baumannii</i></b>	Ampicilina + sulbactam, penicilinas antipseudomónicas con inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones, carbapenems, aminoglucósidos, quinolonas, cotrimoxazol, tetraciclinas y colistina

más frecuentes que se encuentran en enterobacterias (es decir, BLEE, betalactamasas tipo AmpC o carbapenemasas), todos los aislados de este grupo que albergan dichos mecanismos deben considerarse, al menos, como MR.

## CONSIDERACIONES CLÍNICAS PARTICULARES DE LA INFECCIÓN POR BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES EN EL TRASPLANTE RENAL

El tracto urinario es la fuente de la mayoría de las infecciones postrasplante, incluida la bacteriemia, entre los receptores de TR, frecuentemente en forma de cistitis no complicada (aunque la pielonefritis aguda del injerto com-

prende hasta una décima parte de los casos)<sup>6</sup>. Las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE son más frecuentes en el TR que en otros trasplantes de órgano sólido (TOS) por esta mayor incidencia de ITU. En un estudio español, que reclutó 4.000 receptores de TOS e incluyó 249 episodios (4,4%) de ITU, se observó que *Escherichia coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado (57,8%) y que el 25% fueron bacterias productoras de BLEE<sup>6</sup>.

*E. coli* productora de BLEE representa hasta el 12% de las infecciones en el TR, particularmente en presencia de trasplante de páncreas simultáneo, terapia renal sustitutiva tras el trasplante, uso previo de antibióticos u obstrucción o instrumentación del tracto urinario. Alrededor del 70% de las complicaciones causadas por BGN productores de BLEE o hiperproductores de AmpC son ITU; otras fuentes potenciales de infección incluyen el lecho quirúrgico, la presencia de linfocele o fístulas urinarias<sup>7</sup>. *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC) puede ser responsable de ITU, asociada o no con bacteriemia y episodios recurrentes<sup>8</sup>. Además, este microorganismo comúnmente está involucrado en infecciones intraabdominales relacionadas con el procedimiento quirúrgico, como colecciones, abscesos o hematomas.

Con respecto a *P. aeruginosa* MR, las manifestaciones clínicas más comunes son la ITU y la neumonía nosocomial, a menudo complicadas por el desarrollo de bacteriemia asociada<sup>9</sup>. Del mismo modo, *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem constituye una causa no infrecuente de neumonía nosocomial, particularmente en forma de neumonía asociada a la ventilación, y es responsable de hasta el 3% de todos los episodios de bacteriemia después del TR<sup>10</sup>.

En la última década se ha observado un aumento progresivo de la tasa de resistencia entre los microorganismos responsables de la ITU en el TR. Un estudio español comparó la incidencia de ITU en TR entre los períodos 2002-2004 y 2011-2013 y observó una disminución en la frecuencia de *E. coli* (del 60 al 46%) mientras aumentaba la de *K. pneumoniae* (del 9 al 15%), así como la de *Enterobacter cloacae* (del 0,6 al 3%) y *P. aeruginosa* (del 2 al 8%). Este cambio se correspondía con un aumento en la incidencia

de enterobacterias productoras de BLEE (del 6 al 26%) y de carbapenemasa (del 0 al 5%). Estos cambios en la epidemiología conllevan una modificación del tratamiento antibiótico empírico al utilizar antibióticos de mayor espectro, lo que a su vez implica mayor presión antibiótica y, finalmente, más aparición de resistencias<sup>11</sup>.

En general, las infecciones causadas por BGN-MR presentan una mayor mortalidad atribuible que las debidas a microorganismos susceptibles. Este hecho se debe, principalmente, al aumento de las probabilidades de iniciar una terapia antimicrobiana empírica inadecuada y al fracaso clínico de la terapia dirigida, incluso cuando se usan antibióticos con actividad *in vitro*.

### FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE INFECCIONES POR BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES EN EL TRASPLANTE RENAL

De forma global, los factores de riesgo generalmente asociados con la infección por BGN-MR en los receptores de TR incluyen la edad mayor de 50 años, la infección por el virus de la hepatitis C, la terapia de reemplazo renal después del trasplante y la reintervención quirúrgica, el trasplante de riñón-páncreas y la nefrostomía postrasplante<sup>7,9</sup>.

Los factores de riesgo específicos para la infección por enterobacterias productoras de BLEE en TR incluyen el trasplante de riñón-páncreas, el uso previo de antibióticos, la terapia de reemplazo renal después del trasplante y la obstrucción urinaria postrasplante<sup>7</sup>. En relación con el uso previo de antibióticos, 2 de los principales factores asociados son la profilaxis antibiótica y el tratamiento de la bacteriuria asintomática. Así, la administración de cotrimoxazol como profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* se ha relacionado con un aumento de la incidencia de bacteriuria por *Pseudomonas* spp. y un aumento de la resistencia de *E. coli* a cotrimoxazol del 50 al 90%, sin que se modificase la frecuencia de episodios de cistitis ni de pielonefritis<sup>12</sup>. Finalmente, el tratamiento de la bacteriuria asintomática en el TR, una vez retirado el catéter doble J, no disminuye la incidencia de pielonefritis posterior, pero provoca un aumento de la infección o colonización por

bacterias MR<sup>13</sup>. La asociación entre la colonización de enterobacterias productoras de BLEE rectal y el riesgo de ITU por estos microorganismos en el TR también se ha demostrado: el 55% de los pacientes con ITU por enterobacterias productoras de BLEE tenían antecedentes previos de colonización rectal; estos estudios también han confirmado que la ITU recurrente por enterobacterias productoras de BLEE es frecuente (40%) y se asocia con una edad más avanzada y bacteriuria persistente después del tratamiento apropiado<sup>14</sup>. La epidemiología y los factores de riesgo varían según las diferentes enterobacterias productoras de BLEE. Aunque la tasa de transmisión horizontal de *K. pneumoniae* productora de BLEE es alta, es menor en el caso de *E. coli* productora de BLEE. Un estudio español que analizó 116 episodios de infección por *K. pneumoniae* en receptores de TOS informó de que más de la mitad de los aislados eran productores de BLEE (53%); aproximadamente la mitad de ellos fueron diagnosticados en el primer mes después del trasplante y la infección urinaria se registró con mayor frecuencia (72%), especialmente en TR (11%), seguido del hepático (7%), el cardíaco (5%) y el combinado (6%)<sup>15</sup>.

En cuanto a *P. aeruginosa* MR, los factores de riesgo descritos en la población de TOS son el trasplante previo, la adquisición nosocomial, el ingreso previo en UCI y la situación de *shock* séptico<sup>9</sup>.

### ABORDAJE DE LA INFECCIÓN POR BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES EN EL TRASPLANTE RENAL

Se recomienda lavarse las manos y desinfectarse con geles a base de alcohol antes y después de tocar a los pacientes colonizados o infectados por microorganismos MR. También se recomiendan precauciones de aislamiento de contacto, incluido el aislamiento en habitación individual, en el caso de pacientes colonizados o infectados por BGN MR (a excepción de *E. coli* productora de BLEE)<sup>1</sup>.

Los carbapenems (en concreto, ertapenem) se recomiendan como tratamiento empírico y dirigido de las infecciones moderadas o graves causadas por enterobacterias productoras de BLEE en receptores de TR. Sin embargo, el

uso de carbapenems debe evitarse siempre que sea posible, especialmente en el caso de la profilaxis quirúrgica en el paciente colonizado. El uso de combinaciones de penicilinas y de inhibidores de betalactamasa parece razonable en receptores con infecciones por enterobacterias productoras de BLEE no bacteriémicas (especialmente ITU)<sup>1</sup>.

El tratamiento combinado se recomienda como tratamiento de primera línea para los pacientes diagnosticados con una infección grave causada por microorganismos productores de carbapenemasas. El tratamiento combinado se realizará con 2 antimicrobianos totalmente activos (que incluyen colistina, tigeciclina, aminoglucósido o fosfomicina y meropenem) si la CMI (concentración mínima inhibitoria) es < 8 mg/l. La fosfomicina se usa preferiblemente en tratamientos de combinación de 3 medicamentos. Las concentraciones medias de suero y las concentraciones urinarias de tigeciclina son bajas. Por lo tanto, la tigeciclina no es adecuada para el tratamiento de bacteriemia o ITU. La monoterapia se recomienda para las infecciones no graves, cuando se pueda prescribir un antibiótico totalmente activo, con una penetración adecuada en el lugar de la infección, particularmente para la ITU no grave; en este caso, podría considerarse fosfomicina-trometamol. La monoterapia con carbapenem (administrada por infusión prolongada) puede considerarse para infecciones leves si el microorganismo es sensible y el foco de la infección está adecuadamente controlado; por ejemplo, sepsis urinaria sin obstrucción del tracto urinario ni síntomas o signos de sepsis grave o *shock* séptico. Tanto los aminoglucósidos como la colistina se reservarán como antibióticos de última elección dada su potencial nefrotoxicidad. Se puede considerar el uso de ceftazidima-avibactam si la cepa muestra sensibilidad *in vitro*<sup>1</sup>.

En el caso de *P. aeruginosa* MR, la combinación de antibióticos no persigue mejorar la supervivencia en comparación con la monoterapia; pretende que al menos un antibiótico sea activo. Los aminoglucósidos están indicados en ITU complicada causada por cepas XDR siempre que sea sensible y con monitorización de la función renal. Ceftolozano-tazobactam sería la alternativa en caso de bacteriemia o neumonía. La colistina sería la última opción en caso de resistencia o imposibilidad de administración del resto de antibióticos<sup>1</sup>.

## CONCLUSIÓN

La prevalencia de la resistencia antibiótica está en aumento debido al incremento en la incidencia de bacterias MR y al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro. En TR, esta situación es especialmente preocupante en la ITU y, más concretamente, en la pielonefritis del injerto, con las consecuencias deletéreas que conlleva para el funcionamiento de este. Se debe ser muy riguroso a la hora de escoger el tratamiento empírico con relación al tipo, dosis y tiempo de administración, así como optimizarlo tan pronto como se disponga de los resultados microbiológicos, para no contribuir a la generación de más resistencias.

## Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudiol C, et al; Spanish Society of Transplantation (SET); Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC); Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (RD16/0016). Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018;32:36-57.
2. Cervera C, Van Delden C, Gavalda J, Welte T, Akova M, Carratalà J. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:49-73.
3. Rodvold KA, McConeghy KW. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Therapy: Past, Present, and Future. *Clin Infect Dis*. 2014;58 Suppl 1:S20-7.
4. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ*. 2016;352:h6420.
5. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, 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;18:268-81.

6. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguardo JM, et al; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:595-603.
7. Linares L, Cervera C, Cofán F, Lizaso D, Marco F, Ricart MJ, et al. Risk factors for infection with extended-spectrum and AmpC  $\beta$ -lactamase-producing gram-negative rods in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:1000-5.
8. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, et al. Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients. *Am J Transplant*. 2015;15:1021-7.
9. Bodro M, Sabé N, Tubau F, Lladó L, Baliellas C, González-Costello J, et al. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2015;99:616-22.
10. Shields RK, Clancy CJ, Gillis LM, Kwak EJ, Silveira FP, Massih RC, et al. Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections among solid organ transplant recipients. *PLoS One*. 2012;7:e52349.
11. Origüen J, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, González E, Morales JM, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis*. 2016;18:575-84.
12. Singh R, Bemelman FJ, Hodiament CJ, Idu MM, Ten Berge IJM, Geerlings SE. The impact of trimethoprim-sulfamethoxazole as *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis on the occurrence of asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients: A retrospective before-after study. *BMC Infect Dis*. 2016;16:90.
13. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Polanco N, Gutiérrez E, González E, et al. Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2016;16:2943-53.
14. Pilms B, Scemla A, Join-Lambert O, Mamzer MF, Lortholary O, Legendre C, et al. ESBL-producing enterobacteriaceae-related urinary tract infections in kidney transplant recipients: incidence and risk factors for recurrence. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47:714-8.
15. Linares L, Cervera C, Hoyo I, Sanclemente G, Marco F, Cofán F, et al. *Klebsiella pneumoniae* infection in solid organ transplant recipients: Epidemiology and antibiotic resistance. *Transplant Proc*. 2010;42:2941-3.