

Colección

**Trabajos Clave**

Serie

# **Infección por *Pseudomonas aeruginosa* Hipermutables**

## **Tobramicina**

### **Respuesta de *Pseudomonas aeruginosa* Hipermutables a Antibióticos**

Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Parkville, Australia,  
y otros centros participantes

**Antimicrobial Agents and Chemotherapy**

66(3):1-16, Mar 2022



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Respuesta de *Pseudomonas aeruginosa* Hipermutables a Antibióticos

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Simulated Intravenous versus Inhaled Tobramycin with or without Intravenous Ceftazidime Evaluated against Hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* via a Dynamic Biofilm Model and Mechanism-Based Modeling**

de

**Bilal H, Tait J, Landersdorfer C y colaboradores**

integrantes de

Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Parkville, Australia, y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 16 páginas, fue editado por

**Antimicrobial Agents and Chemotherapy**

66(3):1-16, Mar 2022

**El tratamiento combinado de ceftazidima y tobramicina inhalada es efectivo para las exacerbaciones pulmonares agudas causadas por *Pseudomonas aeruginosa* hipermutable, que generan una alta morbimortalidad.**

## Introducción y objetivos

Las infecciones respiratorias causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (FQ) representan un desafío significativo, ya que las exacerbaciones agudas causadas por esta bacteria son responsables de una alta morbimortalidad. El uso extendido de antibióticos ha promovido cambios fenotípicos en *P. aeruginosa*, con incremento de las cepas multirresistentes. El fenotipo hipermutante de *P. aeruginosa* (PAH) se encuentra en hasta el 65% de *P. aeruginosa* aislada de pacientes con FQ. En las infecciones respiratorias se observa la transición de la fase bacteriana inicial (fase planctónica) a la formación de la biopelícula. La formación de la biopelícula modifica las condiciones ambientales para las bacterias, aumenta la diversidad fenotípica, restringe el acceso de los antibióticos y disminuye la actividad antimicrobiana. Las PAH desarrollan resistencia antibiótica con mayor velocidad que las cepas no hipermutables, por lo que representan un desafío clínico significativo.

La ceftazidima (CTZ) y la tobramicina (TOB) son antibióticos de primera línea para las exacerbaciones de las infecciones respiratorias por *P. aeruginosa*, aunque no se recomienda la monoterapia; la información disponible sobre la dosificación racional en caso de cepas resistentes es limitada. La concentración inhibitoria mínima (CIM) en la biopelícula para la mayoría de los antibióticos (incluidas la CTZ y la TOB) es usualmente más del doble que la CIM para las bacterias planctónicas.

La TOB inhalada (TOB INH) es ampliamente utilizada en los pacientes con FQ, con el objetivo de erradicar *P. aeruginosa* y de controlar las infecciones crónicas, pero no se emplea de manera habitual en las exacerbaciones agudas. La administración por inhalación asegura altas concentraciones del antibiótico en el líquido pulmonar. No se conocen los efectos de la TOB INH sobre la PAH, ya sea en las formas planctónicas como en las biopelículas.

En este estudio los autores utilizaron un modelo de cámara de biorreacción y de biopelícula dinámica para

investigar los perfiles farmacocinéticos de la CTZ y de la TOB (intravenosa [i.v.] frente a inhalada), como monoterapia y como combinación frente a cepas de PAH.

## Materiales y métodos

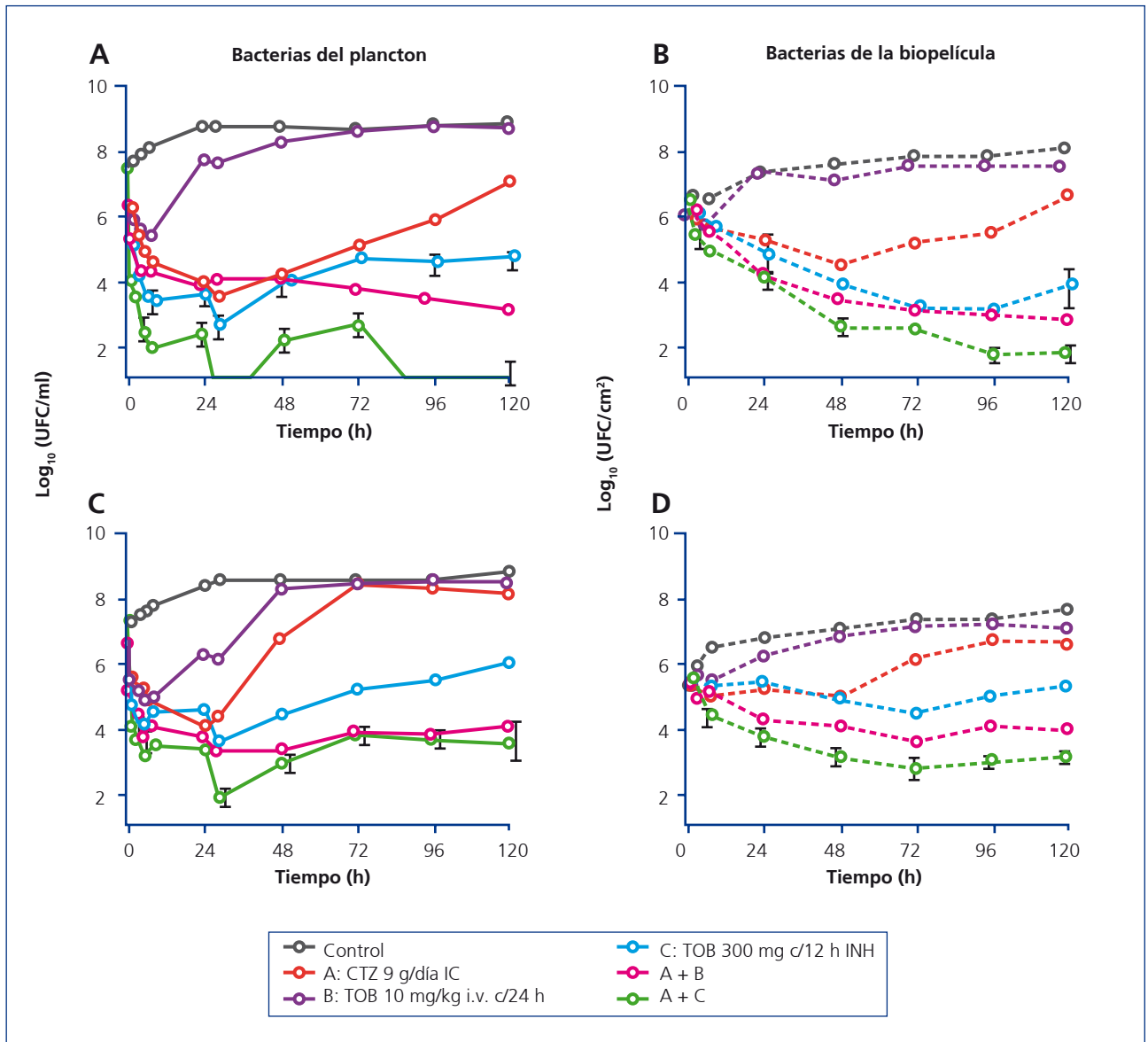
Las cámaras de biorreacción fueron estandarizadas para simular la vida media de los antibióticos en el líquido pulmonar con las dosis diarias máximas recomendadas (CTZ 9 g/día i.v.; TOB 10 mg/kg/día i.v.; TOB INH 300 mg c/12 h). Se emplearon 2 cepas de PAH, la CW30 y la CW8. Los recuentos bacterianos se realizaron de manera estandarizada al inicio del estudio y a las 24 h, 72 h y 120 h.

## Resultados

La simulación de monofarmacoterapia con TOB i.v. produjo la muerte inicial de  $\geq 2 \log_{10}$  unidades formadoras de colonias (UFC)/ml de bacterias planctónicas a las 7 h de administrada, seguida de un retorno del crecimiento de las colonias a los valores iniciales en alrededor de 48 h. La amplificación de la resistencia se observó entre las 72 h y las 120 h.

La simulación con TOB INH para la cepa CW30 produjo la eliminación inicial de  $4.2 \log_{10}$  UFC/ml a las 7 horas de la administración; las colonias viables permanecieron suprimidas a  $4.7 \log_{10}$  UFC/ml entre las 72 h y las 120 h (aproximadamente  $4.0 \log_{10}$  UFC/ml por debajo de la TOB i.v.). Para la CW8, la TOB INH alcanzó las  $2.7 \log_{10}$  UFC/ml iniciales, seguida por un retorno del crecimiento a  $5.9 \log_{10}$  UFC/ml a las 120 h,  $2.5 \log_{10}$  UFC/ml por debajo del recuento para la TOB i.v.

La monoterapia con CTZ alcanzó  $\geq 2.2 \log_{10}$  UFC/ml de eliminación inicial a las 7 h, para ambas cepas, seguida de retorno del crecimiento. La CIM fue de 64 mg/l para CW30 y de 128 mg/l para CW8. La combinación TOB i.v. + CTZ mostró eliminación bacteriana mejorada a las 72 h y sinergia entre las 96 h y las 120 h para CW30, mientras que para CW8 el mejoramiento de la eliminación se observó a las 5 h y la sinergia se registró a partir de las 48 h.



**Figura 1.** Recuentos totales de bacterias viables para control de crecimiento. Tratamientos con ceftazidima en infusión continua y con tobramicina intravenosa intermitente o inhalada. Las muestras fueron obtenidas del líquido de la cámara de biorreacción (bacterias del plancton) y de las placas de biopelícula (bacterias de la biopelícula). El eje de ordenadas comienza en el límite del recuento. Los resultados del tratamiento C para la cepa CW30 y los resultados de A + C para ambas cepas se presentan como medias  $\pm$  error estándar de 2 muestras. CTZ, ceftazidima; IC, infusión continua; INH, inhalada; i.v., intravenosa; TOB, tobramicina; UFC, unidades formadoras de colonias.

La combinación TOB INH + CTZ produjo eliminación más intensa y más sostenida que la combinación TOB i.v. + CTZ. Para CW30 y CW8, los recuentos de colonias (en UFC/ml) a las 120 h fueron 0.47% y 36%, respectivamente, para la combinación TOB INH + CTZ, en relación con la combinación TOB i.v. + CTZ.

Las monoterapias con TOB i.v. y CTZ fueron ineficaces contra las bacterias de la biopelícula y produjeron solamente la eliminación moderada de ambas cepas de PAH. La monoterapia con TOB INH logró una eliminación máxima de 3.3 log<sub>10</sub> UFC/cm<sup>2</sup> para CW30 y de 0.9 log<sub>10</sub> UFC/cm<sup>2</sup> para CW8. Se observó amplificación de bacterias resistentes con las monoterapias i.v. La combinación TOB INH + CTZ produjo eliminación más pronunciada de ambas cepas, con efecto sinérgico evidente después de las 24 h a 48 h.

Las combinaciones de antibióticos lograron mayor supresión de bacterias resistentes en el plancton y en la biopelícula, en comparación con los efectos de cada antibiótico por separado.

## Discusión y conclusiones

El presente estudio *in vitro* se realizó en una cámara de biorreacción, con un modelo de biopelícula dinámica, para evaluar la efectividad de los antibióticos para PAH. Se compararon los efectos de la CTZ y de la TOB (i.v. e inhalada) frente a cepas de PAH (CW30 y CW8), en distintos esquemas terapéuticos: monoterapia, TOB INH + CTZ y TOB i.v. + CTZ. La administración de CTZ se hizo de tal modo de simular una infusión i.v. continua de 9g/día, lo que mantiene CIM adecuadas para *P. aeruginosa*. La administración de TOB i.v. simuló una dosis

de 10 mg/kg/día, mientras que la TOB INH simuló una dosificación inhalada de 300 mg cada 12 h.

Las monoterapias con CTZ, con TOB INH y con TOB i.v. fueron ineficaces para impedir el retorno del crecimiento bacteriano y la emergencia de cepas resistentes, tanto en las bacterias planctónicas como en las de la biopelícula. En este estudio, las monoterapias fueron, además, menos eficaces contra las bacterias de la biopelícula que contra las del plancton. Existen múltiples mecanismos que pueden contribuir a la resistencia de *P. aeruginosa* en las biopelículas; algunos de ellos son de naturaleza general, mientras que otros son específicos para una clase particular de antibióticos, como los aminoglicósidos y los betalactámicos. Los autores señalan que el fracaso en este estudio de la monoterapia con CTZ, con TOB INH y con TOB i.v. es un fuerte argumento en contra del tratamiento con un solo agente antimicrobiano de las infecciones causadas por cepas de PAH formadoras de biopelículas. El mayor efecto antibacteriano se observó con la combinación de CTZ con TOB INH. Un hallazgo adicional significativo fue la supresión de la aparición de cepas resistentes.

La potenciación y sinergia de los 2 antibióticos para la eliminación bacteriana puede ser resultado de las diferencias entre los mecanismos de acción de ambos agentes. La CTZ inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana, mientras que la TOB bloquea la síntesis proteica y altera la membrana bacteriana, lo que puede producir el aumento de la concentración de CTZ en el espacio periplasmático.

Los mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa* contra los aminoglicósidos incluyen la mayor expresión del complejo proteico MexXY-OprM, la modificación del sitio objetivo, el clivaje enzimático y la reducción de la permeabilidad de la membrana externa. Se desconoce el mecanismo por el cual los regímenes combinados logran mejor actividad contra las bacterias en la biopelícula, pero se especula que puede estar relacionado con la capacidad de la TOB para inhibir la adherencia bacteriana y la formación de microcolonias durante la circulación de células entre el plancton y la biopelícula.

La administración de antibióticos por vía inhalatoria ofrece varias ventajas potenciales, incluida la de lograr una relación de concentración pulmón-plasma sustancialmente mayor que la administración i.v. Para el caso de antibióticos con un margen terapéutico pequeño

(como la TOB), significa reducir la toxicidad, especialmente renal. Los antibióticos inhalados han sido utilizados por décadas para tratar las infecciones pulmonares crónicas, incluidas las que ocurren en pacientes con FQ. Los estudios controlados no han podido, sin embargo, ser concluyentes, en gran parte por heterogeneidad en las metodologías de investigación. Se reconoce que en los pacientes con FQ existen nichos pulmonares donde *P. aeruginosa* se acantona, y a donde el antibiótico llega mejor por vía i.v. Los autores sugieren que la administración de TOB i.v. más TOB INH en forma conjunta podría mejorar la efectividad del antibiótico, sin aumentar su toxicidad.

Los autores señalan que este es el primer estudio en analizar distintos regímenes de antibióticos, solos y combinados, contra cepas de PAH, en una cámara de biorreacción con un modelo de biopelícula dinámica; en esta investigación también se analizaron en bacterias planctónicas y en aquellas de la biopelícula. Mencionan también algunas limitaciones: (i) al ser un modelo *in vitro* no pueden replicarse todos los factores existentes en los pulmones de los pacientes con FQ; (ii) el modelo artificial carece de la respuesta inmunitaria presente en el tejido vivo; (iii) no se estudiaron los cambios genómicos en las cepas resistentes; (iv) no se exploraron los posibles cambios en la biopelícula con los diferentes esquemas de antibióticos.

En conclusión, el estudio indica que la monoterapia con CTZ o con TOB contra PAH no es eficaz para lograr la reducción sostenida de la población bacteriana planctónica o de biopelícula. La combinación de antibióticos, especialmente con TOB INH, aumenta la actividad sinérgica antibacteriana.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siic.info/dato/resiic.php/173599](http://www.siic.info/dato/resiic.php/173599)