

Alternativas terapéuticas frente a bacterias resistentes

Vicente Pintado

Fármacos antiguos y nuevos en el tratamiento de la infección por bacterias multirresistentes

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

La falta de nuevos antibióticos para bacterias multirresistentes es especialmente preocupante en microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasa, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. Esta situación ha condicionado la reutilización de antibióticos "antiguos" (colistina, fosfomicina), el empleo de otros más recientes con nuevas indicaciones o pautas de dosificación (tigeciclina, meropenem) así como la introducción de antibióticos "nuevos" (β -lactámicos, lipoglucopeptidos, oxazolidinonas) que constituyen el tema de la presente revisión.

Palabras clave: multirresistencia, nuevos antibióticos

Old and new antibiotics for therapy of multidrug resistant bacteria

ABSTRACT

The lack of new antibiotics for multidrug-resistant bacteria is a matter of concern in microorganisms such as *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. This situation has conditioned the reuse of "old" antibiotics (colistin, fosfomicin), the use of more recent antibiotics with new indications or dosage regimens (tigecycline, meropenem) and the introduction of "new" antibiotics (β -lactams, lipoglycopeptides, oxazolidinones) that are the subject of this review.

Keywords: multidrug resistance, new antimicrobial drugs

INTRODUCCIÓN

La progresiva resistencia a antimicrobianos constituye un problema sanitario de primera magnitud, tanto en bacterias gramnegativas (BGN) como grampositivas (BGP). Las bacterias resistentes a múltiples antibióticos (MDR, *multidrug resistant*), definidas por la resistencia a ≥ 1 antibiótico de ≥ 3 familias, son causa de infecciones asociadas a alta mortalidad, estancia hospitalaria prolongada y elevado coste económico^{1,2}.

Esta situación es especialmente preocupante en las bacterias agrupadas dentro del acrónimo "ESKAPE": *Enterococcus faecium* (ERV, resistente a vancomicina), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *K. pneumoniae* (además de *E. coli*) resistente a β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasa, *Acinetobacter baumannii* (resistente a carbapenémicos), *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp. (multirresistentes) por su capacidad para "escapar" de la actividad de múltiples antibióticos³. La ausencia de nuevos antibióticos, especialmente para BGN-MDR ha llevado a múltiples sociedades científicas a alertar sobre el problema, entre las que destaca la "iniciativa 10x20" de la IDSA, que ha propuesto desarrollar 10 nuevos antibióticos para el año 2020⁴.

Esta situación ha condicionado la reutilización de antibióticos "antiguos" (colistina, fosfomicina), el empleo de otros más recientes con nuevas indicaciones o pautas de dosificación (tigeciclina, meropenem) así como la introducción de antibióticos "nuevos" (β -lactámicos, lipoglucopeptidos, oxazolidinonas) que constituyen el tema de la presente revisión. En la tabla 1 se resumen la farmacología, espectro e indicaciones terapéuticas de estos nuevos y antiguos antibióticos que en la actualidad se emplean en el tratamiento de las infecciones por bacterias MDR.

β -LACTÁMICOS

Ceftarolina y ceftobibrol son nuevas cefalosporinas de amplio espectro que incluyen BGN y BGP (SARM). La combina-

Correspondencia:
Vicente Pintado
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
E-mail: vicente.pintado@salud.madrid.org

Tabla 1 Características farmacológicas, espectro e indicaciones terapéuticas de los principales antibióticos para bacterias multirresistentes.					
Antibiótico	Familia (vía)	Dosis	Espectro de actividad	Indicaciones	Comentarios
Ceftarolina Fosamil	Cefalosporina (i.v.)	600 mg / 12 h	Enterobacterias (no BLEE ni AmpC) <i>S. aureus</i> (SASM, SARM), <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i>	Neumonía comunitaria Infección de piel-partes blandas	Activa frente a SARM
Ceftobiprol	Cefalosporina (i.v.)	500 mg / 8 h	Enterobacterias (no BLEE ni AmpC) <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> (SASM, SARM)	Neumonía comunitaria Neumonía nosocomial Infección de piel-partes blandas	No aprobada por las agencias reguladoras sanitarias
Ceftazidima/ Avibactam	Cefalosporina + inhibidor (i.v.)	2500 mg / 8 h	Enterobacterias (productoras de BLEE y carbapenemasa de clases A y D) <i>P. aeruginosa</i>	Infección urinaria Infección intraabdominal	Activa frente a carbapenemasas de clase A (KPC) y D (OXA)
Ceftolozano/ Tazobactam	Cefalosporina + inhibidor (i.v.)	1500 mg / 8 h	Enterobacterias (BLEE y AmpC) <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. fragilis</i>	Infección urinaria Infección intraabdominal	Inactiva frente a estafilococo, enterococo y otros anaerobios
Oritavancina	Lipogluco péptido (i.v.)	1200 mg (dosis única)	<i>S. aureus</i> (SASM, SARM, VISA, VRSA) Estreptococo, enterococo (ERV), ECN	Infección de piel-partes blandas	Administración en dosis única que facilita terapia ambulatoria
Dalbavancina	Lipogluco péptido (i.v.)	1000 + 500 mg (2 dosis, día 1 y 8)	<i>S. aureus</i> (SASM, SARM, VISA) Estreptococo, enterococo, ECN	Infección de piel-partes blandas	Administración en dos dosis que facilita terapia ambulatoria
Telavancina	Lipogluco péptido (i.v.)	10 mg / kg / 24 h	<i>S. aureus</i> (SASM, SARM, VISA) Estreptococo, enterococo, ECN	Neumonía nosocomial Infección de piel-partes blandas	Neumonía nosocomial (SARM) si no hay terapia alternativa
Tedizolid	Oxazolidinona (i.v. / v.o.)	200 mg / 24 h (6 días)	<i>S. aureus</i> (SASM, SARM), ECN Estreptococo, enterococo (ERV)	Infección de piel-partes blandas	Administración en dosis única diaria y pauta corta
Fosfomicina	Derivado de ácido fosfórico (i.v. / v.o.)	BGN, 4-6 g / 6-8 h BGP, 2 g / 6 h	BGN (enterobacterias productoras de carbapenemasa y BLEE) <i>P. aeruginosa</i> , BGP (SASM, SARM)	Infección urinaria Infecciones invasivas por bacterias multirresistentes	Considerar en combinación con otros fármacos activos para bacterias multirresistentes
Tigeciclina	Glicilicina (i.v.)	50 mg / 12 h - 100 mg / 12 h ^a	<i>A. baumannii</i> , enterobacterias (productoras de carbapenemasa y/o BLEE)	Infección de piel-partes blandas Infección intraabdominal Infecciones invasivas (no ITU)	Considerar en combinación con otros fármacos activos para bacterias multirresistentes
Colistina	Polimixina E (i.v.)	4,5 MU / 12 h ^b 2-3 MU / 8 h	Enterobacterias productoras de carbapenemasa y BLEE, <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>	Infecciones por BGN multirresistentes	Considerar en combinación con otros fármacos activos para bacterias multirresistentes

BLEE = β -lactamasa de espectro extendido, SASM = *S. aureus* sensible a meticilina, SARM = *S. aureus* resistente a meticilina, VISA = *S. aureus* intermedio a vancomicina, VRSA = *S. aureus* resistente a vancomicina, ERV = Enterococo resistente a vancomicina, ECN = Estafilococo coagulasa negativo, BGN = bacterias gramnegativas, BGP = bacterias grampositivas, ITU = infección de tracto urinario, MU = millón de unidades, i.v. = intravenosa, v.o. = vía oral.

^aDosis recomendada en sepsis grave, neumonía nosocomial o bacterias con sensibilidad intermedia (CMI = 2 mg/L).

^bDosis recomendada en paciente crítico con sepsis grave o shock séptico.

ción de cefalosporinas e inhibidores de β -lactamasa (ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam) tienen una actividad superior frente a BGN-MDR^{1,2}.

Ceftarolina-fosamil^{1,2,5}. Cefalosporina de espectro similar a ceftriaxona con actividad ampliada frente a grampositivos (SASM, SARM, neumococo y estreptococos, pero no enterococo). Activa frente a múltiples enterobacterias no productoras de BLEE o AmpC (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, etc.) pero inactiva frente a *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. Ha sido aprobado para neumonía adquirida en la comunidad (NAC) e infección complicada de piel-partes blandas (IPPB). Los efectos secundarios (intolerancia digestiva y exantema) son poco frecuentes.

Ceftobiprol^{1,2}. Cefalosporina de espectro similar a cefepima con mayor actividad frente grampositivos (SARM, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*) así como enterobacterias y *P. aeruginosa*. Se ha utilizado en terapia de NAC y nosocomial, así como en IPPB, pero debido a problemas en el diseño de los ensayos su comercialización no ha sido aprobada por las agencias sanitarias.

Ceftazidima/avibactam^{1,6}. Combinación de ceftazidima con un nuevo inhibidor de β -lactamasa que le confiere mayor actividad frente a *P. aeruginosa* y enterobacterias productoras de BLEE; es activa frente a β -lactamasas de clase A, C y algunas de clase D. Es el primer antibiótico de esta familia activo frente a *K. pneumoniae* productora de KPC (la más frecuente a nivel global) y se ha utilizado con éxito en infección urinaria (ITU) por *K. pneumoniae* OXA-48. En ensayos clínicos ha mostrado eficacia similar a los comparadores en el tratamiento de ITU e infección intraabdominal (IIA) complicada. Para esta última indicación se debe combinar con metronidazol para cobertura de anaerobios. Los efectos secundarios (intolerancia digestiva y exantema) son poco frecuentes.

Ceftolozano/tazobactam^{1,7}. Combinación de tazobactam y una nueva cefalosporina que ofrece una actividad significativamente superior frente a *P. aeruginosa*, enterobacterias productoras de BLEE y *Bacteroides fragilis* (inactiva frente a estafilococos, enterococos y grampositivos anaerobios). Ha mostrado una eficacia similar a los comparadores en el tratamiento de ITU e IIA complicada. En terapia de IIA precisa combinación con metronidazol y se ha observado una eficacia inferior a la de meropenem en pacientes con insuficiencia renal moderada. Los efectos secundarios (diarrea, náuseas, fiebre y cefalea) son poco habituales.

Carbapenémicos. En la actualidad se encuentran en investigación varios carbapenémicos de amplio espectro antimicrobiano que incluye BGN (panipenem, tebipenem), BGN no fermentadores como *P. aeruginosa* y *A. baumannii* (biapenem) y SARM (tomopenem, razupenem)¹. En BGN-MDR con sensibilidad disminuida a carbapenémicos se recomienda optimizar el perfil farmacodinámico mediante el empleo de dosis supe-

riores (meropenem 2 g/8 h o doripenem 1 g/8 h) en perfusión extendida, para infecciones por bacterias en que la CMI sea ≤ 8 mg/L⁸.

LIPOGLUCOPÉPTIDOS

Estos derivados de los glucopéptidos tienen mayor actividad frente un amplio espectro de BGP entre las que destaca *S. aureus* (SASM, SARM) con sensibilidad disminuida o resistentes a vancomicina (VISA, VRSA), estafilococos coagulasa negativos (ECN), neumococo resistente a penicilina, estreptococos, *E. faecalis* y *E. faecium* (ERV)^{1,2}.

Oritavacina^{2,9}. Fármaco de acción prolongada análogo a vancomicina activo frente a múltiples grampositivos multirresistentes (SARM, VISA, VRSA y ERV). Tiene como principal ventaja su administración en dosis única intravenosa y ha mostrado una eficacia similar a la vancomicina en el tratamiento de IPPB complicadas, incluyendo las causadas por SARM. Los efectos secundarios más comunes son intolerancia digestiva y reacciones de hipersensibilidad.

Dalbavancina^{2,10}. Fármaco de espectro similar a oritavancina pero menor actividad frente a VRSA y ERV-genotipo Van A. Los ensayos clínicos han mostrado que la dalbavancina (dosis intravenosa inicial 1000 mg, seguida de 500 mg una semana después) tiene una eficacia similar al comparador en el tratamiento de IPPB, con un perfil de seguridad similar a otros lipogluco péptidos.

Telavancina^{2,11}. Tiene una excelente actividad frente a SARM, SASM, ECN y *E. faecalis*. Se ha utilizado con éxito en neumonía nosocomial (incluyendo la asociada a ventilación mecánica) e IPPB. Sin embargo en pacientes con neumonía e insuficiencia renal moderada-severa se ha observado una mortalidad superior al comparador (vancomicina). Por este motivo, en Europa sólo se ha aprobado para neumonía nosocomial por SARM (confirmada o sospechada) cuando no se disponga de terapias alternativas. En Estados Unidos está aprobada para el tratamiento de IPPB.

OTROS ANTIBIÓTICOS

Tedizolid^{2,10}. Nueva oxazolidinona de mayor espectro que linezolid, incluyendo *S. aureus* (SASM y SARM), neumococo, estreptococo y enterococo resistentes a penicilina, linezolid, vancomicina o daptomicina. Tedizolid en dosis única por vía oral o intravenosa durante 6 días ha mostrado una eficacia similar a linezolid durante 10 días en el tratamiento de IPPB con un adecuado perfil de toxicidad (similar frecuencia de intolerancia digestiva y menor de trombopenia) e interacciones.

Fosfomicina¹². Este antibiótico desarrollado en los años 60 ha mostrado gran eficacia en el tratamiento de ITU causa-

da por enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasa, así como en terapia combinada de otras infecciones invasivas producidas por BGN-MDR. La guía de la SEIMC para terapia de BGN-MDR recomienda considerar fosfomicina intravenosa (4-6 g/6-8 horas) en combinación con otros fármacos activos para infecciones invasivas por enterobacterias-MDR en pacientes con alternativas terapéuticas limitadas. Existe también experiencia favorable en terapia combinada con daptomicina o imipenem para bacteriemia y endocarditis por SARM^{13,14}.

Tigeciclina^{15,16}. Gliciciclina de amplio espectro que ha sido aprobada para terapia de IIA e IPPB. Se ha usado con éxito en terapia combinada de otras infecciones (excluyendo ITU) causadas por enterobacterias-MDR. La guía SEIMC 2015 recomienda utilizar tigeciclina combinada con otros fármacos activos en infecciones graves por enterobacterias-BLEE (alternativa a carbapenémicos) o productoras de carbapenemasa cuando la CMI frente a tigeciclina sea ≤ 1 mg/L. Se recomienda valorar el empleo de dosis superiores (75-100 mg/12 h) en casos de sepsis grave, neumonía nosocomial o bacterias con sensibilidad intermedia (CMI = 2 mg/L)^{8,16}.

Colistina¹⁷. Esta polimixina es con frecuencia el último antibiótico activo frente a *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y otros BGN-MDR (enterobacterias productoras de carbapenemasa) por lo que se debe reservar su uso para estos microorganismos, habitualmente en terapia combinada. A pesar de su nefrotoxicidad, actualmente se recomiendan utilizar dosis más altas que las previas¹⁸ (4,5 MU/12 h, tras dosis de carga de 9 MU en pacientes críticos con sepsis grave o shock)⁸.

CONCLUSIONES

La progresiva expansión de la multirresistencia bacteriana no se ha acompañado del desarrollo en paralelo de nuevos antimicrobianos. Afortunadamente, la reciente aparición de nuevos antibióticos ofrece alternativas para determinados BGN-MDR (ceftazidima/avibactam para enterobacterias productoras de carbapenemasa, ceftolozano/tazobactam para *P. aeruginosa*), para SARM y otros grampositivos multirresistentes (oritavancina, dalbavanzina, telavancina, tedizolid, cetobiprol).

Por otra parte, la ausencia de alternativas terapéuticas ha revelado el papel esencial de otros antibióticos más "antiguos" (fosfomicina, tigeciclina, colistina) en el manejo de las infecciones por estas bacterias. La estrecha colaboración entre las sociedades científicas, autoridades sanitarias, laboratorios de investigación y la industria farmacéutica es ahora más que nunca necesaria para afrontar el reto de esta nueva era "post-antibiótica".

BIBLIOGRAFÍA

- Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean A. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2013; 12: 22.
- Morata L, Mensa J, Soriano A. New antibiotics against gram-positives: present and future indications. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 24:45-51.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1-12.
- Infectious Diseases Society of America. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1081-3.
- Ceftaroline fosamil (Teflaro)-A new IV cephalosporin. *Med Lett Drugs Ther* 2011; 53 (1356): 5-6.
- Ceftazidime/Avibactam (Avycaz)-A new intravenous antibiotic. *Med Lett Drugs Ther* 2015; 57 (1469): 79-80.
- Ceftolozane/Tazobactam (Zerbaxa)-A new intravenous antibiotic. *Med Lett Drugs Ther* 2015; 57 (1463): 31-3.
- Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Study Group of Nosocomial Infections (GEIH) of the Spanish Society of Infectious Diseases (SEIMC). Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33(5): 338-41.
- Oritavancin (Orbactiv) for skin and skin structure infections. *Med Lett Drugs Ther* 2015; 57 (1459): 3-5.
- Two new drugs for skin and skin structure infections. *Med Lett Drugs Ther* 2014; 56 (1449): 73-5.
- Telavancin (Vibativ) for gram-positive skin infections. *Med Lett Drugs Ther* 2010; 52 (1329): 1-2.
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 321-47.
- Del Río A, Gasch O, Moreno A, Peña C, Cuquet J, Soy D, et al. FOSIMI Investigators. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1105-12.
- Miro JM, Entenza JM, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, García de la María C, et al. Hospital Clinic Experimental Endocarditis Study Group. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4511-5.
- Tigecycline (tygacil). *Med Lett Drugs Ther* 2005; 47 (1217): 73-4.
- Falagas ME, Vardakas KZ, Tsiveriotis KP, Triarides NA, Tansarli GS. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 1-7.
- Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 18-29.
- Pintado V, García San Miguel L, Grill F, Mejía B, Cobo J, Fortun J, Martín-Davila P, Moreno S. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Infect* 2008; 56: 185-90.