

F. Barcenilla Gaité¹
A. Jover Sáenz¹
M. Vallverdú Vidal²
D. Castellana Perelló¹

Nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de las bacterias multirresistentes en Unidades de Cuidados Intensivos

¹ Unidad Funcional de Infección Nosocomial

² Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitario Arnau de Vilanova
Lleida

El número de nuevos antimicrobianos en la clínica asistencial ha descendido de forma gradual y significativa en los últimos 15 años. Paralelamente se ha producido un incremento en la aparición de microorganismos con resistencia a los antibióticos convencionales, sobre todo en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Dentro de este grupo, la resistencia a la meticilina de *Staphylococcus aureus* (SARM) y de estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina, enterococos resistentes a la vancomicina, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos y Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son las más destacables. Estos patógenos con frecuencia son además resistentes a otros grupos de antibióticos, como aminoglucósidos, fluorquinolonas y macrólidos. Para hacer frente a estas resistencias disponemos de nuevos antimicrobianos de reciente introducción. Éstos son activos principalmente frente a cepas resistentes de bacterias grampositivas, y de manera más puntual frente a gramnegativos o a ambos. Entre los primeros destacan: daptomicina (lipopéptido bactericida de uso parenteral) y linezolid (oxazolidinona bacteriostática de uso parenteral y oral). Por su parte, el ertapenem (carbapenem bactericida parenteral) y la tigeciclina (tetraciclina bacteriostática parenteral) son activos frente a enterobacterias BLEE, siendo esta última además activa frente a grampositivos y gramnegativos no fermentadores, excepto *P. aeruginosa*. Posiblemente la introducción de estos nuevos compuestos y otros futuros pendientes salir, aparte de mejorar la diversificación antimicrobiana, sirva para limitar la dispersión de estos microorganismos.

Palabras clave:

Microorganismos multirresistentes. Daptomicina. Linezolid. Ertapenem. Tigeciclina. Estrategia terapéutica.

Rev Esp Quimioter 2008;21(Núm. Ext. 1):9-13

Correspondencia:
Fernando Barcenilla Gaité
Unidad de Infección Nosocomial
Hospital Universitario Arnau de Vilanova
Av. Alcalde Rovira Roura, 80
25198 Lleida
Correo: fbarcenilla@arnau.scs.es

New therapeutic options for the treatment of multiresistant bacteria in the ICU

The number of new antimicrobial drugs in the health care clinical practice has decreased gradually and significantly in the last 15 years. At the same time, there has been an increase in the appearance of microorganisms with resistance to conventional antibiotics, above all in intensive care units (ICU). Within this group, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MSRA) and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci, vancomycin-resistant enterococci, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* resistant to carbapenemics and extended-spectrum β -lactamase-producing (ESBL) Enterobacteria are the most important. These pathogens are frequently also resistant to other groups of antibiotics such as aminoglycosides, fluoroquinolones and macrolides. New recently introduced antimicrobial agents are available to combat these resistances. These are active mainly against gram positive bacteria resistant strains and in a more timely way against gram negative ones or both. Among the first group, the following stand out: daptomycin (a lipopeptide bactericide for parenteral use) and linezolid (oxazolidinone with bacteriostatic activity for parenteral and oral use). On its part, ertapenem (a carbapenem parenteral bactericide) and tigecyclin (a parenteral bacteriostatic tetracycline) are active against ESBL enterobacteria, the latter also being active against non-fermented gram positives and gram negatives, except for *P. aeruginosa*. Possibly, the introduction of these new compounds and other future ones pending introduction will not only improve antimicrobial diversification but also serve to limit the spreading of these microorganisms.

Key words:

Multiresistant microorganisms. Daptomycin. Linezolid. Ertapenem. Tigecyclin. Therapeutic strategy.

INTRODUCCIÓN

La aparición de los antibióticos revolucionó la Medicina al facilitar el tratamiento de la patología infecciosa. Su pro-

metedor inicio se vio pronto amenazado por la rápida aparición de resistencias debido principalmente a su amplia y, en ocasiones, inadecuada utilización.

La resistencia antibiótica es consecuencia de múltiples factores, algunos aún no bien explicados. El principal, por numerosos informes, es el uso desmedido de antibióticos¹. El aumento en el consumo se debe no sólo a su uso en Medicina, sino también a su introducción en ámbitos como la ganadería o la agricultura. El mundo globalizado en el que vivimos contribuye a su diseminación.

El problema de la resistencia antibiótica aumenta año a año. La incidencia de microorganismos multirresistentes (MMR) está creciendo tanto en el medio comunitario como en el hospitalario². En las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) las tasas pueden llegar a ser el doble³. Existen pocas dudas en que la infección por MMR se asocia a fracaso terapéutico, prolongación de la estancia hospitalaria, incremento en los costes hospitalarios y aumento en la mortalidad, sobre todo en pacientes críticos⁴.

Los MMR que actualmente son un problemas en las Unidades de críticos son *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y bacilos gramnegativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*), como pone de manifiesto el Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI)⁵. El reciente aumento en el medio comunitario de SARM y de enterobacterias BLEE, principalmente *Escherichia coli*, está creando graves problemas adicionales de tratamiento.

El tratamiento empírico representa más del 70% de los tratamientos antibióticos en UCI. Son múltiples los trabajos que apuntan a la presencia de MMR como causa y consecuencia de un tratamiento empírico inadecuado y de un retraso en la administración de una antibioterapia correcta. Estas dos situaciones se asocian a una mayor morbimortalidad y son a veces el único factor modificable sobre el que podemos incidir⁶.

ANTIBIÓTICOS EN EL SIGLO XXI

Los principales problemas con los antibióticos son, entre otros: el descenso de sensibilidades, problemas de tolerancia/toxicidad y la escasa actividad tanto en biopelículas como en la fase estacionaria del crecimiento bacteriano. Además, muchos son bacteriostáticos o bactericidas lentos.

En España las últimas aportaciones al arsenal antibiótico que han aparecido en el reciente siglo XXI han sido: linezolid (2001), ertapenem (2002), tigeciclina (2006) y daptomicina (2007).

Situar estos antibióticos en el entorno de UCI plantea dudas, ya que existe poca experiencia en pacientes críticos.

No obstante, estos fármacos son nuevas opciones de tratamiento frente a los MMR, fundamentalmente en grampositivos, quedando pocas opciones terapéuticas para los gramnegativos, especialmente *P. aeruginosa*.

LINEZOLID

Pertenece a las oxazolidinonas, una nueva familia de antibióticos; es 100% sintético, por lo que no existe resistencia natural previa. Se comporta como bacteriostático frente a grampositivos. Actúa inhibiendo la síntesis proteica de la bacteria en el ribosoma 30S⁷.

Puede administrarse tanto por vía endovenosa como oral; su biodisponibilidad en ambas es del 100%. La dosis recomendada es de 600 mg/12 h. Alcanza concentraciones elevadas en pulmón, hueso, músculo, líquido cefalorraquídeo (LCR), piel y partes blandas⁸. Se metaboliza en el hígado y se elimina en un 80% por vía renal. No es necesario ajustar la dosis por edad por función renal o hepática⁹.

Su actividad abarca los microorganismos grampositivos, incluyendo los resistentes a glicopéptidos. No presenta interacciones con el citocromo P450. El efecto secundario más característico es la trombocitopenia, especialmente en tratamiento prolongados, que es reversible al suspender la exposición al fármaco¹⁰. Entre los más graves e irreversibles destacan la neuritis óptica o la neuropatía periférica.

Con el linezolid cada vez existe más evidencia de su utilización en UCI. Está aprobado su uso en infecciones de piel y partes blandas (IPPB)¹¹ y en neumonías¹². Ha demostrado su superioridad frente a la vancomicina en IPPB por SARM y probablemente también en neumonías¹³. Aunque existen datos sobre su eficacia en bacteriemias¹⁴, desde abril de 2007 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios basándose en un ensayo clínico aún no publicado ha limitado sus indicaciones a IPPB complicadas y neumonías tanto comunitarias como nosocomiales, cuya etiología, conocida o altamente sospechada, sean patógenos grampositivos. Puede ser una alternativa eficaz en infecciones por micobacterias multirresistentes.

ERTAPENEM

El ertapenem es un nuevo carbapenem con una elevada fijación a proteínas y una vida media que permite administrarlo a dosis de 1 g/24 h. Se elimina principalmente por vía renal; hay que ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal grave (filtrado glomerular inferior a 30 ml/m/1,72 m²).

Su perfil de seguridad es bueno y los principales efectos secundarios gastrointestinales (náuseas y vómitos); se describen menos convulsiones que con el imipenem¹⁵.

Es bactericida e inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. Su espectro es más limitado que el de los carbapenemas clásicos. No es activo frente a *Enterococcus* spp., SARM, *A. baumannii* ni *P. aeruginosa*. Mantiene una buena actividad frente a enterobacterias productoras de BLEE, lo que puede suponer una ventaja teórica al poder tratar estas infecciones de forma más dirigida y con un espectro más reducido que si utilizásemos los otros carbapenemas disponibles. No obstante, la posibilidad de presentar tasas de resistencia algo mayores que las de imipenem o meropenem¹⁶ podría ser una limitación a esta indicación en un futuro. En estudios clínicos se han tratado con éxito infecciones producidas por cepas productoras de BLEE y ocasionalmente se ha comunicado la aparición de cepas resistentes durante el tratamiento¹⁷. La posibilidad de inducción de resistencia cruzada con los otros carbapenemas parece baja en condiciones clínicas¹⁸. El verdadero impacto clínico de estas diferencias no está aún bien evaluado.

Está aprobada su indicación en infecciones intraabdominales¹⁹, enfermedad inflamatoria pélvica²⁰, infecciones del pie diabético y neumonía comunitaria²¹.

TIGECICLINA

La tigeciclina es una nueva tetraciclina semisintética derivada de la minociclina. Es bacteriostática frente a la mayoría de los gérmenes y actúa impidiendo la síntesis proteica mediante su unión a la subunidad 30s del ribosoma, superando los mecanismos de resistencias típicos de las tetraciclinas.

Su administración es endovenosa con un rápido y amplio volumen de distribución, lo que da lugar a bajos niveles plasmáticos. La dosificación estándar es de una dosis de carga de 100 mg seguida de 50 mg/12 h. Se elimina principalmente por vía hepática (70%) y renal (30%) y no precisa ajustes en insuficiencia renal, pero sí en la hepática grave (Child-Pugh C)²². No es dializable. No presenta interacciones con el citocromo P450. Sus principales efectos secundarios son digestivos (náuseas, vómitos y diarrea).

Tiene una amplia cobertura que abarca grampositivos y gramnegativos, incluidos aquellos resistentes, excepto *P. aeruginosa* y familia Proteae (*Proteus*, *Morganella* y *Providencia* spp.), así como anaerobios, bacterias atípicas y micobacterias. Sus aprobaciones actuales son IPPB²³, e infecciones abdominales²⁴, donde se ha mostrado tan eficaz como los tratamientos estándar. Se han finalizado nuevos ensayos clínicos que probablemente aumenten sus indicaciones. Dada su amplia actividad se está planteando en UCI como tratamiento de rescate.

DAPTOMICINA

La daptomicina es un lipopéptido rápidamente bactericida con un amplio espectro frente a grampositivos tanto

sensibles como resistentes. No está relacionado ni química ni farmacológicamente con otros antibióticos. Es activo en la fase estacionaria del crecimiento bacteriano. Actúa despolariando la membrana bacteriana e inhibiendo la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. No produce lisis de la bacteria, evitando el estímulo de las citoquinas y la respuesta inflamatoria.

Su unión a proteínas es elevada (92%), por lo que su administración endovenosa puede realizarse una vez al día a dosis de 4 a 6 mg/kg. Se distribuye por el espacio intravascular e intersticial, y se elimina casi en un 80% por vía renal, por lo que en situaciones de fracaso renal grave (filtrado glomerular inferior a 30 ml/m/1,72 m²) debe disminuirse la dosis²⁵. Se dializa un 15% tras 4 h de hemodiálisis, por lo que debe ajustarse la dosis tras cada sesión. No precisa reducción de dosis en disfunción hepática.

Sus indicaciones abarcan IPPB (4 mg/kg)²⁶, endocarditis derecha y bacteriemias causadas por estas patologías (6 mg/kg)²⁷. No es eficaz a nivel pulmonar al ser inactivada por el surfactante pulmonar²⁸, por lo que no está indicada en neumonías. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales y los más típicos consisten en elevación de CPK y miopatía; ambas se resuelven tras la suspensión del fármaco.

FUTURO INMEDIATO

El futuro más inmediato nos aportará nuevas opciones frente a grampositivos²⁹ (dalbavancina, telavancina, oritavancina y ceftobiprole) y gramnegativos (ceftobiprole y doripenem).

La dalbavancina es un lipoglicopéptido de segunda generación con un perfil farmacodinámico que permite su administración una vez a la semana. Es activo frente a cualquier grampositivo, exceptuando enterococos resistentes a la vancomicina. Se ha evaluado para bacteriemias relacionadas con catéter³⁰ y para IPPB³¹. En junio de 2007 se ha registrado para su aprobación en la Food and Drug Administration (FDA).

La oritavancina es un nuevo glicopéptido con un espectro similar a la vancomicina, pero con menores concentraciones mínimas inhibitorias. Es bactericida, pero se ve afectada negativamente ante inóculos elevados. Se ha evaluado en modelos de endocarditis, así como en IPPB.

La telavancina es un glicopéptido semejante a la vancomicina. Presenta un elevado volumen de distribución. *In vitro* muestra actividad frente a SARM, *S. aureus* intermedio a glicopéptidos, neumococo resistente a la penicilina y enterococo tipo Van A. Se ha evaluado para IPPB y en neumonías nosocomiales. En mayo de 2007 se ha registrado para su aprobación en IPPB en la European Medicines Agency (EMA).

El ceftobiprole es una nueva cefalosporina parenteral de amplio espectro, bactericida y activa frente a grampositivos, incluyendo SARM, y gramnegativos, incluyendo *P. aeruginosa*. Se ha evaluado en IPPB, así como en neumonía comunitaria y nosocomial. En julio de 2007 ha sido aprobado por la FDA y EMEA para su utilización en IPPB complicadas.

El doripenem es un nuevo carbapenem parenteral de espectro semejante al imipenem y al meropenem, incluyendo cepas de *P. aeruginosa* resistentes a otros carbapenemas^{32,33}. En octubre de 2007 ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de infecciones complicadas urinarias y abdominales. Está valorándose su aprobación para la neumonía asociada a ventilación mecánica invasiva.

BIBLIOGRAFÍA

- McGee A. News in antimicrobial resistance: documenting the progress of pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25: 97-8.
- Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology and impact. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl. 1):S11-23.
- Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care units. *Ann Intern Med* 2001;134:298-314.
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146-55.
- Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal JJ, Insausti J, Cerdá E. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos. Informe evolutivo de los años 2003-2005. *Med Intensiva* 2007;3:6-17.
- Lee SC, Hua CC, Ju TJ, Shieh WB, See LC. Risk factors of mortality for nosocomial pneumonia: importance of anti-microbial therapy. *Int J Clin Pract* 2005;59:39-45.
- Khare M, Keady D. Antimicrobial therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:167-77.
- Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of Linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1843-6.
- Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:1129-40.
- Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2723-6.
- Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49: 2260-6.
- Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;32:402-12.
- Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Cros-Daverra RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: análisis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-97.
- Gómez J, García Vázquez E, Baños R, Canteras M, Ruiz J, Baños V, et al. Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia: the role of empiric antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:239-45.
- Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:538-42.
- Paterson DL, Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Woods GL, Satischandran V, et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intraabdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005;55:965-73.
- Elliott E, Brink AJ, Van Greune J, Els Z, Woodford N, Turton J, et al. *In vivo* development of ertapenem resistance in a patient with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* with an extended-spectrum β -lactamase. *Clin Infect Dis* 2006;42:e95-8.
- DiNubile MJ, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, Giezek H, Shivaprakash M, et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:443-9.
- Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 2003;237:235-45.
- Roy S, Higareda I, Angel-Muller E, Ismail M, Hague C, Adeyi B, et al. Ertapenem once a day versus piperacillin-tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized, double-blind study. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003;11:27-37.
- Ortiz-Ruiz G, Caballero-López J, Friedland IR, Woods GL, Carides A. A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2002;34:1076-83.
- Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. *Clin Infect Dis* 2005;41:S333-40.
- Breedt J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP, et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4658-66.
- Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005;41:S354-67.
- Tally FP, DeBruin MJ. Development of daptomycin for gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:523-6.
- Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1673-81.
- Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacte-

- remia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2006;355:724-7.
28. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: *in vitro* modeling and clinical impact. J Infect Dis 2005;191:2149-52.
 29. Lentino JR, Narita M, Yu VL. New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:3-15.
 30. Raad I, Darouiche R, Vázquez J, Lentnek A, Hachem R, Hanna H, et al. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens. Clin Infect Dis 2005;40:374-80.
 31. Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, Perry M, Dowell JA, Henkel T. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis 2003;37:1298-303.
 32. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. Drugs 2007; 67:1027-52.
 33. Anderson DL. Doripenem. Drugs Today (Barc) 2006;42:399-404.