

"Supermicrobios" resistentes crean la necesidad de nuevos antibióticos

Resistant "supernicrobes" generate the need of new antibiotics

Tomado de: Capriott T. Resistant `Superbugs' Create Need for Novel Antibiotics. Dermatol Nurs. 2007; 19 (1):65-70. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/554935?src=mpf>

Traducción: Edgardo Fundora Lima
Reseña: Manuel Cué Brugueras

Una amplia variedad de bacterias "inteligentes" presentes en el medio, han "aprendido" la forma de resistir a la enorme cantidad de antibióticos existentes. Décadas de uso excesivo y de uso indebido de los antibióticos han provocado esta crisis: antibióticos más populares prescritos por los médicos, un uso excesivo de productos antibacterianos domésticos por parte del público y un uso amplio de antibióticos en el ganado. Las bacterias constituyen organismos muy adaptables a sus condiciones ambientales. El uso general de los antibióticos ha creado las condiciones necesarias para que las bacterias muten genéticamente y desarrollen resistencia a estos fármacos.

¿POR QUÉ LAS BACTERIAS DEVIENEN "SUPERMICROBIOS"?

Cada vez que un nuevo antibiótico es introducido y usado en forma general, un número reducido de organismos bacterianos descifran la forma de resistir a los efectos de los fármacos. Las bacterias que sobreviven los efectos de los antibióticos constituyen los organismos más adaptables que desarrollan mutaciones de su genoma o genes de resistencia. Estas bacterias genéticamente cambiadas se multiplican para reproducir una población de organismos resistentes a los antibióticos. Las bacterias resistentes también pueden transferir sus genes de resistencia recientemente adquiridos (una interacción reproductiva). A medida que las bacterias se reproducen y transfieren resistencia a sus especies bacterianas, nuevas cepas se desarrollan, las cuales pueden resistir los efectos de los antibióticos existentes. Por mortales y contagiosos, estos organismos resistentes a los antibióticos han sido denominados "supermicrobios". Los estafilococos, los enterococos y los neumococos han demostrado la capacidad de desarrollar un *status* de "supermicrobios" (Rybak, 2004).

El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) probablemente sea el supermicrobio mejor conocido. Observado por primera vez en 1960, MRSA a continuado aumentando lentamente en la población bacteriana hasta que los médicos se percataron de su significativa virulencia en los años 80-90. MRSA fue una vez erradicado en forma segura por la vancomicina (Vancocin) un antibiótico de

la clase glicopéptido. Con el tiempo, las bacterias-MRSA devinieron resistentes a la vancomicina y pronto surgió el *Staphylococcus aureus* (VRSA) resistente a esta.

Para sumar al aspecto reto, la infección-MRSA, una vez confinada a los medios clínicos como un problema nosocomial, recientemente devino infección adquirida en la comunidad. Su dispersión en la población con el tiempo ha adquirido una doble clasificación para la infección-MRSA: infección-MRSA asociada a la comunidad (CA-MRSA) o MRSA asociada a la atención de salud (HA-MRSA). La infección por CA-MRSA afecta a la piel y el tejido blando en forma más común, con un aumento cada vez mayor de casos a escala mundial. La cepa virulenta de MRSA ha estado bajo una intensa investigación desde que los primeros casos fueron diagnosticados en el 2002 (Francis et al., 2004).

La incidencia cada vez mayor de infección por MRSA adquirida en la comunidad ha creado una necesidad urgente de antibióticos con mecanismos únicos de acción. La mayoría de los antibióticos actualmente existentes son modificaciones químicas de los agentes existentes con mecanismos similares. De acuerdo con un estudio de pacientes ingresados en el cuerpo de guardia en el área de Los Ángeles, las infecciones de la piel y del tejido blando causadas por CA-MRSA han aumentado en incidencia desde un 29 % en el 2001 hasta un 64 % en el 2004 (Moran, Amii, Abrahamian, & Talan, 2005). Aunque las infecciones por MRSA han sido un reto para los médicos desde comienzos de los 90, la infección por CA-MRSA constituye una inminente amenaza para la población en general y está aumentando rápidamente en cuanto a incidencia.

En el 2003, el 60 % de las infecciones por *S. aureus* en los pacientes de cuidados intensivos, fue resistente a la meticilina (Programa Nacional de Vigilancia para las Infecciones Nosocomiales, 2004). HA-MRSA frecuentemente provoca bacteremia, sepsis o neumonía en los medios clínicos. HA-MRSA ha sido responsable de infección en heridas y sitios quirúrgicos, neumonía asociada al ventilador y bacteremia.

Además, MRSA ha tenido éxito en la transmisión de genes resistentes a especies totalmente diferentes de bacterias, *Enterococo fecalis*. MRSA ha transmitido sus genes para el enterococo resistente a la vancomicina. Esto ha permitido la identificación de enterococos resistentes a la vancomicina (VRE) o enterococos resistentes al glicopéptido (GRE). VRE se ha creado su propio grupo de retos a los tratamientos (Pfeltz & Wilkinson, 2004).

¿QUÉ BACTERIAS SON DENOMINADAS "SUPERMICROBIOS"?

En los años 60, MRSA, VRSA y VRE constituyeron los principales supermicrobios que requirieron atención clínica e inventiva farmacológica. El *Staphylococcus aureus* y el enterococo fueron los cocos grampositivos resistentes al glicopéptido de mayor preocupación. Algunas cepas de estafilococo, totalmente resistentes a la vancomicina, fueron denominadas *Staphylococcus aureus* resistentes a la vancomicina (VRSA). Algunas cepas tenían cierta susceptibilidad a la vancomicina y fueron llamadas *Staphylococcus aureus* susceptible a la vancomicina (VISA) o estafilococo susceptible a escala intermedia al glicopéptido (GISA). Esta terminología también fue utilizada para los enterococos: VRE y GRE (Pfeltz & Wilkinson, 2004; Shah, 2005).

Como en los últimos años la atención ha sido puesta en los estafilococos y en los enterococos, otra bacteria, el *Streptococcus pneumoniae* (también llamado neumococo) ha ido desarrollando resistencia. Clásicamente, ha sido la causa mayor de las infecciones adquiridas en la comunidad, como es el caso de las infecciones

del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, otitis media, faringitis y meningitis. Aunque la bacteria una vez fue erradicada fácilmente con el uso de penicilina, una antibioticorresistencia significativa se está convirtiendo en un problema serio en las cepas del neumococo (CCD, 2003), Whitney et al., 2000).

Las cepas de *S. pneumoniae* han desarrollado resistencia a la penicilina, trimetoprim-sulfametoxazol (Bactrim), macrólidos (por ejemplo, azitromicina [Zithromax]), tetraciclinas (por ejemplo, minociclina [Minocin]) y fluoroquinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina [Cipro]) (Hoffman-Roberts, Babcock & Mitropoulos, 2005; Karchmer, 2004). En el 2002, el CDC reportó que el 34 % de todas las infecciones por *S. pneumoniae* fueron resistentes por lo menos a un antibiótico y el 17 % fue resistente a tres o más antibióticos (CDC, 2003). *Streptococcus pneumoniae* resistente a las drogas (DRSP) o *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina (PRSP) se convirtieron en los supermicrobios más novedosos y preocupantes en el 2002.

La tendencia a un aumento en la resistencia bacteriana sigue siendo un reto para los que brindan atención de salud. La antibioticorresistencia actualmente ha devenido motivo de preocupación en el caso de la *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y el estreptococo beta-hemolítico grupo A (GABHS, también llamado *Streptococcus pyogenes*). Estas bacterias no constituyeron una amenaza mayor, pero se anticipa que pueden convertirse en los próximos supermicrobios altamente resistentes (Navon-Venezia, Ben-Ami & Carmeli, 2005).

La literatura relacionada con la atención de salud emplea varios acrónimos para describir las bacterias significativas antibioticorresistentes que existen en la comunidad y en los medios clínicos.

ANTIBIÓTICOS DESARROLLADOS PARA COMBATIR MRSA, VRSA Y VRE

Glicopéptidos

Un surgimiento reciente a escala mundial de CA-MRSA ha acelerado el desarrollo de algunos nuevos antibióticos. En el pasado, a medida que la vancomicina iba perdiendo efectividad contra MRSA, los clínicos cambiaron hacia otro glicopéptido, teicoplanina (Targocid). Los glicopéptidos ejercen su acción bactericida mediante una interferencia con la síntesis de la célula bacteriana y el ARN. Sin embargo, debido a la similitud de los glicopéptidos, las bacterias rápidamente desarrollan resistencia a teicoplanina. El breve éxito de la teicoplanina como una alternativa a la vancomicina hizo que los investigadores farmacólogos desarrollaran diferentes enfoques de antibioticoterapia.

Estreptograminas

El fallo de los antibióticos glicopéptidos originó la creación de nuevas clases de fármacos, las estreptograminas, una combinación de quinupristina y dalfopristina. Esta combinación (Synergid) devino el fármaco apropiado para las infecciones nosocomiales de MRSA alrededor de los años 2000. Ejerce una actividad bactericida por interferencia con la síntesis proteica en el ribosoma bacteriano, que difiere de la acción de los glicopéptidos. El componente dalfopristina interfiere con la fase temprana de la síntesis proteica bacteriana y la quinupristina interfiere con la fase tardía de la síntesis proteica. Las dos actúan en forma sinérgica para entorpecer la síntesis de las proteínas bacterianas (Medical Economics, 2005).

Sin embargo, Synergid tiene una desventaja mayor. Se trata de un medicamento i.v. que requiere una perfusión lenta en un gran volumen de líquido y este método

de administración no parece práctico para el medio ambulatorio (Shah, 2005). Su limitación para una administración parenteral fue una desventaja particular ante la creciente incidencia de infecciones por MRSA adquiridas en la comunidad. También ha causado una miopatía incapacitante como un efecto colateral en algunos individuos tratados. Estas desventajas enfatizaron la necesidad de una forma oral de administración del fármaco y un desarrollo posterior de antibióticos para las bacterias resistentes.

La pristinamicina-estreptogramina oral ha sido utilizada en Europa en combinación con la doxiciclina para combatir las infecciones por MRSA. En un pequeño ensayo con 53 pacientes, el 74 % (39 pacientes) fueron curados en forma efectiva de su infección. Son necesarias investigaciones clínicas más extensas con mayores grupos poblacionales para evaluar más esta combinación de fármacos (Dancer, Robb, Crawford & Morrison, 2003). En la actualidad no se encuentra disponible en los Estados Unidos.

ANTIBIÓTICOS MÁS RECIENTES PROMETEDORES PARA MRSA, VRSA y VRE

Glicopéptidos de segunda generación: dalbavancina y oritavancina

Con los glicopéptidos de primera generación (vancomicina y teicoplanina) como prototipos, se han sintetizado glicopéptidos de segunda. La dalbavancina y la oritavancina han demostrado actividad bactericida contra MRSA, VRSA, VRE y DRSP y están siendo sometidos a las etapas finales de los ensayos clínicos (Bradley, 2005; Hoffman-Roberts et al., 2005; Van Bambeke, Van Laetham, Courvalina & Tulkens, 2004).

En los ensayos clínicos, la dalbavancina ha demostrado eficacia contra las infecciones hospitalarias graves grampositivas, particularmente MRSA y las cepas resistentes a teicoplanina. Debido a la media-vida de 9-12 días, un régimen de tratamiento con dalbavancina consiste en una dosis i.v. una vez por semana. La farmacocinética de este fármaco permite una posología intermitente que pudiera resultar adecuada para una terapia i.v. en el hogar. El programa de una dosis a la semana obvia la necesidad de líneas i.v. continuas y disminuye el riesgo de infecciones yatrogénicas locales o del torrente sanguíneo (Mushtaq, Warner, Jonson & Livemore, 2004).

La oritavancina, al igual que la dalbavancina, está bajo investigación en las fases finales de ensayos clínicos. Muestra una actividad antimicrobiana potente contra los *Staphylococcus aureus* resistentes a la vancomicina y cepas de enterococos. Tiene una larga vida-media de aproximadamente 6-10 días, lo que permite una posología no frecuente. La oritavancina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las infecciones complicadas del tejido blando y de la piel (Coyle I & Rybak, 2001). Pocos estudios aclaran los efectos secundarios y la tolerabilidad de la dalbavancina y la oritavancina. Cuando están disponibles para el uso en pacientes, estos 2 fármacos deben ser limitados al tratamiento de infecciones bacterianas por grampositivos resistentes a multifármacos.

Daptomicina (Cubicina)

Este lipopéptido tricíclico representa una nueva clase de antibiótico. Este fármaco muestra una capacidad bactericida dependiente de la concentración contra las bacterias grampositivas resistentes mediante una inhibición de la síntesis proteica y la síntesis de ADN y ARN. Resulta bactericida contra el *Staphylococcus aureus* incluyendo MRSA, *Staphylococcus epidermidis* (incluyendo a *S. epidermidis* resistente a la meticilina (MRSE]), enterococos que incluyen VRE, *S. pneumoniae*

resistente a la penicilina y *S. pyogenes* (también llamado Estreptococo beta-hemolítico grupo A (GABHS]). La daptomicina ha sido efectiva para el tratamiento de infecciones del tejido blando y de la piel. Sin embargo, no ha demostrado eficacia en casos de neumonía (Hirsch, 2004).

El fármaco fue aprobado por la FDA en el 2003 sólo para una administración i.v.. La daptomicina debe administrarse a una dosis de 4 mg/kg en cloruro de sodio al 0.9% durante un período de 30 minutos una vez cada 24 horas durante 7-14 días. No es compatible con las soluciones i.v. de dextrosa. Eliminado principalmente por el hígado, el fármaco debe tener una modificación de la dosis para los pacientes con deterioro renal. No ha sido suficientemente probado en niños, embarazadas o mujeres que están lactando. En la actualidad, la daptomicina está siendo investigada para el tratamiento de bacteremia y endocarditis (Pham, 2003).

Tigeciclina (Tygacil)

Se trata de un antibiótico-glicilciclina de amplio espectro similares a la tetraciclina. Posee actividad contra una amplia variedad de bacterias antibioticorresistentes, anaerobios, atípicas, gramnegativos, grampositivos que incluyen MRSA, VRE y PRSP. Es bacteriostático contra estos organismos. La tigeciclina se fija a los ribosomas bacterianos, inhibiendo la síntesis proteica bacteriana. Es más efectiva para las infecciones complicadas del tejido blando y de la piel y las infecciones intraabdominales adquiridas en el hospital o en la comunidad (Smith, McCabe & Aeschlimann, 2005).

La tigeciclina fue aprobada por la FDA en el 2005 sólo para una administración i.v. (FDA Approves, 2005). Deben administrarse 100 mg para la primera dosis durante 30-60 min seguido de 50 mg cada 12 h durante 5-14 días. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal o hepático. La tigeciclina pudiera interactuar con la warfarina e inactivar los anticonceptivos orales, el paciente que ingiere warfarina debe ser cauteloso acerca de un posible sangrado y los pacientes que utilizan anticonceptivos requieren otro método de control de la natalidad. El fármaco no ha sido probado adecuadamente en los niños, las embarazadas o en las mujeres que lactan. Similar a las tetraciclinas, la tigeciclina pudiera provocar fotosensibilidad y efectos gastrointestinales, por ejemplo, náuseas, vómitos y diarrea. El uso en niños originará decoloración permanente de los dientes. Pueden producirse dolor y edema en el sitio de la inyección (Nathwani, 2005).

ANTIBIÓTICOS DESARROLLADOS PARA COMBATIR DRSP

El **linezolid (Zyvox)**, una oxazolidinona, es un antibiótico específicamente desarrollado para las infecciones bacterianas resistentes. El linezolid interfiere con la síntesis proteica bacteriana en el ribosoma. Sin embargo, solo tiene acción bacteriostática para el estafilococo y el enterococo. Los investigadores han observado que posee actividad bactericida contra DRSP y las infecciones bacterianas anaeróbicas y gramnegativas (Anderegg, Sader, Fritsche, Ross & Jones, 2005). El linezolid es recomendado para la neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae* farmacorresistente, las infecciones complicadas del tejido blando y de la piel y las infecciones del pie diabético. Disponibles en forma oral y parenteral, puede tomarse con alimentos o sin estos. Los posibles efectos adversos incluyen mielosupresión, colitis pseudomembranosa y acidosis láctica. Además, algunas interacciones medicamento-medicamento son particularmente significativas.

Estudios repetidos han demostrado que el linezolid es superior a la vancomicina en el tratamiento de las infecciones por MRSA, particularmente la neumonía asociada al ventilador y las infecciones en el sitio quirúrgico (Conte, Golden & Kipps, 2002;

Weigelt et al, 2005; Wunderink, Cammarata, Oliphant & Kollef, 2003). El linezolid posee una acción superior a la de los glicopéptidos en las infecciones por HA-MRSA y CA-MRSA. Desafortunadamente, han crecido los informes de resistencia y de fallos del tratamiento asociados con el linezolid desde el 2005 (Shah, 2005).

Telithromicina (Ketek) es un antibiótico cetólido que bloquea la síntesis proteica bacteriana. Los derivados estructurales de los antibióticos macrólidos, los cetólidos son fármacos del tipo eritromicina. La telitromicina ha sido diseñada exclusivamente para combatir DRSP. Se prescribe para el tratamiento de las infecciones respiratorias superior e inferior, como la sinusitis aguda, la bronquitis crónica y la neumonía adquirida en la comunidad (Medical Economics, 2005). El *Streptococcus pneumoniae*, *Haemofilus influenzae*, *estreptoco pyogenes* y *Moxarella catharrhalis* son susceptibles a la eritromicina. También posee actividad contra algunos patógenos respiratorios atípicos como *Chlamidia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Micoplasma pneumoniae* (Skerret & Stratton, 2004). Sin embargo, no comprende MRSA, GRE y algunas bacterias gramnegativas de tipo entérico (Shah, 2005).

La telitromicina está disponible como agente oral y puede tomarse sin tener en consideración los alimentos. La dosis total recomendada es de 800 mg diarios administrando 400 mg por la mañana y por la noche. Es bien absorbido y penetra los tejidos respiratorios rápidamente. Una dosis de 800 mg diarios es recomendable durante 5 días para la bronquitis crónica y la sinusitis. Para la neumonía adquirida en la comunidad, 800 mg deben administrarse diariamente durante 7-10 días (Aventis Pharmaceuticals, 2004).

Como la telithromicina es metabolizada principalmente por el hígado, un ajuste en la dosis pudiera ser necesario en pacientes con deterioro hepático. Debemos ser cautelosos cuando la telitromicina es co-administrada con otros fármacos hepáticamente metabolizados. Una disfunción hepática puede ocurrir y pudiera devenir obvia según una elevación en las enzimas hepáticas, hepatitis o ictericia. Es necesaria una particular atención cuando se administre ketoconazol (Nizoral), itraconazol (Sopranos), antilipidémicos, midazolam (Versed) y cisapride (Propulsid) en forma coincidente con la telitromicina porque estos fármacos tienen efectos hepáticos directos. La administración concomitante de rifampicina (Rifadin) debe evitarse. El fenobarbital (Barbita, Solfoton, Luminal) fenitoína (Dilantin) y la carbamazepina (Tegretol) originarán niveles subterapéuticos de telitromicina. Digitalis (Digoxina), teofilina (Theolair, Theodur, Bronkody, Slo-bid), metaprolol (Lopressor, Toprol) y los niveles de los anticonceptivos orales pudiera afectarse con la telitromicina.

Una prolongación del intervalo-QT en el electrocardiograma ha sido observada en pacientes que toman telitromicina. Esto puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Por lo tanto, los pacientes con riesgo de disrritmia cardiaca, bradicardia o posibilidad de una hipocalcemia o una hipomagnesemia, no deben tomar telitromicina. También está contraindicada en pacientes con miastenia gravis (Medical Economics, 2005).

Los efectos secundarios más comunes reportados son la diarrea, náuseas, vómitos, cefaleas, mareos y un gusto no agradable persistente. La colitis pseudomembranosa asociada a los antibióticos debido a un sobrecrecimiento del *Clostridium* en el intestino es un posible efecto secundario de todos los antibióticos potentes. Esta condición debe ser considerada en todos los pacientes con diarrea persistente. Trastornos visuales transitorios, como vista borrosa y diplopía, han sido reportados, por lo general después de la primera o segunda dosis. Un problema con el enfoque desde cerca a lejos ha sido descrito como un efecto secundario por algunas

personas que toman telitromicina. Los trastornos visuales prohíben que el paciente maneje, trabaje con algún equipo o participe en alguna actividad potencialmente peligrosa. Además, Este fármaco debe ser utilizado con precaución en embarazadas y lactantes solo si los beneficios son mayores que los riesgos. La inocuidad del fármaco no ha sido profundamente investigada en los niños. La dosis de telitromicina no ha sido establecida en pacientes con deterioro renal grave (Aventis Pharmaceuticals, 2004; Medical Economics, 2005).

El **ceftobiprol medocaril** es un antibiótico tipo cefalosporina anti-MRSA inyectable en proceso de desarrollo. Las cefalosporinas están estrechamente relacionadas con las penicilinas y actúan destruyendo la pared de la célula bacteriana. Esta nueva cefalosporina está sometida a ensayos clínicos fase III para las infecciones complicadas del tejido blando y de la piel así como para la neumonía nosocomial causada por cepas resistentes de MRSA, enterococos y *S. pneumoniae*. El ceftobiprol en el estudio de las infecciones pulmonares adquiridas en el hospital (CHOPIN) es un ensayo controlado aleatorio que comenzó en el 2005. Enfocado sobre los pacientes que desarrollan neumonía asociada al ventilador (Basilea Pharmaceutica J & JPRD, 2005).