



NUEVAS INDICACIONES DE VIEJOS ANTIBIÓTICOS



Elizabeth Bogdanowicz
Médica Infectóloga Pediatra
División Infectología Hospital de Clínicas
Comité Nacional de Infectología SAP



Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

- La Organización Mundial de la Salud está alertando sobre la pérdida de eficacia de los antibióticos y el de bacterias resistentes a diversos tratamientos farmacológicos
- Es notable para la comunidad médica que en los últimos 10 años la industria farmacéutica haya producido pocos medicamentos capaces de modificar sustancialmente la evolución natural de una enfermedad de cualquier etiología u origen
- En el área en el que más se nota esta situación es en la producción de antibióticos para contrarrestar las enfermedades infecciosas

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

- La reintroducción de antibióticos previamente usados contra bacterias MR suponen una alternativa para el control de la resistencia bacteriana (Pulcini et al, 2012)
- Su uso puede resultar controvertido porque su eficacia y seguridad no se ha reevaluado en ensayos con los antibióticos actuales de uso más común

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

- La falta de nuevos antibióticos para bacterias multirresistentes es especialmente preocupante en microorganismos como :
 - ▣ *Pseudomonas aeruginosa*
 - ▣ *enterobacterias productoras de BLEE*
 - ▣ *enterobacterias carbapenemasa*
 - ▣ *Acinetobacter baumannii*
 - ▣ *Staphylococcus aureus resistente a meticilina*
 - ▣ *Enterococcus faecium resistente a vancomicina*

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Por qué debemos pensar en utilizar viejos
antibióticos

Situaciones
epidémicas
puntuales

Patógenos
emergentes

Multiresistencia

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

REPOSICIONAMIENTO DEL TMS

- La epidemia de VIH con la infección por *P jirovecii*
- El suraimiento del SAMRco



TMS 1940

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

REPOSICIONAMIENTO DEL DROGAS ANTIESTAFOCOCICAS

- La problemática del SAMRCO



VANCOMICIN
A 1955

CLINDAMICIN
A 1966

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

REPOSICIONAMIENTO DEL METRONIDAZOL

- La problemática del *Clostridium difficile*



METRONIDAZOL
OL 1950

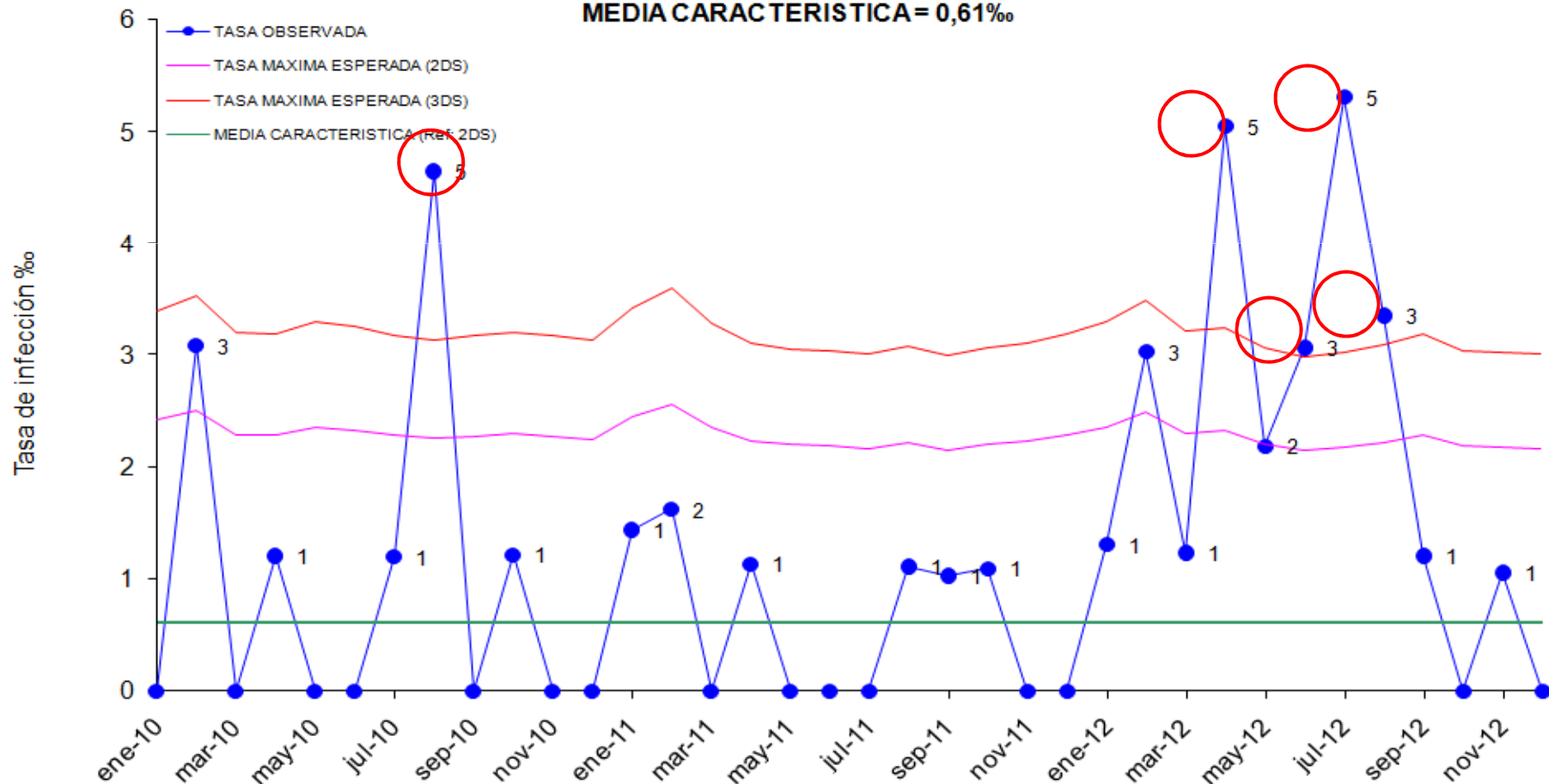
Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

EL PROBLEMA DE LA MULTIRRESISTENCIA



Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

DIAGRAMA DE CONTROL Y VIGILANCIA EXPECTANTE de INFECCION POR enterobacterias KPC
HOSPITAL DE CLINICAS
PERIODO DESDE ENE-2010 HASTA DIC-2012
MEDIA CARACTERISTICA = 0,61‰



Se identificaron brotes en agosto 2010 y abril, junio, julio y agosto de 2012, con una incidencia de hasta 5 ‰.

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

EL PROBLEMA DE LA MULTIRRESISTENCIA : A PROPÓSITO DE UNA EXPERIENCIA

Estudio retrospectivo longitudinal, descriptivo realizado en el Hospital de Clinicas entre 01/01/2010 y el 31/12/2015.

Se incluyeron todos los pacientes con aislamiento de 2 o más especies diferentes de e-KPC por episodio de infección.

Para el análisis se confeccionó una base de datos clínicos y microbiológicos.

Identificación: espectrometría de masa, MALDI/TOF. Prueba de sensibilidad ATB por sistema Phoenix, tigeciclina y fosfomicina con discos.

PCR para gen blaKPC.

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

De un total de 166 episodios de infecciones por eKPC, hubo 6 (3,6%) con aislamiento de 2 o más especies diferentes de e-KPC en el mismo episodio en 5 pacientes.

Todas las infecciones fueron hospitalarias.

Promedio de estadía hasta el episodio: 22 días (9-46).

Todos fueron infección del sitio quirúrgico (ISQ) con adecuado drenaje del foco, ninguno tuvo bacteriemia

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Episodio	ISQ Tipo de cirugía	Aislamientos	Factores de riesgo				Tratamientos			
			Comorbilidad	Infección/ colonización KPC previa al episodio	Estadía previa al episodio (días)	ATB previos al episodio	Esquema ATB 1	Esquema ATB 2	Días hasta tratamiento combinado adecuado	Evolución
1	ORL	<i>E. cloacae</i>	ELP	No	16	Amoxicilina Piperacilina tazobactam	Tigeciclina	Tigeciclina Ciprofloxacina	40	B
		<i>S. marcescens</i>								
2	Tórax	<i>E. cloacae</i>	SI	46	Piperacilina tazobactam Tigeciclina Colistin-Rifampicina Meropenem	Tigeciclina Ciprofloxacina		0		B
		<i>S. marcescens</i>								
3	Gastro-intestinal	<i>K. pneumoniae</i>	No	No	33	Cefalotina Ceftriaxone Ornidazol Piperacilina tazobactam Meropenem	Tigeciclina	Tigeciclina Amikacina	3	B
		<i>E. cloacae</i>								
4	Oncológica	<i>K. pneumoniae</i>	Neoplasia de piso de boca	No	9	Ampicilina-sulbactam	Sin tratamiento antibiótico adecuado a la sensibilidad			F
		<i>K. oxytoca</i>								
5	Vascular	<i>K. pneumoniae</i>	CARDIOP CONG	SI	32	Piperacilina tazobactam Meropenem	Colistin- Imipenem Colistin- Meropenem	Colistin- Meropenem Ciprofloxacina	14	F
		<i>E. cloacae</i>								
		<i>C. freundii</i>								
6	Ginecológica	<i>E. coli</i>	No	No	14	Piperacilina tazobactam Ceftriaxone Ciprofloxacina Ampicilina-sulbactam Imipenem	Colistin-Tigeciclina		Monoterapia	B
		<i>K. pneumoniae</i>								

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Los 13 aislamientos de e-KPC fueron resistentes a todos los antibióticos β -lactámicos.

El 100% de *K. pneumoniae*-KPC fueron sensibles a colistin y amikacina, con sensibilidad variable a ciprofloxacina, TMS, tigeciclina y fosfomicina.

El 100% de *E. cloacae*-KPC fueron sensibles a colistin, amikacina, gentamicina y fosfomicina, con sensibilidad variable a ciprofloxacina, TMS y tigeciclina.

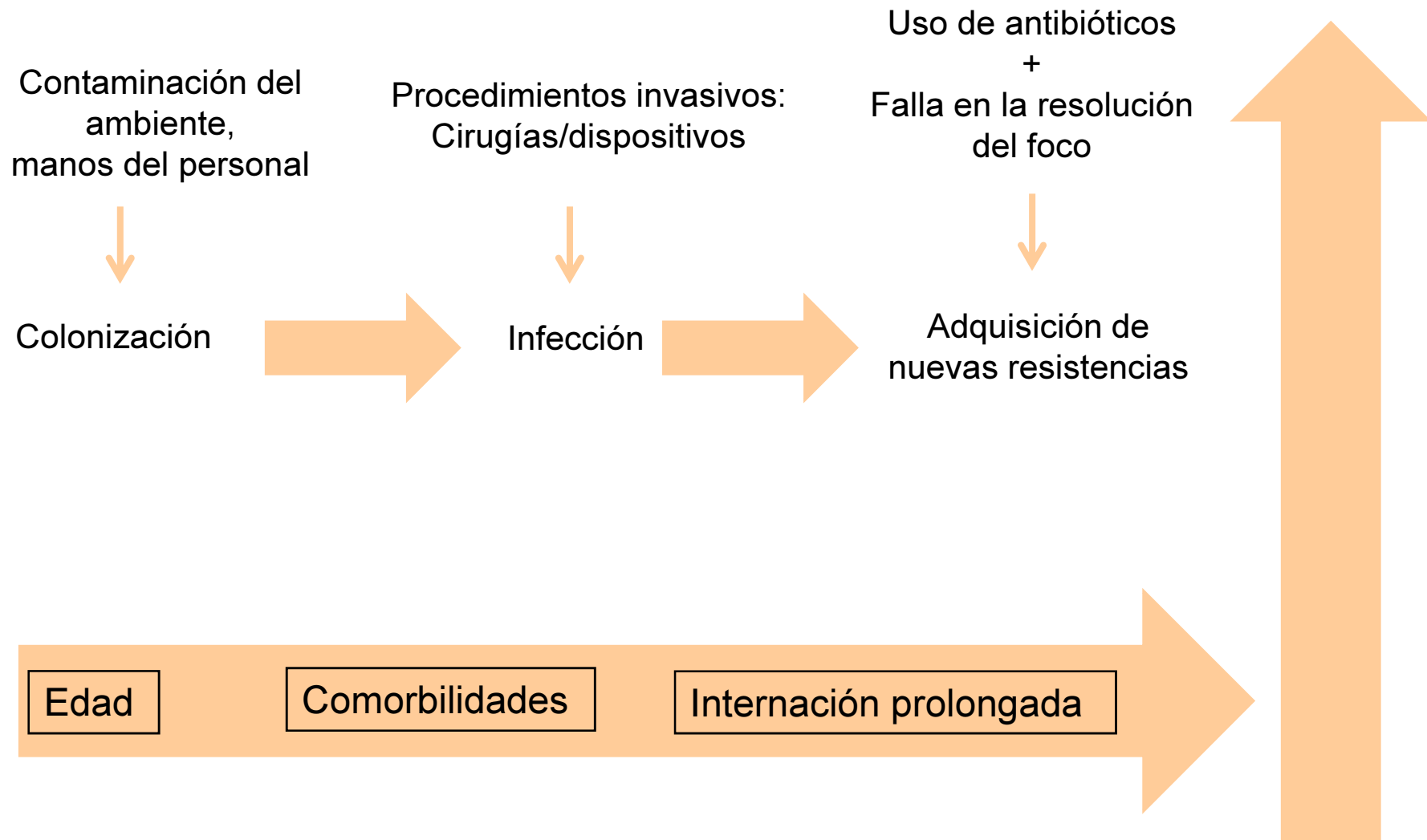
Tres episodios, en 2 pacientes, fueron tratados con antibióticos combinados de acuerdo a sensibilidad y sobrevivieron.

Un paciente no recibió tratamiento antibiótico adecuado y falleció, otro recibió tratamiento combinado inadecuado y falleció a los 14 días del episodio.

La tasa de mortalidad fue 40%

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Mortalidad



Nuevas indicaciones de viejos antibióticos



Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

COLISTIN

1947



Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Colistín

- Colistín metansulfonato es la forma inactiva del colistín
- Inestable tanto in vitro como in vivo, en el plasma sufre hidrólisis que resulta en al menos 32 compuestos parcialmente sulfometilados entre ellos el colistín base.
- Colistín base es la forma activa del colistín metansulfonato

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

- La Polimixina actúa como bacteriostáticas o bactericidas según la concentración en la biofase y de la sensibilidad del microorganismo en cuestión
- Actúa sobre la membrana celular de las bacterias *Gram* negativas
- Modifica la permeabilidad causando inestabilidad de la pared celular de las bacterias *Gram* negativas lo que resulta en lisis bacteriana

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Colistín y PK/PD

- La mayoría de los estudios de PK/PD fueron realizados en números pequeños de adultos críticamente enfermos.
- Los parámetros PK/PD no han sido establecidos en humanos.
- La mejor relación C_{max}/C_{IM} es DESCONOCIDA

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Colistín y PK/PD

Bergen et al 2008:

- PK/PD con tres intervalos de administración distintos en humanos:
- Intervalo interdosis de 8 hs, 12 hs. y 24 hs.
- Se obtuvieron C_{max} de 3,0 mg/L, 4,5 mg./L y 9,0 mg, /L respectivamente.
- El mejor parámetro PK/PD fue la AUC/CIM para *P. aeruginosa*.
- El tiempo promedio de exposición es un objetivo más relevante en la práctica clínica que altos valores de C_{max}

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Farmacodinamia - Colistin

Poudyal et al 2008

- Mecanismo de acción: **CONCENTRACIÓN DEPENDIENTE.**
- Para *K. pneumoniae* mostró alta actividad bactericida inicial
- Rápido resurgimiento a las 4 hs.
Aún con **CIM 64** (Ausencia de PAE)

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Farmacodinamia

Owen et al 2007

- Mecanismo de acción **CONCENTRACIÓN DEPENDIENTE**
- Para *A. baumannii* mostró alta actividad bactericida inicial aún 0,5 x CIM
- Efecto posantibiótico modesto con > 16 x CIM
- Rápido resurgimiento a las 24 hs. aun cuando se alcanzaron 64 x CIM (Ausencia de PAE)

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Colistín y PK/PD

Dudhani et al 2010:

- Busca identificar el mejor parámetro PK/ PD mediante dos modelos de infección murina (muslo y pulmón) por *P. aeruginosa* y *A. baumannii*
- El mejor parámetro PK/PD fue la AUC/CIM
- El tiempo promedio de exposición fue reconocido como objetivo relevante

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Resistencia de los BGN a la
Polimixina B

MUTACION

ADAPTACION

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

- La resistencia por mutación tiene una base genética
 - ▣ es heredada
 - ▣ se evidencia con bajas concentraciones del antibiótico, del orden de 30mcg/ml , no requiriendo la presencia continuada de antibiótico.

- La resistencia adaptativa
 - ▣ no es heredable
 - ▣ es de nivel alto, desencadenándose solo ante elevadas concentraciones del antibiótico ,del orden de 2000mcg/ml
 - ▣ a un nivel molecular esta resistencia adaptativa se produce por los siguientes mecanismos:
 - Biosíntesis de un LPS modificado, con menos afinidad por los antibióticos catiónicos.
 - Sustitución de la proteína H1 en lugar del Mg^{+2} en la hoja exterior de la membrana bacteriana. La proteína H1 no es desplazada de su ubicación por las Polimixinas con tanta facilidad como los cationes divalentes Ca^{+2} y Mg^{+2}

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

FOSFOMICINA

1969



Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

- Es un antibiótico natural aislado de especies del hongo *Streptomyces*, derivado del ácido fosfónico
- Ingresa a la célula por un sistema de permeasas donde actúa bloqueando el primer paso de la síntesis de la pared bacteriana, más temprano que los B lactámicos o glicopéptidos, bloqueando la formación del complejo uridindifosfato-N-acetilmurámico por inhibición de la piruviltransferasa
- Presenta una acción bactericida en bacterias en crecimiento pero inactiva en bacterias en reposo
- Por su penetración intracelular tiene actividad intrafagocitaria

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

- Fosfomicina presenta un amplio espectro antimicrobiano :
 - *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR)
 - *Streptococcus pneumoniae* multiresistente
 - *Enterococcus faecalis*
 - Gram-negativos: *Escherichia coli*, *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri*, *Serratia marcescens*
 - *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*
 - *Haemophilus influenzae*
 - Enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido y de carabapenemasas.
 - *Pseudomonas aeruginosa*

- No ha mostrado actividad in vitro para *Acinetobacter baumannii*.

- Se considera como sensible si la cepa tiene una CIM ≤ 32 , y resistente si la CIM es ≥ 64 , de acuerdo a los puntos de corte sugeridos por EUCAST.

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

- Resistencia a la fosfomicina puede ser por
 - ▣ alteraciones en el sistema de transporte a través de la pared celular
 - ▣ por alteraciones del sitio específico de acción
 - ▣ por rotura enzimática de su anillo.
- Puede ser cromosómica o mediada por plásmidos
- Existen mutantes cromosómicas resistentes (carencia del sistema de transporte o enzima constitutiva inactivante)
- Es importante la resistencia transmitida por plásmidos que condiciona la alteración en la permeabilidad de la pared bacteriana y la modificación enzimática de la fosfomicina induciendo la conjugación de fosfomicina con ácido glucurónico dando lugar a un compuesto inactivo
- El riesgo de resistencia es inferior en ITU e infecciones por *E. coli* (~3%) que en otras infecciones o bacterias, como *P. aeruginosa* (~10%)

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

- Fosfomicina mantiene su actividad frente a cepas productoras de BLEE y no presenta resistencia cruzada con otros grupos de antimicrobianos, pero durante el tratamiento con fosfomicina es frecuente el desarrollo de resistencia.
- Este fenómeno se ha demostrado in vitro e in vivo, por lo que se contraindica su uso como monoterapia parenteral en la práctica clínica.

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

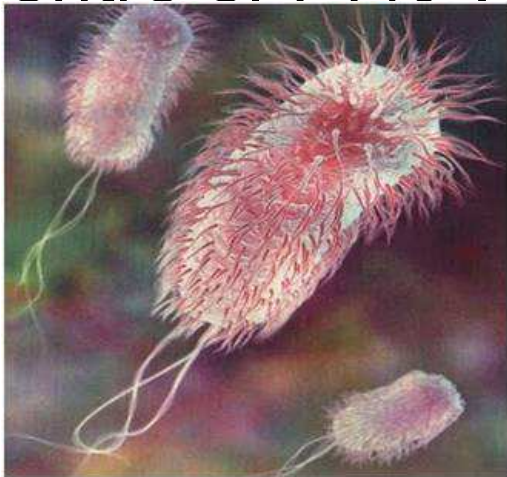
- Es importante destacar que Fosfomicina no tiene resistencia cruzada con otros antibióticos
- Tiene actividad sinérgica con la gran mayoría de ellos (betalactámicos, aminoglucósidos o quinolonas), lo que permitiría superar el potencial desarrollo de resistencia mediante el uso de pautas de combinación.

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

- Se utilidad actual se sustenta en la posibilidad de tratamiento para infecciones producidas por enterobacterias multirresistentes, productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, específicamente *K.pneumoniae* KPC.
- Frente a estos microorganismos actúa como bacteriostático
- Se sugiere su uso frente a estos microorganismos, en aquellos casos en los cuales los antibióticos tradicionales no son activos, han fallado o están contraindicados
- Se sugiere utilizarla en combinación con otros antibióticos (ejemplos: colistina, meropenem)

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

- Respecto a la experiencia clínica, son pocos los estudios en que se ha evaluado la eficacia de Fosfomicina en enterobacterias productoras de BLEE, aunque como dato general, los porcentajes de respuesta oscilan entre el 71% v el 94%



Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

- Michalopoulos et al. describe la experiencia en 11 pacientes críticos con diversas infecciones producidas por *K. pneumoniae* productora de KPC (neumonía, bacteriemia) en que se utilizó Fosfomicina intravenosa a dosis de 2-4 gramos cada 6 horas (duración media 14 días) combinada con fármacos como colistina y gentamicina. Se observó respuesta en el 100% de los casos con una mortalidad hospitalaria de 18%. Los autores concluyen que se debe considerar a Fosfomicina como una alternativa para el tratamiento de las infecciones por EPC.
- Pontikis et al. publica un estudio multicéntrico que incluye diversas infecciones nosocomiales (bacteriemia, neumonía y otras) tratadas con Fosfomicina intravenosa (dosis mediana 24 gramos/día) durante 14 días. La mayor parte de los pacientes recibieron terapia combinada con antibióticos como colistina, tigeciclina, gentamicina o meropenem, dado que las especies implicadas (*K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*) eran XDR e incluso PDR
- La tasa de respuesta global fue del 54% y la mortalidad del 37%.
- La tasa de respuesta en infecciones por *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* fue de 56% y 83%, respectivamente

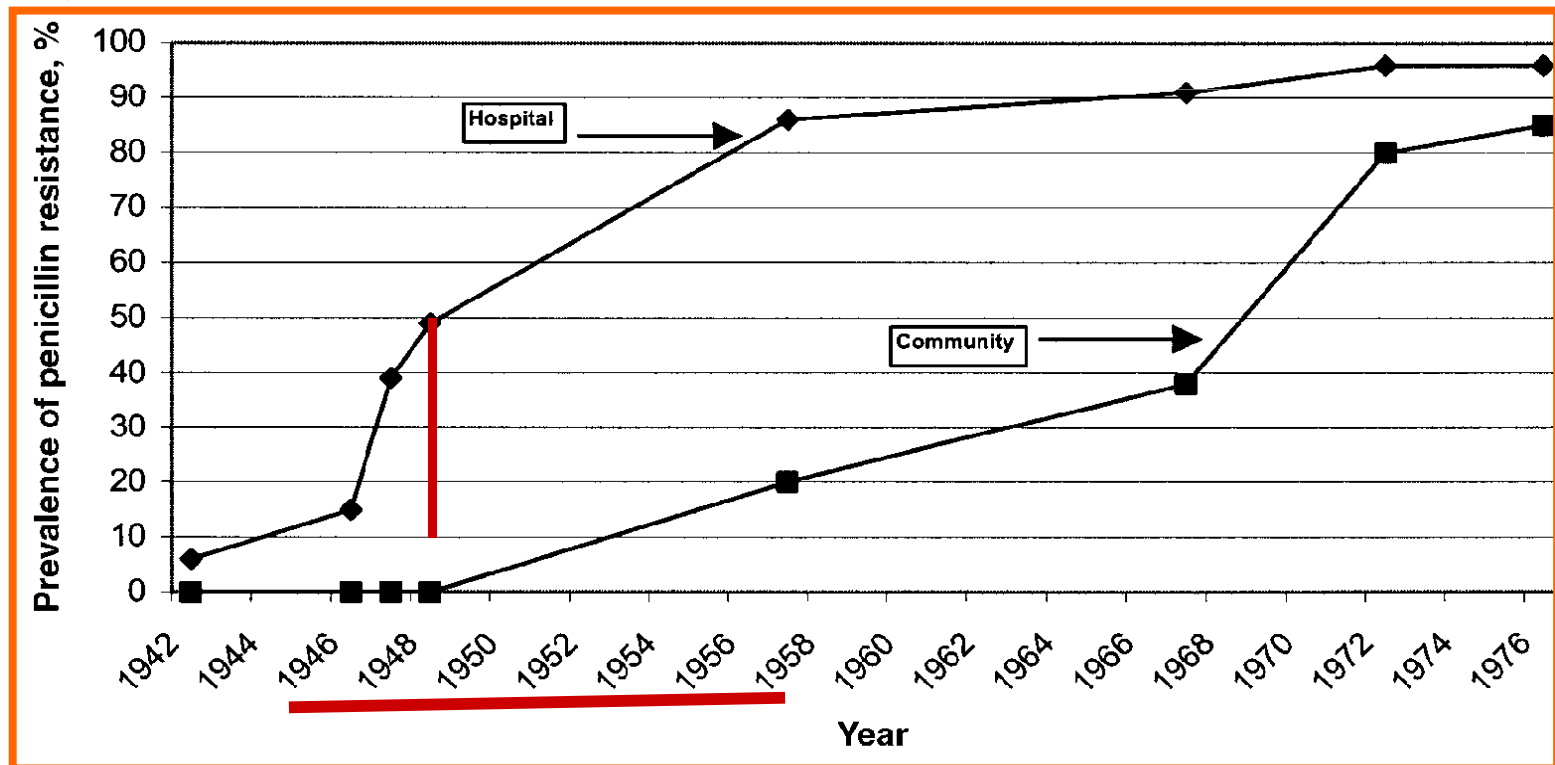
Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

- En relación a las infecciones específicas por *P. aeruginosa*.
- El porcentaje de respuesta clínica a Fosfomicina intravenosa combinada con otros antibióticos para el tratamiento de infecciones nosocomiales fue de 88% en la serie de Dinh y 83% en la de Pontikis

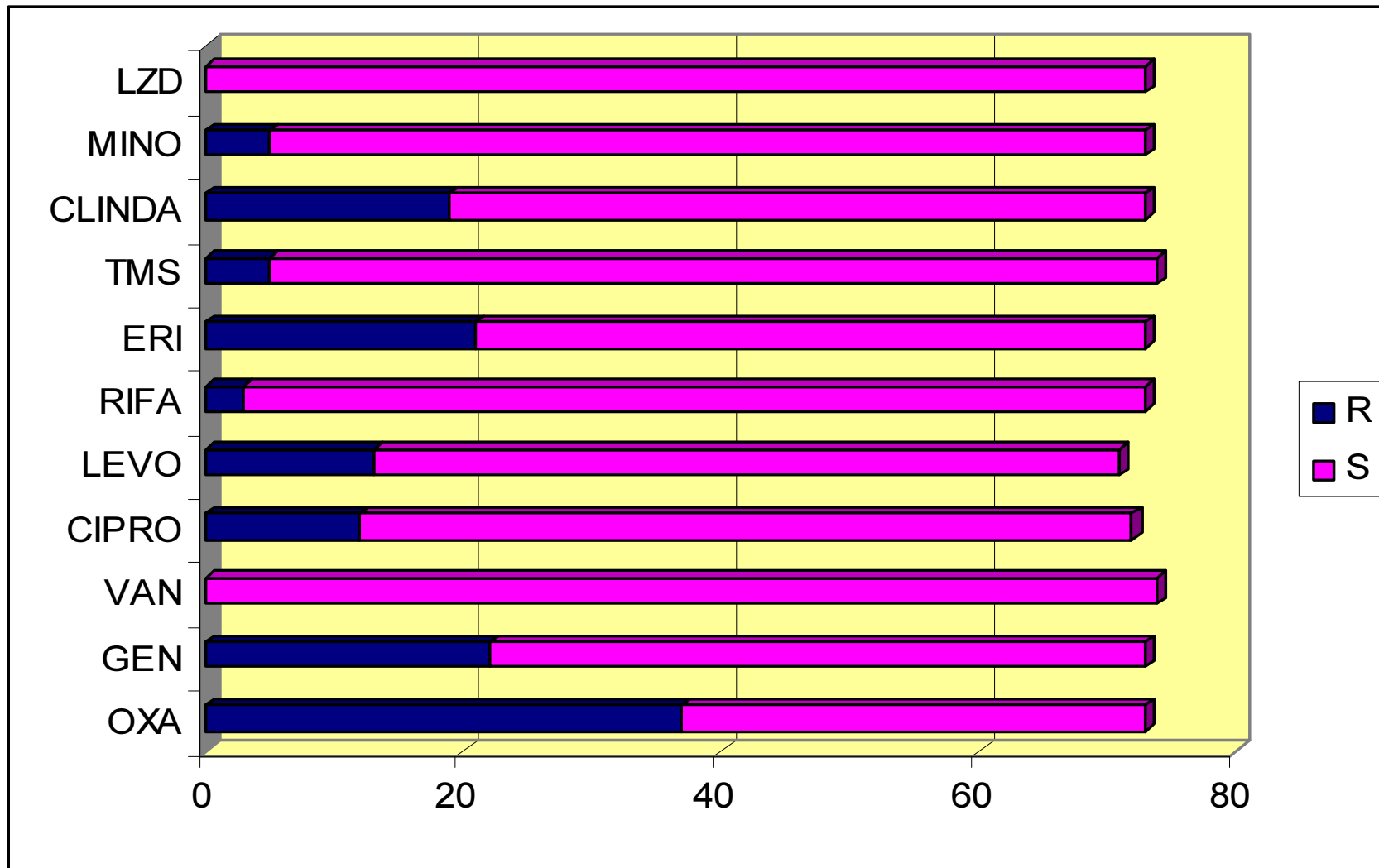
Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Staphylococcus aureus

- 1941: Penicilina
- 1944: resistencia Penicilina (cepas nosocomiales)
- 1961: Penicilinas Semi-sintéticas
- < 1 año: SAMR (cepas nosocomiales)
- 1981: SAMR-C pacientes sin factores de riesgo conocido



Nuevas indicaciones de viejos antibióticos



Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Factores de riesgo para desarrollar infecciones por hVISA/VISA

Antecedentes :

- Colonización/ infección por SAMR
- Antecedentes de exposición previa a vancomicina
(dosis subóptimas: **< 10 µg/ml**)
- Co-morbididades: neoplasias, diabetes, insuficiencia renal, cirugía reciente

Infecciones con alta carga bacteriana

(Reducida concentración de antibióticos en el sitio de infección)

- Endocarditis Infecciosa
- Infecciones asociadas a prótesis ortopédicas
- Osteomielitis
- Colecciones

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

DAPTOMICINA

1982



Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Daptomicina

- Es un lipopéptido cíclico natural activo exclusivamente frente a bacterias Grampositivas.
- No está relacionado ni química ni farmacológicamente con otros antibióticos, por lo que puede considerarse el cabeza de serie de una nueva clase de antibióticos, los **lipopéptidos macrocíclicos**.
- Presenta un mecanismo de acción peculiar, diferente al de otros antibióticos.
- Se une a la membrana citoplasmática bacteriana a través de un proceso que es dependiente de la concentración de Ca^{2+} . Como consecuencia, se produce la despolarización de la membrana bacteriana, lo que da lugar a una rápida inhibición de la síntesis de proteínas, DNA y RNA que provoca la muerte de la bacteria.

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Daptomicina : Espectro antibacteriano:

- Especies normalmente sensibles:
- *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas resistentes a meticilina y vancomicina)
- *Staphylococcus haemolyticus*
- Estafilococos coagulasa-negativos
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus dysgalactiae* subsp *equisimilis*
- *Streptococcus pyogenes*
- Estreptococos del grupo G
- *Clostridium perfringens*
- *Peptostreptococcus spp*

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Daptomicina : Espectro antibacteriano

- La evidencia disponible es insuficiente para poder sacar conclusiones sobre la eficacia clínica de daptomicina frente a *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*.
- Es importante destacar que daptomicina no es eficaz en el tratamiento de neumonía debido a que es inactivada por el surfactante pulmonar.

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Daptomicina : Farmacocinética.

- Daptomicina muestra una farmacocinética lineal a las dosis terapéuticas administradas una vez al día.
- El estado de equilibrio estacionario se alcanza a los 3 días. El volumen de distribución en estado estacionario es 0.1 l/kg, lo que sugiere que la distribución se limita a plasma y fluido intersticial.
- La unión a proteínas plasmáticas es de 90% aproximadamente.
- Daptomicina se elimina principalmente por excreción renal. Estudios *in vitro* no han mostrado metabolismo en microsomas hepáticos ni participación del CYP450 en el metabolismo de daptomicina.
- Estudios con hepatocitos humanos indican que daptomicina no inhibe ni induce las enzimas del CYP450, por lo que no son de esperar interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP450.

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Daptomicina : Resistencia

- La resistencia cruzada con otros antibióticos no parece probable, debido a su mecanismo de acción único.
- Se han descrito cepas con sensibilidad disminuida a daptomicina durante el tratamiento de pacientes con infecciones difíciles de tratar y/o tras la administración durante periodos prolongados.
- Todavía no se ha identificado completamente el mecanismo de resistencia a daptomicina

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

- Daptomicina Dosis en pediatría bajo estudio
 - ▣ niños 5 mg/kg (12–17 años)
 - ▣ 7 mg/kg (7–11 años)
 - ▣ 9 mg/kg (2–6 años)
- Hay ensayos clínicos pediátricos en marcha para el tratamiento de:
 - ▣ Infecciones severas de piel y partes blandas
 - ▣ Endocarditis Infecciosa
 - ▣ Bacteriemias por cocos Gram Positivos resistentes

Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

Alexander Fleming recibió en 1945 el premio Nobel por el descubrimiento de la penicilina.

Durante su discurso dijo:

«Llegará un día en que la penicilina la pueda comprar cualquiera en las tiendas. Entonces existirá el peligro que un hombre ignorante pueda fácilmente tomar una dosis insuficiente, y que al exponer sus microbios a cantidades no letales del fármaco los haga



Nuevas indicaciones de viejos antibióticos

