

Práctica clínica

Medwave 2013;13(10):e5849 doi: 10.5867/medwave.2013.10.5849

Actualidad y perspectivas futuras en la antibioticoterapia

Present and future of antibiotic therapy

Autor: Moisés Morejón García⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Hospital Universitario Comandante Manuel Fajardo, La Habana, Cuba

E-mail: moisesm@infomed.sld.cu

Citación: Morejón M. Present and future of antibiotic therapy. *Medwave* 2013;13(10):e5849 doi: 10.5867/medwave.2013.10.5849

Fecha de envío: 6/9/2013

Fecha de aceptación: 11/11/2013

Fecha de publicación: 19/11/2013

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión por cuatro pares revisores externos, a doble ciego

Resumen

Actualmente, en la carrera entre los microorganismos y los antimicrobianos, estos últimos están rezagados. Con ello, nuestras posibilidades de enfrentar las enfermedades infecciosas se ven mermadas. En general, los nuevos antimicrobianos provienen de familias ya existentes frente a las cuales los microorganismos han desarrollado múltiples mecanismos de resistencia. Además, es posible que a través de la resistencia cruzada los patógenos puedan inactivar los nuevos compuestos en poco tiempo. El artículo analiza la literatura referida a los nuevos compuestos de antibioticoterapia y presenta el panorama general sobre los resultados de estos compuestos a inicios del siglo XXI. Se concluye que el aumento de la multiresistencia bacteriana es cada vez más preocupante y el desarrollo de nuevos antimicrobianos es incierto. Es por eso que la principal arma para frenar este fenómeno es el uso adecuado de los antimicrobianos existentes.

Abstract

In the race between microorganisms and antimicrobial agents, the latter are lagging behind. Thus, our ability to cope with infectious diseases is impaired. In general, new antimicrobials arise from existing classes against which microorganisms have developed multiple mechanisms of resistance. It is also possible that through cross-resistance old pathogens may quickly inactivate new compounds. The article analyzes the literature on the new antibiotics and provides an overview of the results of these compounds at the onset of the XXI century. We conclude that the increase in bacterial multidrug resistance is a growing concern and the development of new antimicrobials is uncertain. Consequently, the main weapon to curb this phenomenon is the proper use of existing antimicrobials.

(X) [Close Abstract](#)

Hoy es una alarmante realidad que en la carrera incontrolable entre los microorganismos y los antimicrobianos, estos últimos se van quedando rezagados y con ello nuestras posibilidades de enfrentar las enfermedades infecciosas¹. Si analizamos la aparición de nuevos antimicrobianos en el siglo XXI, encontraremos una curva descendente con apenas un antimicrobiano por año y no todos los años.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés) ha creado una iniciativa denominada *Bad Bugs Need Drugs 10 X '20* con el objetivo de disponer de diez nuevos antimicrobianos para

el año 2020². Estos productos serían bienvenidos, pero lo preocupante es que todos son derivados de las familias ya existentes. Dentro de ellas se cuentan las cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas, entre otras, frente a las cuales los microorganismos han desarrollado múltiples mecanismos de resistencia. Dentro de estos mecanismos se cuentan la producción de enzimas inactivadoras, mutación de porinas, mutación de proteínas transportadoras, bomba de expulsión y otras. Es posible que a través de la resistencia cruzada, los patógenos pudieran inactivar los nuevos compuestos en poco tiempo.

Razonablemente, existe preocupación internacional con el escaso desarrollo de nuevos antibióticos y el desenfrenado ascenso de la multiresistencia bacteriana. Tal es así, que muchos gobiernos están tomando el problema en sus manos y promueven el financiamiento para motivar a los grandes consorcios de medicamentos a invertir en esta línea. No es secreto para nadie que la inversiones deben ser millonarias. Se calcula que son necesarios entre 400 a 800 millones de dólares¹⁶ para poner un nuevo antimicrobiano en el mercado, después de diez años de investigación y con el riesgo de que comiencen a aparecer efectos adversos que los inhabiliten una vez que comienzan a usarse.

Nuevos antimicrobianos

No todos los antimicrobianos aparecidos en el mercado a partir del año 2000 han cumplido sus expectativas. Un ejemplo es la aparición en 2001 de un nuevo carbapenémico, el ertapenem³, el cual aportó muy poco puesto que no resultó ser activo frente a los bacilos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, quedando su uso relegado a la infección de piel y partes blandas, neumonía adquirida en la comunidad e infecciones intraabdominales. Algo similar sucedió con las dos últimas cefalosporinas aprobadas en el año 2010, ceftarolina y ceftobiprole⁴, incapaces de inactivar las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y mucho menos las carbapenemasas (MBL), por lo que no son efectivas frente a los bacilos no fermentadores. Sin embargo, hay que destacar que su mérito más importante es el ser uno de los primeros betalactámicos activos frente a cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Con la aprobación en 2009 de la telavancina⁵, un nuevo glicopéptido, y las posibilidades de otros dos nuevos compuestos de esta familia como la oritavancina y dalbavancina⁶, el avance en su espectro no será muy destacado. Por esta razón no se ven con posibilidades de sustituir a la vancomicina.

El desarrollo de una nueva molécula derivada de los macrólidos de 14 átomos dio lugar a la aparición de los cetólidos. La telitromicina⁷ fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2003. Más allá de ser activo sobre las cepas de neumococos resistentes a penicilina, la telitromicina no aportó mucho más sobre la azitromicina. Por otra parte la aparición durante su utilización de un nuevo efecto adverso, la hepatopatía aguda, ha ensombrecido su futuro.

Algo similar ha ocurrido con muchas de las últimas fluorquinolonas, las que han sido retiradas del mercado debido a su toxicidad. En este grupo encontramos que el grepafloxacino⁸ produce arritmias graves, el trovafloxacino insuficiencia hepática y el gatifloxacino genera disglucemias.

La aparición en el año 2000 de la primera oxazolidinona, constituye un verdadero avance frente a microorganismos multiresistentes grampositivos. Con el linezolid^{9,10} se produce un salto cualitativo en los aspectos

farmacocinéticos y farmacodinámicos. Entre sus características, este compuesto presenta una excelente difusión a órganos y tejidos (incluyendo el sistema nervioso central), un potente espectro que incluye las cepas resistentes a la vancomicina y una excreción tanto renal como biliar. Esto último favorece su uso frente al fallo renal. Asimismo sus escasos efectos adversos, junto a su utilización tanto parenteral como oral, lo convierten en el antibiótico por excelencia para tratar la sepsis severa por microorganismos grampositivos multiresistentes.

Si no fuera por la inactivación que le provoca el surfactante pulmonar, el daptomicina¹¹ sería un competidor del linezolid. Sin embargo, este nuevo lipopéptido aprobado en 2003 no puede utilizarse en la neumonía asociada a ventilación mecánica, principal causa de morbimortalidad en pacientes críticos. Este aspecto lo deja fuera de competencia con el linezolid, aunque su efectividad sobre patógenos grampositivos multiresistentes es tal, que puede usarse frente a cepas resistentes a la vancomicina y teicoplanina.

El avance en la antibióticoterapia a principios del siglo XXI se orientó principalmente hacia bacterias grampositivas^{12,13}, pero en 2005 aparece en el mercado un antimicrobiano con potencia importante sobre bacilos gramnegativos multiresistentes. El primer compuesto de la familia gliciliciclina, la tigeciclina¹⁴, se le consideró en un principio como una tetraciclina de tercera generación por derivarse de la minociclina, una tetraciclina de segunda generación. Este compuesto posee un amplio espectro que cubre tanto grampositivos como gramnegativos, incluso productores de betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas, así como anaerobios incluyendo la familia del *Bacteroides fragilis* y también los intracelulares *Legionellas*, micoplasmas, clamidias, entre otras. Con una potente acción frente al *Acinetobacter baumannii*, se ha convertido en el antibiótico de elección frente a las cepas multiresistentes de este peligroso patógeno.

Nuevas esperanzas para combatir la sepsis graves por bacilos no fermentadores se abrieron en 2007 con la aprobación del doripenem¹⁵. No obstante, el escaso efecto de este nuevo carbapenémico sobre el *Acinetobacter baumannii* no le permitió desplazar al meropenem.

Antimicrobianos futuristas

El horizonte se ve sombrío y muchos investigadores han planteado que no hay perspectivas de nuevos antimicrobianos en los próximos diez años, al menos frente a bacilos gramnegativos multiresistentes. A pesar de ello, las investigaciones buscando otras alternativas podrían ser la solución. En este sentido, se encuentran en estudio compuestos como inhibidores de la enoil-ACP reductasa, inhibidores de la péptido deformilasa, oxaboroles, híbridos, peptidomiméticos, análogos de la N-clorotaurina, porfirinas dicatiónicas y bacteriófagos¹⁷. Esperamos que estas investigaciones aporten los tan esperados compuestos antimicrobianos necesarios para enfrentar la sepsis por microorganismos cada vez más multiresistentes.

En conclusión, el aumento de la multirresistencia bacteriana se torna cada vez más preocupante y el desarrollo futuro de nuevos antimicrobianos capaces de contrarrestar este fenómeno es incierto. Por tal motivo, el uso adecuado de los antimicrobianos existentes se ha convertido en la principal arma para tratar de frenar este fenómeno.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

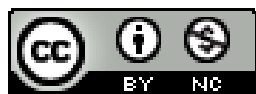
El autor ha completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por *Medwave*, y declara no haber recibido financiamiento para la realización del artículo; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. El formulario puede ser solicitado contactando al autor responsable.

Referencias

1. Chan M. Resistencia a los antimicrobianos en la Unión Europea y en el mundo. 14 de marzo de 2012 who.int. [on line]. | [Link](#) |
2. Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Ann Clin Microbiol and Antimicrob.* 2013 Aug; 12(1):22. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Gobernado M, Acuña C. Ertapenem. *Rev Esp Quimioterap.* 2007 Sep;20(3):277-299. | [Link](#) |
4. Morejón M. Ceftarolina y ceftobiprole, nuevas cefalosporinas. *Rev Cub Farm.* 2011;45(3):1. | [Link](#) |
5. Vasconcelos H. Telavancina: novo antibiótico aprovado pelo FDA. *Rev Panam Infectol.* 2010;12(3):59-60.
6. Biedenbach DJ, Bell JM, Sader HS, Turnidge JD, Jones RN. Activities of dalbavancin against a worldwide collection of 81,673 gram-positive bacterial isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009;53(3):1260-1263. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
7. Arguedas Mohs A, Aguilar Morales L, Soley Gutiérrez C. Ketólidos: una nueva familia de antibióticos. *Acta pediátr. costarric.* 2005 Ene;19(2):36-40. | [Link](#) |
8. Alos JI. Quinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003 May;21(5):261-7; quiz 268, 272. | [PubMed](#) |
9. Casellas JM, De Vedia L, Nannini E, López MJ. Nuevos antibacterianos (2ª parte). *La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica.* 2009;3(1):12-21. | [Link](#) |
10. Quiros M, Fernández DR, Barrios B, Milián PM, Cisneros, Noa L. Las oxazolidinonas como alternativa en el tratamiento del *Staphylococcus aureus* multirresistente. *Medisur* 2013;11(2):159-166. | [Link](#) |
11. Hair PI y Keam SJ. Daptomycin: A review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and staphylococcus aureus bacteraemia. *Drugs* 2007;67(10):1483-1512. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Montejo M. Nuevos antimicrobianos frente a grampositivos. *Nefrología.* 2008;28 Supl. 6:119-124. | [PubMed](#) |
13. Soriano F. Nuevos antibióticos frente a grampositivos: linezolid, tigeciclina, daptomicina, albavancina, telavancina, ceftobiprole. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(Supl 2):13-20. | [Link](#) |
14. Curcio D, Istúriz RE. Tigeciclina, la primera gliciliciclina. *Rev Panam Infectol.* 2006;8(3):35-42. | [Link](#) |
15. Anderson DL. Doripenem. *Drugs Today (Barc).* 2006;42(6):399-404. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE Jr. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clin Infect Dis* 2004 May;38(9):1279-86. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. García-Sánchez JE, García-Merino E, Martín-del-Rey A. Antibioterapia para el siglo XXI, antibacterianos para la segunda década. ¿Posibilidades o realidades en un futuro? *Rev Esp Quimioter.* 2012 Jun;25(2):100-121. | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

Calle Zapata y D
La Habana
Cuba



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.