

Nuevos antibióticos: un reto a las infecciones resistentes

Pilar Pintado de Santiago, Alfredo Pintado King. Medicina Familiar y Comunitaria. Madrid

PALABRAS CLAVE: tetraciclina, omadaciclina, resistencia, nuevos antimicrobianos

KEYWORDS: *tetracycline, omadacycline*, resistance, new antimicrobials agents

Especialidades: Medicina General, Infecciosas, Dermatología.

Enlaces revista original:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1800201>

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1800170>

ABSTRACT

La resistencia de los microorganismos a los antibióticos supone actualmente un reto debido al aumento de la mortalidad asociada. En 2017 la OMS publicó la primera lista de «patógenos prioritarios» resistentes a los antibióticos. La aparición del antibiótico omadaciclina, eficaz frente a alguno de estos patógenos, es una alternativa frente a distintos tipos de infecciones.

Nowadays, microorganisms' resistance to antibiotics is a challenge due to the associated increased mortality rate. In 2017, the WHO published its first list of antibiotic-resistant «priority pathogens». The development of omadacycline as an antibiotic against these pathogens is an alternative to fight different types of infections.

ARTÍCULO

La utilización inadecuada de los antibióticos supone en la actualidad una amenaza para la Salud Pública al contribuir a la aparición de nuevas bacterias multirresistentes. En el año 2017, la OMS elaboró una lista de las bacterias para las que se necesitan de forma urgente nuevos antibióticos¹, y a continuación la Comisión Europea elaboró un plan de acción sobre resistencias a los antimicrobianos, que incluye impulsar la investigación²

Encontramos dos ensayos en fase 3, doble ciego, aleatorizados (proporción 1:1) que analizan la no inferioridad de omadaciclina, un nuevo antibiótico de la familia de las tetraciclinas, que se puede administrar una vez al día por vía oral o intravenosa.

El primero de los ensayos se realiza en infecciones agudas de la piel (*Omadaciclina Acute Skin Infections Study-1* ó OASIS-1), y compara omadaciclina frente a linezolid, iniciando el tratamiento por vía intravenosa y a partir del tercer día se podía pasar a vía oral en ambos. La duración total del tratamiento era de 7 a 14 días. Se incluyen 627 pacientes mayores de 18 años (316 usaron omadaciclina y 311 linezolid), con infección bacteriana aguda cutánea entendida como: herida infectada, celulitis, erisipela o absceso; con evidencia de respuesta inflamatoria en forma de eritema, edema o induración, y con una superficie afectada ≥ 75 cm². Se excluyeron

pacientes que hubiesen recibido antes alguna dosis de antibiótico (sistémico o tópico), así como los pacientes con insuficiencia hepática y/o renal o inmunodeprimidos. Sólo se seleccionaron pacientes con infección por gram positivos.

La respuesta de omadaciclina no fue inferior a lizenolid. Inicialmente se evaluó la respuesta clínica precoz (48-72 horas después de la primera dosis de antibiótico y definida como una reducción $\geq 20\%$ del tamaño de la lesión sin haber recibido tratamiento antibiótico de rescate) siendo eficaz en el 84.8% y 85.5% respectivamente (diferencia -0.7 puntos porcentuales; IC 95% -6.3 a 4.9). La evaluación posterior al tratamiento (definida como resolución o mejoría sin necesidad de otro antibiótico) es de 86.1% y 83.6% respectivamente (diferencia 2.5 puntos porcentuales; IC 95% -3.2 a 8.2).

Se registraron acontecimientos adversos en el 48.3% de los pacientes del grupo omadaciclina, comparado con el 45.7% del grupo linezolid. En ambos grupos destacan los efectos gastrointestinales (18% y 15.8%).

El segundo ensayo se realiza en neumonías adquiridas en la comunidad (NAC), y compara la omadaciclina frente a moxifloxacino. Igualmente se inician en ambos el tratamiento por vía intravenosa y a partir del tercer día se podía pasar a vía oral. La duración total del tratamiento era de 7 a 14 días. Se incluyeron 774 pacientes mayores de 18 años (386 con omadaciclina y 388 con moxifloxacino). Entre los criterios de inclusión, debían presentar al menos 3 de los siguientes síntomas: tos, expectoración, disnea, dolor pleurítico; y al menos 2 signos vitales anormales, un hallazgo de laboratorio compatible con NAC o NAC confirmada radiológicamente. Los pacientes tenían riesgo II, III, IV (escala de índice de severidad de la neumonía del I al V). Se excluyeron pacientes que hubiesen recibido antes alguna dosis de antibiótico potencialmente efectivo, así como los pacientes con insuficiencia hepática y/o renal o inmunodeprimidos.

En este ensayo, nuevamente la omadaciclina no fue inferior al moxifloxacino. En el análisis de la respuesta clínica precoz (a los 3-5 días después de la primera dosis, y definida como una mejoría de al menos dos de los cuatro síntomas, así como la no necesidad de usar otro antibiótico), la eficacia fue de 81.1% y 82.7% respectivamente (diferencia -1.6 puntos porcentuales; IC 95% -7.1 a 3.8). La evaluación de la respuesta clínica posterior al tratamiento (definida como la supervivencia con resolución o mejoría de los signos o síntomas de infección, y la no necesidad de una terapia antibacteriana adicional) fue de 87.6% y 85.1% respectivamente (diferencia 2.5 puntos porcentuales; IC 95% -2.4 a 7.4).

Los eventos adversos gastrointestinales fueron los más frecuentes (10.2% omadaciclina y 18.0% moxifloxacino), y la mayor diferencia fue para la diarrea (1.0% y 8.0% respectivamente). La infección por *Clostridium difficile* no se informó en ningún paciente del grupo de omadaciclina (este perfil de seguridad es conocido en el grupo de las tetraciclinas), y se presentó en el 2,1% de los pacientes con moxifloxacino.

Se notificaron 12 muertes (8 en el grupo de omadaciclina, 2.1%; y 4 en el grupo de moxifloxacino, 1%) que se debieron a progresión de la infección respiratoria, o complicaciones cardíacas o cáncer, todos en mayores de 65 años. Respecto a este punto los autores justifican que esta tasa de mortalidad es la esperada, comparando con otros ensayos similares de NAC que está entre 1-3%.

COMENTARIO

Los resultados de estos ensayos han permitido la aprobación de la omadaciclina por la FDA para el tratamiento de la NAC y de las infecciones cutáneas.

La omadaciclina puede ofrecer ventajas en la NAC, al tener actividad contra organismos típicos y atípicos, por lo que es una alternativa de agente único a la terapia empírica de combinación de betalactamasa y macrólido, o a las fluorquinolonas, cuyo uso ha caído por sus efectos adversos (la más reciente disección aórtica)³. En este grupo, queda por evaluar a los pacientes de riesgo I-bajo (no se incluyeron por no ser la mayoría hospitalizados) y los de riesgo V-alto, limitando la generalización de los resultados en estos grupos.

En el tratamiento de las infecciones cutáneas quedan pendientes de realizar estudios sobre gérmenes gram negativos (frecuentes en infecciones quirúrgicas), y que fueron excluidos del ensayo al no presentar linezolid actividad sobre ellos³.

En los últimos años se han realizado estudios con otras tetraciclinas, como tigeciclina y eravaciclina, esta última recientemente autorizada por la FDA para el tratamiento de infecciones intraabdominales⁴.

A escala mundial, se considera que 700 000 personas mueren cada año por infecciones resistentes a los antibióticos¹. La OMS indica que es necesario que se cambie de forma urgente la forma de prescribir y utilizar los antibióticos. Aunque se desarrollen nuevos medicamentos, si no se modifican los comportamientos actuales, la resistencia a los antibióticos seguirá representando una grave amenaza

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017. <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>
2. Plan de Acción europeo «Una sola salud» para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf
3. Chambers HF. Omadacycline — The newest tetracycline. N Engl J Med 2019; 380:588-589
4. Solomkin J, et al. Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections in the Investigating Gram- Negative Infections Treated With Eravacycline (IGNITE 1) Trial: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg 2017; 152: 224-232.