

Resistencia Antimicrobiana y Desarrollo de Fármacos

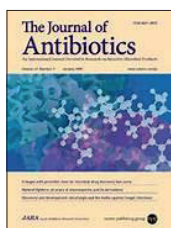
Título original:

Novel Antibiotics for Gram-Negative Nosocomial Pneumonia

Autores: Panagiota Almyroudi M, Chang A, Koulenti D y colaboradores

Institución: National and Kapodistrian University of Athens, Atenas, Grecia; King's College Hospital NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido.

Fuente: Antibiotics 13(7):1-30, Jul 2024



Esta revisión evalúa la farmacocinética, la actividad y la eficacia clínica de los nuevos antibióticos para la neumonía intrahospitalaria causada por patógenos gramnegativos multirresistentes y destaca su papel en el tratamiento de las infecciones resistentes y su uso prudente para preservar su vida útil.

Introducción

La neumonía intrahospitalaria (NIH) y la neumonía asociada con el ventilador (NAV) son las infecciones más comunes en el ámbito de la atención médica y la causa principal de muerte relacionada con infecciones intrahospitalarias en pacientes graves. A pesar de los avances en las terapias de apoyo, las estrategias preventivas y los tratamientos antimicrobianos avanzados, la morbilidad y la mortalidad asociadas con esta afección son significativas. La etiología microbiana de la NIH varía entre regiones y hospitales, pero los patógenos gramnegativos son los más frecuentemente aislados en la actualidad.

Una proporción cada vez mayor de estos casos se atribuye a bacterias gramnegativas y multirresistentes. Se han identificado numerosas bacterias resistentes a múltiples fármacos, extensamente resistentes e, incluso, con resistencia a la totalidad de los antibióticos que causan NIH, con patrones de resistencia que son difíciles de tratar con los antibióticos convencionales disponibles en la actualidad. Entre estos patógenos están los *Enterobacteriales* productores de betalactamasas de amplio espectro, los *Enterobacteriales* resistentes a los carbapenémicos y las cepas resistentes a los carbapenémicos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (AB).

En los últimos años, varios antibióticos se han aprobado para el tratamiento de la NIH por bacterias gramnegativas. Estos antibióticos, que en general son betalactámicos combinados con nuevos inhibidores de la betalactamasa, ofrecen opciones terapéuticas prometedoras.

El objetivo de esta revisión es presentar un resumen actualizado de estos nuevos antibióticos. Se hace hincapié en la fisiología alterada de los pacientes graves, que puede afectar la eficacia y el perfil de seguridad de los fármacos.

Metodología

Este trabajo es una revisión narrativa que sintetiza los datos de los antibióticos nuevos, aprobados desde 2018, para el tratamiento de la NIH causada por patógenos gramnegativos multirresistentes. La revisión presenta y compara a los betalactámicos, nuevos o existentes, con el agregado de los inhibidores de la betalactamasa. Se presentan datos *in vitro* para la farmacocinética y la farmacodinámica, el espectro de actividad antimicrobiana y los patrones de resistencia conocidos, así como los datos de los ensayos *in vivo* para la eficacia clínica y microbiológica.

El trabajo incluye un análisis detallado de la penetración del fármaco en el líquido de revestimiento epitelial (LRE) de los pulmones, un factor importante para evaluar la eficacia terapéutica en las infecciones pulmonares. También, presenta datos de estudios en fase I que evaluaron la farmacocinética de estos nuevos antibióticos en voluntarios sanos, así como de datos de ensayos clínicos en fase III en pacientes con NIH.

Resultados

Esta revisión analizó 6 antibióticos nuevos con inhibidores de la betalactamasa y una cefalosporina siderófora. Los inhibidores de la betalactamasa, como tazobactam, avibactam, relebactam y vaborbactam, amplían el espectro de actividad de las cefalosporinas o los carbapenémicos porque les confieren estabilidad frente a la hidrólisis enzimática. Durlabactam es un nuevo inhibidor que, en combinación con sulbactam (SUL), fue diseñado para el tratamiento de las infecciones por AB. Cefiderocol es una cefalosporina siderófora que ingresa a las células bacterianas a través de los canales de porinas y de transporte de hierro, relativamente resistentes a las betalactamasas. La Tabla 1 presenta los antimicrobianos revisados y su indicación aprobada.

La neumonía intrahospitalaria y la neumonía asociada con el ventilador son las infecciones más comunes en el ámbito de la atención médica en pacientes graves.

Tabla 1. Indicaciones aprobadas de los antibióticos nuevos incluidos en esta revisión

Fármaco	Indicación
Ceftolozano-tazobactam	Neumonía intrahospitalaria y asociada con ventilador (NIH/NAV), infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc) e infecciones complicadas intraabdominales (IIAc)
Ceftazidima-avibactam	NIH/NAV, ITUc, IIAc e infecciones por Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos (REC)
Meropenem-vaborbactam	ITUc, REC
Imipenem-cilastatina-relebactam	NIH/NAV, ITUc e infecciones por bacterias gramnegativas no sensibles al imipenem
Cefiderocol	NIH/NAV, ITUc e infecciones por bacterias gramnegativas con opciones limitadas de tratamiento
Sulbactam-durlobactam	NIH bacteriana y bacteriemia por <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos

En los ensayos clínicos de fase III, ceftolozano-tazobactam no fue inferior a meropenem en la tasa de curación clínica y la mortalidad en un estudio que incluyó pacientes con NIH. De manera similar, ceftazidima-avibactam no demostró inferioridad frente a meropenem en la mortalidad por cualquier causa y en la tasa de curación clínica, especialmente en pacientes con NAV y NIH. Sin embargo, se ha observado que la mortalidad es significativamente mayor en pacientes con neumonía causada por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa; así, se ha sugerido que la infusión prolongada podría mejorar la supervivencia. Meropenem-vaborbactam ha mostrado una eficacia superior a la de la mejor terapia disponible en pacientes con bacteriemia por patógenos resistentes a carbapenémicos, pero la mortalidad intrahospitalaria fue del 30% en los pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior.

Imipenem-relebactam fue superior a colistina (COL) y a imipenem para el tratamiento de las infecciones por bacterias gramnegativas resistentes a imipenem. Sin embargo, la sensibilidad de cepas ampliamente resistentes a imipenem-relebactam fue del 86.4%, con cepas resistentes. Cefiderocol mostró una actividad *in vitro* superior a otros agentes contra carbapenem resistente a *Enterobacterales* (98.2%) y cepas extensamente resistentes. En el estudio APEKS-NP, cefiderocol no fue inferior a meropenem en la mortalidad por cualquier causa a los 14 días en pacientes con NIH por gramnegativos. Los patógenos más comunes en este estudio fueron *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y AB. Por

último, sulbactam-durlobactam se aprobó recientemente para el tratamiento de la NIH causada por AB.

Discusión y conclusión

Los nuevos antibióticos analizados representan opciones terapéuticas promisorias y, en algunos casos, superiores a los tratamientos convencionales para la NIH causada por patógenos gramnegativos multirresistentes. Estos agentes ofrecen una estrategia para combatir la resistencia antimicrobiana porque se dirigen a mecanismos específicos de resistencia, como la producción de betalactamasas. A pesar de que no son clases de antibióticos totalmente nuevas *per se*, la combinación de un betalactámico con un inhibidor de la betalactamasa restaura la actividad de los antibióticos existentes contra cepas resistentes. En el caso del cefiderocol, el empleo de canales bacterianos de transporte de hierro lo hace eficaz contra una amplia gama de patógenos multirresistentes.

El análisis de los ensayos clínicos de fase III confirmó la eficacia de estos agentes nuevos. En particular, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam, imipenem-relebactam y cefiderocol han demostrado que no son inferiores o superiores a los comparadores en el tratamiento de la NIH por gramnegativos, lo que respalda su uso en la práctica clínica. Sin embargo, la revisión destaca que la resistencia a estos agentes nuevos es actual, de modo que el uso prudente es decisivo para prolongar su vida útil. Es importante la aplicación de estrategias de gestión antimicrobiana y el uso de estos fármacos solo cuando sea clínicamente apropiado.

Una limitación clave destacada en esta revisión es la necesidad de considerar la farmacocinética alterada en pacientes graves en la unidad de cuidados intensivos. La fisiología de estos pacientes puede afectar la penetración del fármaco en el LRE de los pulmones, lo que podría comprometer la eficacia del tratamiento. La revisión enfatiza la importancia de los datos del empleo clínico cotidiano para comprender cómo estos antibióticos se comportan en esta población.

En conclusión, estos antibióticos nuevos son una adición valiosa al arsenal terapéutico para la NIH por patógenos gramnegativos, pero deben usarse con precaución para preservar su eficacia a largo plazo.

Con meropenem-vaborbactam, la mortalidad intrahospitalaria alcanzó el 30% en infecciones respiratorias bajas. Imipenem-relebactam mostró una sensibilidad del 86.4% y cefiderocol del 97.3% frente a cepas extensamente resistentes.