

Nuevos Antibióticos para el tratamiento de la Infección de Piel y Partes Blandas Complicada

Ana María Montero Hernández¹, José María Gutiérrez Urbón²

^{1,2}Farmacéutica/o de Hospital

¹Servicio de Farmacia. Xerencia Xestión Integrada de Ferrol. A Coruña. España

²Servicio de Farmacia. Xerencia Xestión Integrada de A Coruña. A Coruña. España

e-mail: Ana.Maria.Montero.Hernandez@sergas.es

El descubrimiento y desarrollo de los antibióticos desde mediados del siglo pasado ha supuesto uno de los grandes hitos de la medicina que ha contribuido a evitar millones de muertes por infecciones. Desde entonces este ingenio humano ha mantenido un pulso con la genética microbiana que últimamente parecía inclinarse a favor de las bacterias por el auge de las resistencias microbianas y la crisis de la producción de nuevos antibióticos.

Sin embargo en los últimos años se han comercializado nuevos antimicrobianos con actividad frente a microorganismos Gram-positivos

que, en el ámbito de las infecciones de piel y partes blandas, nos ofrecen nuevas posibilidades de tratamiento.

En el presente artículo comentaremos las características y aportación terapéutica de antibióticos recientemente incorporados al arsenal antiinfeccioso que presentan actividad frente a cocos Gram-positivos resistentes: dalbavancina, oritavancina, ceftarolina y tedizolid.

DALBAVANCINA

Dalbavancina es un lipoglucopeptido, análogo estructural de vancomicina y teicoplanina, que

actúa bloqueando la síntesis del péptidogluano impidiendo la formación de la pared celular y produciendo la lisis celular de cocos Gram-positivos aerobios y anaerobios susceptibles, entre los que están estafilococos con resistencia a meticilina y estreptococos y enterococos con resistencia a penicilina. No tiene actividad frente a microorganismos Gram-negativos.

Dalbavancina tiene una acción bactericida más potente que vancomicina con concentraciones inhibitorias mínimas más bajas, pero no recupera cepas resistentes a vancomicina, particularmente enterococos.

La característica principal y diferencial de dalbavancina es su extremadamente prolongada vida media de eliminación (372 horas) lo que permite su administración en dosis única para completar un tratamiento de 15 días.

Dalbavancina ha demostrado no inferioridad comparado a un régimen de tratamiento con vancomicina con posibilidad de paso a vía oral a linezolid, en las infecciones complicadas de piel y partes blandas en 2 estudios multicéntricos, controlados, aleatorizados, doble ciego de diseño idéntico que reclutaron un total de 1303 pacientes.

En ambos estudios dalbavancina se administró

en una primera dosis de 1000 mg seguida por otra de 500 mg una semana después, ambas por vía intravenosa. En el brazo comparador se utilizó vancomicina 1 g/12 h por vía intravenosa durante 14 días, con opción a cambio a linezolid 600 mg/12 h oral a partir del tercer día.

El análisis conjunto de ambos estudios muestra resultados similares, 90,7% frente a 92,1% de dalbavancina y vancomicina respectivamente, en la curación clínica al final del tratamiento en la población clínicamente evaluable.

Otro estudio comparó la eficacia de dalbavancina frente a linezolid en el tratamiento de las infecciones complicadas de piel y partes blandas por Gram-positivos. 873 pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 a recibir dalbavancina intravenosa 1000 mg seguido por 500 mg una semana después o linezolid 600 mg/12 h inicialmente intravenoso con la posibilidad de paso a vía oral durante 14 días. La respuesta clínica a los 14 días de finalizado el tratamiento se consiguió en el 88,9% de los pacientes del grupo de dalbavancina y en el 91,2% para el grupo de linezolid.

Los eventos adversos más frecuentes durante el tratamiento con dalbavancina fueron náuseas (5,5%), dolor de cabeza (4,7%) dia-

rea (4,4%), estreñimiento (2,9%) y vómitos (2,8%). Aunque en los estudios publicados no se encontró ningún efecto adverso grave relacionado con ototoxicidad y nefrotoxicidad, éstos son comunes en la familia de antibióticos glicopeptídicos. Por su similitud estructural, no se puede excluir el hallazgo de estos efectos adversos después de tratamientos prolongados o repetidos con dalbavancina.

El análisis farmacocinético de las concentraciones de dalbavancina predecía que la administración de una dosis única de 1500 mg intravenosa permitiría alcanzar concentraciones superponibles al esquema de una dosis inicial de 1000 mg seguida por 500 mg a los 7 días. Esta hipótesis se vio refrendada en un estudio clínico que comparó la eficacia y seguridad de ambos regímenes de administración con resultados equiparables.

Por tanto dalbavancina se presenta como una opción terapéutica que permite en una administración única intravenosa completar un tratamiento de 14 días eficaz y seguro para las infecciones de piel y partes blandas, permitiendo la retirada de vías de acceso vascular y alta hospitalaria con el consiguiente beneficio en seguridad y comodidad para el paciente y

reducción de costes para el sistema sanitario. Sin embargo esta prolongada vida media de dalbavancina que se presenta como beneficiosa para reducir el número de tomas de antibióticos puede resultar contraproducente en la vida real donde se desarrolla un escenario del tratamiento de la infección consistente en un proceso dinámico y adaptativo a los hallazgos clínicos y microbiológicos que se van sucediendo a lo largo del curso del tratamiento y que conllevan la modificación del agente o vía de administración iniciales para ajustarlo a las condiciones y evidencias que se van presentando.

Esta carencia de cintura hace que dalbavancina no se utilice mayoritariamente en la indicación autorizada de infección de piel y partes blandas como se recoge en un estudio retrospectivo que describió el uso real de dalbavancina en 29 hospitales de España durante un año. De los 69 pacientes reclutados solo en 1 de cada 5 dalbavancina fue utilizada para infección de piel y partes blandas.

Con estas premisas podemos dibujar el perfil de paciente con infección de piel y partes blandas que se podría beneficiar del uso de dalbavancina como aquél con infección por un

microorganismo susceptible que precisa tratamiento durante al menos 1 semana y podría ser alta hospitalaria sin posibilidad de usar un agente antimicrobiano por vía oral, por alergia, intolerancia por efectos adversos o resistencia.

ORITAVANCINA

Oritavancina es un antimicrobiano de estructura lipoglucopeptido y características farmacológicas superponibles a dalbavancina.

Se encuentra autorizado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos de la piel en adultos aunque a fecha actual no se encuentra comercializado en España.

Se administra en dosis única intravenosa de 1200 mg para completar un tratamiento de 15 días.

Oritavancina, para la indicación mencionada, ha demostrado ser no inferior a vancomicina en dos estudios en fase III, con resultados de curación clínica temprana sostenida en la población global y en el subgrupo de pacientes con infección por estafilococos aureus resistente a meticilina similares.

Además un metaanálisis proporciona eviden-

cia indirecta que sugiere que oritavancina demuestra equivalencia con linezolid, teicoplanina, tedizolid y daptomicina.

El posicionamiento terapéutico de oritavancina cuando se incorpore al mercado español será semejante al de dalbavancina y las consideraciones vertidas para dalbavancina son extrapolables a oritavancina.

CEFTAROLINA

Ceftarollina es una cefalosporina con acción bactericida tiempo dependiente por bloquear la formación de la pared celular bacteriana al unirse a las proteínas de unión a penicilina (PBP) e inhibir la síntesis de péptidoglucano. Ceftarollina tiene afinidad por la PBP2a, codificada por estafilococos resistentes a meticilina.

Su espectro de actividad incluye cocos Gram-positivos, excepto enterococos, y enterobacterias, excepto las productoras de betalactamasas de espectro extendido y de AmpC. Los bacilos Gram-negativos no fermentadores y anaerobios son resistentes.

Se presenta en viales de 600 mg y se administra cada 12 horas en infusión venosa de 1 hora durante 5 a 14 días. Es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal cuando

el aclaramiento plasmático de creatinina es inferior a 50 ml/min.

Está indicada para utilizarse en infecciones complicadas de piel y partes blandas en base a dos estudios pivotaes de diseño idéntico que compararon ceftarolina 600 mg/12 h con la asociación de vancomicina 1 g/12 h y aztreonam 1 g/12 h .

Ambos son estudios de no inferioridad que incluyeron un total de 1378 pacientes con infecciones complicadas de piel y partes blandas, excluyendo pie diabético, osteomielitis, quemaduras de tercer grado o con afectación superior al 5% de la superficie corporal e infecciones que implicaban a material protésico. Los resultados de ambos brazos son similares en respuesta clínica (91,6% vs 92,7%) y microbiológica (92,3% vs 93,7%) de ceftarolina y vancomicina + aztreonam respectivamente. En las infecciones causadas por estafilococos aureus resistentes a meticilina (152 en el grupo de ceftarolina y 122 en el grupo comparador) los resultados en respuesta clínica también fueron comparables (93,4 vs 94,3% de ceftarolina y vancomicina + aztreonam respectivamente).

En los estudios, los efectos adversos más fre-

cuentes fueron: diarrea, cefalea, náuseas, prurito, rash e insomnio. Estos efectos fueron generalmente leves o moderados en cuanto a gravedad y son similares a los que podemos observar en otras cefalosporinas. En general ceftarolina se tolera mejor que otros antibióticos (linezolid, daptomicina, tigecilina, vancomicina) y ha demostrado muy pocas evidencias clínicas de alteraciones musculares, cardíacas y hematológicas.

Ceftarolina se postula como una alternativa para el tratamiento de las infecciones de piel y partes blandas complicadas cuando exista sospecha o confirmación de implicación por estafilococos aureus resistente a meticilina cuando otras alternativas más económicas y al menos tan eficaces y seguras (vancomicina, linezolid, daptomicina) no sean apropiadas. En infecciones polimicrobianas ceftarolina ofrece la ventaja de poderse utilizar en monoterapia por su cobertura frente a Gram-positivos y negativos.

TEDIZOLID

Tedizolid es un nuevo agente antimicrobiano que pertenece al grupo de las oxazolidinonas, cuyo representante pionero es linezolid. Comparte con linezolid mecanismo de acción,

espectro actividad, farmacocinética y perfil de efectos adversos, sin embargo presenta alguna diferencia que iremos resaltando.

Es activo exclusivamente frente a cocos gram positivos, incluidos estafilococos resistentes a meticilina. Es activo frente a cepas de estafilococos resistentes a linezolid por el plásmido cfr que codifica una metiltransferasa que induce cambios postranscripcionales en la diana del antibiótico, sin embargo en nuestro entorno este hecho tiene poca trascendencia por su escasa incidencia.

Tedizolid presenta una semivida de eliminación superior a linezolid lo que permite su administración en dosis única diaria de 200 mg oral o intravenosa.

Está indicado para el tratamiento de infección de piel y partes blandas, basado en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego de no inferioridad que compararon tedizolid 200 mg/24 h durante 6 días frente a linezolid 600 mg/12 h durante 10 días. Se incluyeron 667 y 666 pacientes en cada estudio en proporción 1:1 en cada brazo de tratamiento. Los criterios de inclusión fueron infecciones con sospecha o documentación de infección por microorganismos Gram-positivos, y en el 80%

de los pacientes en los que se identificó la etiología el microorganismo aislado era estafilococo aureus, siendo resistente a meticilina en el 25% de los casos en un estudio y en el 40% de los casos en el otro. Los resultados de las variables primarias y secundarias en ambos estudios fueron prácticamente superponibles en cada brazo, con porcentajes de curación clínica a los 7-14 días de finalizado el tratamiento en la población clínicamente evaluable del 92 al 96%.

En general, el perfil de seguridad de tedizolid resultó similar al de linezolid en ambos estudios, aunque tedizolid mostró una menor incidencia de efectos gastrointestinales y recuentos bajos de plaquetas (6,4% vs 12,5% $p=0,0016$).

En ninguna de las ramas de ambos estudios clínicos se evidenciaron los efectos adversos graves que se han relacionado con linezolid como mielosupresión, neuropatía periférica y óptica o acidosis láctica cuando se administra en pautas de tratamientos de larga duración. Habría que considerar que la duración del tratamiento en estos estudios no fue lo suficientemente prolongada como para observar este tipo de efectos.

EL coste del tratamiento es significativamente superior para tedizolid que linezolid, motivado por la expiración de la patente del segundo (tedizolid oral 6 días: 827 €, linezolid oral 10 días: 20 €).

En definitiva, tedizolid es un duplicado de linezolid, igual de eficaz, más cómodo de administrar, más caro y con un perfil de seguridad más benévolo que probablemente solo sea trascendente en situaciones que requieran un tratamiento de duración más prolongada que la autorizada en ficha técnica.

Más información en:

Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, et al. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. N Engl J Med. 2014;370:2169-79.

Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. Clin Infect Dis. 2005;41:1407-15.

Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, et al. A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. Clin Infect Dis. 2016;62:545-51

Bouza E, Valerio M, Soriano A, et al; DALBU-SE Study Group (Dalbavancina: Estudio de su uso clínico en España). Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience. Int J Antimicrob Agents. 2018;51:571-577.

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de intereses

Corey GR, Good S, Jiang H, et al; SOLO II Investigators. Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis.* 2015;60:254-62.

Corey GR, Kabler H, Mehra P, et al; SOLO I Investigators. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med.* 2014;370:2180-90.