



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Introducción: la acuciante necesidad de nuevos antimicrobianos

Jesús Rodríguez-Baño

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva y Departamento de Medicina, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío/CSIC, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

A estas alturas, ya no es necesario insistir en que las resistencias bacterianas son un problema de salud pública mundial: todos los organismos sanitarios internacionales y la Organización de las Naciones Unidas están de acuerdo en que se trata de una situación grave y acuciante, que precisa de acciones inmediatas<sup>1-4</sup>. Las acciones propuestas incluyen medidas a gran escala, de gran relevancia e impacto en distintos niveles, como son las encaminadas a limitar drásticamente el uso de antibióticos en agricultura, acuicultura o veterinaria, la mejora de las condiciones de higiene y el control de la transmisión en países en desarrollo. Sin embargo, las medidas que más interesan y ocupan a los profesionales sanitarios que se enfrentan cada día a los retos de prevenir, diagnosticar y tratar las infecciones causadas por bacterias resistentes son precisamente las que tienen que ver con la práctica diaria de la medicina. Aunque las otras medidas son tremendamente importantes a medio y largo plazo, es en los centros sanitarios y en el entorno de la medicina humana donde se produce la diseminación exponencial de las bacterias resistentes y donde se producen las infecciones en el ámbito que más nos preocupa: el de las personas. Por tanto, es delante de una paciente trasplantada renal, con infecciones urinarias recurrentes por una cepa de *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido resistente a todos los fármacos orales, de un paciente con neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa y además resistente a colistina o por una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* panresistente, donde más fácilmente se entiende la necesidad urgente de soluciones.

En este ámbito, las medidas necesarias son conocidas pero, por distintas razones, no se llevan a cabo como debieran. Necesitamos que se reduzca drásticamente la transmisión de estos microorganismos en los centros sanitarios mediante programas de control altamente exigentes, lejos del nihilismo presente en muchos gestores y profesionales. Esta es, sin duda, una tarea compleja, que requiere un profundo conocimiento de la epidemiología de las resistencias bacterianas. Además es necesaria la coordinación y comunicación entre los distintos centros hospitalarios y los centros sociosanitarios. Asimismo necesitamos que se reduzca radicalmente el uso innecesario de los antibióticos en la medicina humana. Que en nuestro país usemos el doble o más antibióticos, en términos relativos, que en Países Bajos o en los países escandinavos no se explica por diferencias epidemiológicas. Esto debe ser una prioridad para las instituciones sanitarias, pero no escurramos el bulto: los profesionales que trabaja-

mos en esta área debemos echarnos parte de esa responsabilidad sobre nuestros hombros. Es nuestra tarea trabajar para conseguirlo, con los medios que tengamos, y convencer a los gestores sanitarios de que necesitamos recursos.

Todas estas medidas tendrían efecto a medio o largo plazo, pero además debemos dar respuesta a los pacientes que sufren ahora infecciones difícilmente tratables. Para esto debemos, en primer lugar, conocer cómo tratar estas infecciones de la manera más óptima posible con los fármacos activos que tenemos y que, en algunos casos, hemos tenido que rescatar del olvido. Algunos de estos fármacos fueron prácticamente abandonados con la aparición de las cefalosporinas y las quinolonas; debido a que no fueron desarrollados con los exigentes criterios actuales existen importantes lagunas de conocimiento para su uso adecuado. Otros no están disponibles en muchos países. Los principales problemas para el uso de fármacos "antiguos" se exponen en la tabla 1. La investigación en el conocimiento y desarrollo clínico de estos fármacos olvidados debería ser una línea prio-

**Tabla 1**

Problemas para el uso clínico de fármacos "antiguos" potencialmente activos frente a bacterias gramnegativas multirresistentes

Fármaco	Principales lagunas de conocimiento
Polimixinas	Eficacia comparativa Dosificación Diferencias entre distintas polimixinas Condicionantes de la toxicidad
Fosfomicina sódica	Eficacia comparativa (monoterapia y combinación) Dosis; parámetro farmacocinético/farmacodinámico predictor de eficacia Condicionantes del desarrollo de resistencias durante el tratamiento No disponible en muchos países
Temocilina	Eficacia comparativa (sobre todo para bacilos gramnegativos multirresistentes) Dosis No disponible en muchos países
Cloranfenicol	Eficacia comparativa para microorganismos multirresistentes No disponible en muchos países
Minociclina	Eficacia comparativa para microorganismos multirresistentes Dosis

Correo electrónico: jesusrb@us.es

ritaria en la financiación de la investigación clínica en los países desarrollados.

Independientemente de lo anterior, los fármacos existentes solo podrían solucionar una parte de los problemas que tenemos, y de forma transitoria. Por tanto, es obvio que necesitamos nuevos antimicrobianos. Las situaciones en las que esta necesidad es más perentoria se muestran en la tabla 2. La complejidad del desarrollo de nuevos antibióticos es conocida; a esta dificultad intrínseca se suma la falta de atractivo económico para las empresas farmacéuticas, situación para la que se están estudiando potenciales soluciones (como el desarrollo de acuerdos económicos por parte de los servicios de salud independientemente del consumo del fármaco), que en todo caso serán controvertidas y complejas. Además se está trabajando en acelerar el desarrollo clínico de los nuevos antibióticos mediante la realización de ambiciosos proyectos público-privados, como es el caso de los proyectos COMBACTE en Europa (<https://www.combacte.com>), financiados por la Innovative Medicines Initiative, que incluye financiación de la Unión Europea y la Federación Europea de Asociaciones de Empresas Farmacéuticas (EPFIA), y por la Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) en Estados Unidos (<http://www.phe.gov/about/BARDA/Pages/default.aspx>).

Son diversas las líneas y estrategias en las que se trabaja, incluyendo nuevos fármacos de familias conocidas, fármacos antibióticos frente a nuevas dianas, fármacos antivirulencia, terapias fágicas o fármacos que actuarían afectando a la colonización. Una de las líneas de más presente y futuro es el desarrollo de nuevos inhibidores de las betalactamasas, que amplían el espectro de acción frente a algunas de las betalactamasas emergentes y proporcionan la posibilidad de tratamiento frente a algunas de las bacterias actualmente más problemáticas<sup>5</sup>. Sin embargo, las resistencias aparecen y aparecerán frente a cualquier nuevo fármaco: solo un uso adecuado de estos y el control de la transmisión permitirán alargar su vida útil.

### Agradecimientos

El autor recibe financiación para la investigación del Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III – cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional “Una manera de hacer Europa” FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD12/0015), y de los proyectos COMBACTE-NET, COMBACTE-CARE y COMBACTE-MAGNET, *grant agreements* n.º 115523, 115620 y 115737, Innovatives Medicine Initiative (IMI), European Union’s Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013) and EPFIA companies’ in kind contribution.

**Tabla 2**

Situaciones en las que es más necesario el desarrollo de nuevos fármacos y productos con actividad antimicrobiana en el área de los bacilos gramnegativos

Microorganismos	Necesidad
Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y tipo AmpC y resistentes a quinolonas	Alternativas a carbapenemas en diversas situaciones clínicas
Enterobacterias resistentes a carbapenemas (productoras o no de carbapenemasas) y resistentes a quinolonas	Alternativas orales Fármacos activos frente a cepas productoras de KPC, metalobetalactamasas y OXA-48 y derivados Fármacos activos frente a cepas resistentes a carbapenemas por otros mecanismos
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter baumannii</i> con resistencia extrema	Fármacos activos frente a cepas productoras de carbapenemasas y otros mecanismos
Todos los bacilos gramnegativos multirresistentes colonizadores digestivos y ambientales	Fármacos activos para la descontaminación intestinal
Biocidas activos que no comprometan la actividad de los antimicrobianos de uso humano	

### Conflicto de intereses

El autor ha participado en actividades de formación de posgrado acreditadas financiadas por Merck, y ha sido asesor científico para proyectos de investigación para AstraZeneca, Merck e InfectoPharm.

### Bibliografía

1. General Assembly of the United Nations. Press release: High level meeting on antimicrobial resistance. September 21, 2016. Disponible en: <http://www.un.org/pga/71/2016/09/21/press-release-hl-meeting-on-antimicrobial-resistance/>
2. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1)
3. ECDC/EMA joint technical report. The bacterial challenge: time to react. 2009. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf)
4. O'Neill H, chair. Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: Final reports and recommendations. 2016. Disponible en: [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)
5. Papp-Wallace KM, Bonomo RA. New  $\beta$ -lactamase inhibitors in the clinic. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30:441-64.