



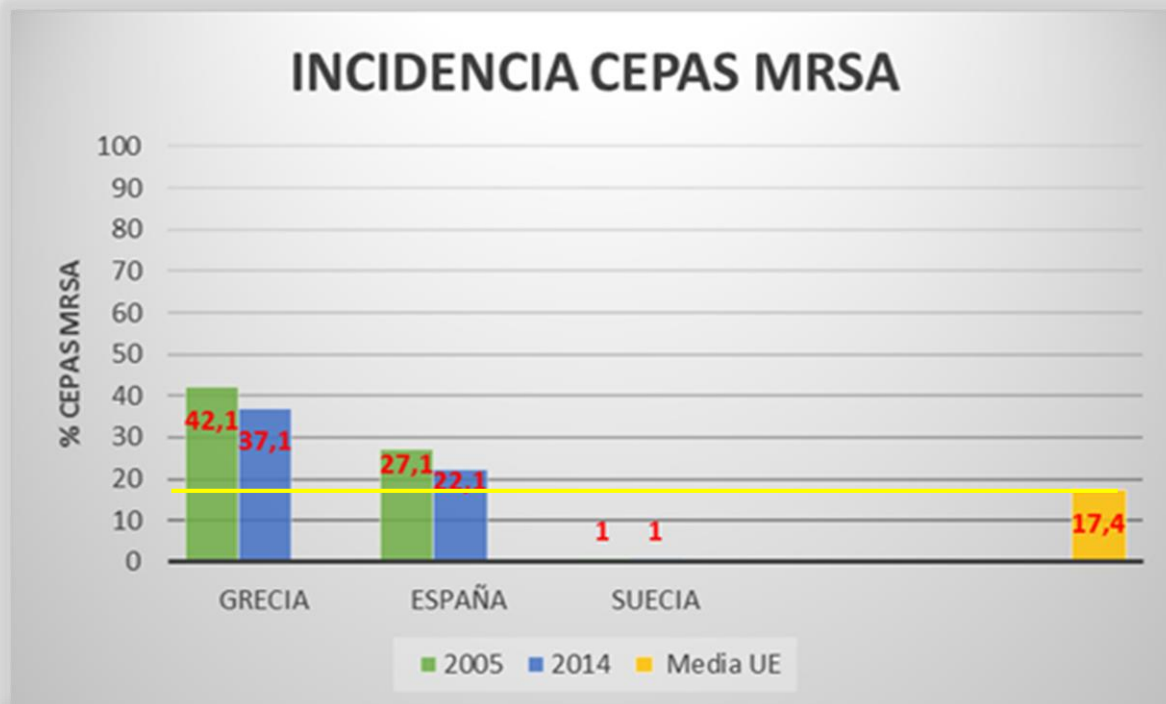
ALTERNATIVAS EN LA TERAPIA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA (MRSA)

Autora: Miriam Del Valle Escudero

INTRODUCCIÓN

Fleming afirmó que "no existe fármaco ante el que las bacterias no puedan adquirir resistencia, **superando**, además, los **mecanismos de resistencia a las opciones terapéuticas**".

Situación actual de las resistencias bacterianas por MRSA en Europa:



→ España: Por encima de la media europea en incidencia de MRSA en la que el 17,4% de las cepas de *S. aureus* son MRSA.

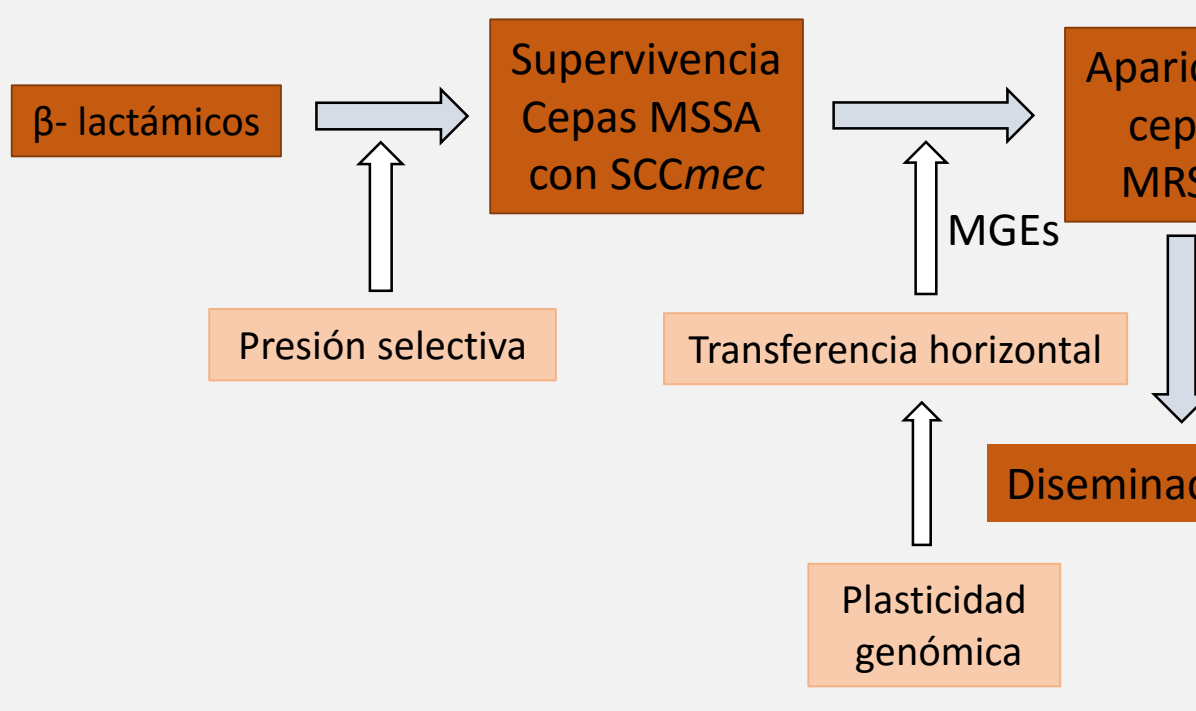
→ Solo 2 nuevos antibióticos (telavancin y ceftarolina) han sido aprobados desde 2009 por FDA y EMA.

Antibacteriano	Año de aprobación
Rifapentine	1998
Quinupristin	1999
Moxifloxacino	1999
Gatifloxacino	1999
Linezolid	2000
Cefditoren pivoxil	2001
Ertapenem	2001
Gemifloxacino	2003
Daptomicina	2003
Telitromicina	2004
Tigeciclina	2005
Doripenem	2007
Telavancin	2009
Ceftarolina	2010

Imagen 1 (4)

2010: IDSA lanzó la iniciativa 10 x 20

El uso de **agentes antimicrobianos β-lactámicos tradicionales** promueve la emergencia de cepas de resistencia por un **proceso de presión selectiva**



OBJETIVO: Aportar una visión de agentes alternativos (dirigidos a **dianas novedosas**) frente a **MRSA** con un futuro prometedor. **Ceftarolina** (5ª generación de cefalosporinas) como el antimicrobiano más recientemente incorporado a la terapia frente a MRSA (2010) y **otros compuestos activos**.

METODOLOGÍA

Nº TOTAL (tras excluir: duplicados, anteriores a 2010, no centrados en humanos): 479 referencias + libro: "Microbiología sanitaria y clínica" (1997)

PubMed: 258; Medline: 160; Web of Science: 58; Prensa especializada: "Panorama actual del medicamento" (2015).

REVISIÓN TÍTULOS Y RESÚMENES:

-Nº DESCARTADOS por no ser referidos al tema: 361
•PubMed: 181; Medline: 148; Web of Science: 32

Nº ELEGIBLES: 117

REVISIÓN DE TEXTO COMPLETO

Nº TOTAL: 117
Nº DESCARTADOS por no comparar intervenciones del estudio: 38
•PubMed: 17; Medline: 8; Web of Science: 13

Nº ELEGIBLES: 80

Nº EXCLUIDOS por no registrar eventos de interés: 50
•PubMed: 13; Medline: 13; Web of Science: 24

Nº INCLUIDOS: 31

• PubMed: 17; Medline: 3; Web of Science: 9
• Revista: "Panorama actual del medicamento" (2015)
• Libro: "Microbiología sanitaria y clínica" (1997)

BIBLIOGRAFÍA

- Rotger R. Microbiología sanitaria y clínica. Madrid: Síntesis; 1997.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Resistencia bacteriana. Panorama actual del medicamento 2015; 39 (389): 964-992.
- Poon H, Chang MH, BA, Fung HB. Ceftaroline Fosamil: A Cephalosporin With Activity Against Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. Clin Ther 2012; 34:743-765.
- Boucher H W. 10 x 20 Progress-Development of New Drugs Active Against Gram Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2013; 56(12):1685-94.
- Otero LH, Rojas-Altuve A, Llarrull LI, Carrasco López C, Kumarasiri M, Lastochkin E, et al. How allosteric control of Staphylococcus aureus penicillin binding protein 2a enables methicillin resistance and physiological function. PNAS 2013; 110: 16808-16813.
- Hensler ME, Jangc KH, Thienphrapaa W, Vuonga L, Trana DN, Soubiha E, et al. Anthracimycin Activity Against Contemporary Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. J Antibiot. 2014; 67(8): 549-553.
- Behroozian S, Svensson SL, Davies J. Kisameet Clay Exhibits Potent Antibacterial Activity against the ESKAPE Pathogens. mBio 2016; 7(1): e01842-15. doi: 10.1128/ mBio.01842-15.
- Varney KM, Bonvin AMJJ, Pazgier M, Malin J, Yu W, Ateh E et al. Turning Defense into Offense: Defensin Mimetics as Novel Antibiotics Targeting Lipid II. PLoS Pathog 2013; 9(11): e1003732.
- Santiago C, Pang EL, Lim KH, Loh HS, Ting KN. Inhibition of penicillin-binding protein 2a (PBP2a) in methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) by combination of ampicillin and a bioactive fraction from Duabanga grandiflora. BMC Complem. Altern. M. 2015; 15(178): DOI 10.1186/s12906-015-0699-z.
- Yadav MK, Chae S-W, Im GJ, Chung J-W, Song J-J. Eugenol: A Phyto-Compound Effective against Methicillin-Resistant and Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus Clinical Strain Biofilms. Plos One 2015; 10(3): e0119564. Doi: 10.1371/ journal.pone.0119564.

RESULTADOS

¿QUÉ PASA SI SE OBSERVA RESISTENCIA (CEPAS MRSA)?

ANTIBIÓTICOS APROBADOS FRENTE A MRSA	COMPUESTOS ACTIVOS FRENTE A MRSA CON IMPACTO FUTURO
QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA	ANTRACIMICINA
DAPTOMICINA	ARCILLA KISAMEET
LINEZOLID	DEFENSINA MIMÉTICA BAS00127538
TIGECICLINA	EXTRACTO F-10 de Duabanga Grandiflora
VANCOMICINA	EUGENOL (4-allyl-2-metoxifenol)
CEFTAROLINA*	

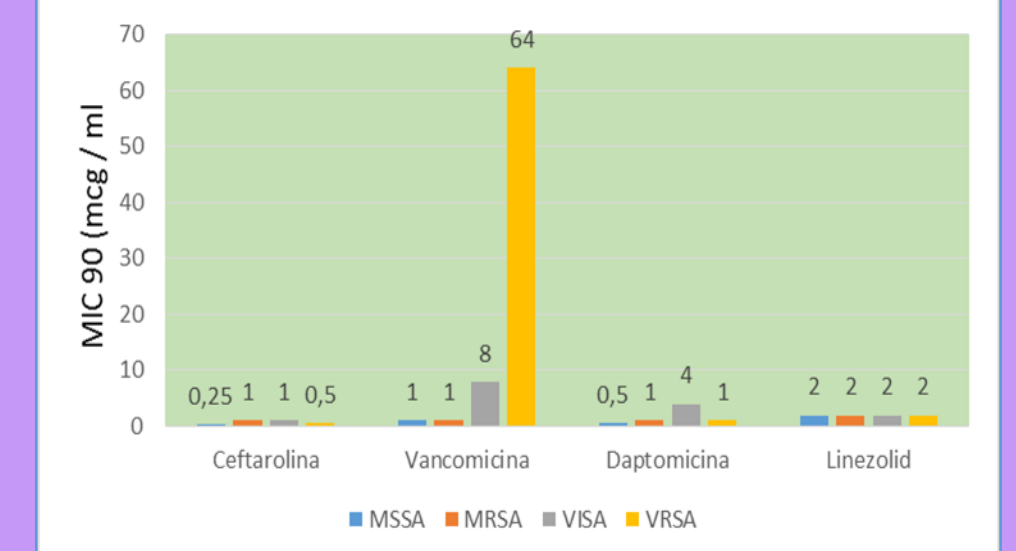
LIMITACIONES FÁRMACOS ANTI-MRSA

- Vancomicina:** Síndrome del hombre rojo (evitar con la administración lenta) y creciente aparición de resistencia.
- Quinupristina / dalfopristina:** Riesgo de tromboflebitis. Se asocia con hiperbilirrubinemia conjugada. Requiere monitorización de la función hepática. Su uso (especialmente para las infecciones por MRSA) se ha planteado en gran parte por nuevas opciones de tratamiento.
- Linezolid:** Mielosupresión, neuropatía óptica, neuropatía periférica, acidosis láctica, y síndrome serotoninérgico. Debe realizarse monitoreo semanal del hemograma.
- Daptomicina:** Riesgo de miopatía. Necesario seguimiento semanal de la creatina fosfoquinasa.
- Tigeciclina:** Alerta del fármaco por aumento de la mortalidad en los pacientes en tratamiento hecho que limita significativamente su uso para el tratamiento de infecciones Gram-positivas.

CEFTAROLINA

- **Aprobación:** FDA 2010 (Teflaro®) y EMA 2012 (Zinforo®).
- **Categoría farmacológica:** Antibiótico, cefalosporina (quinta generación).
- **Grupo terapéutico ATC:** J01DI02.
- **Estudios de registro:**
 - cSSSI: CANVAS I y II:** Ceftarolina Vs combinación vancomicina + aztreonam.
 - CABP: FOCUS I y II:** Ceftarolina Vs ceftriaxona.
- **Dosis Adulto:**
 - **Intervalo de dosificación habitual:** IV: 600 mg cada 12 horas.
 - **Indicación dosis específica:** IV:
 - Neumonía adquirida en la comunidad (CABP):** 600 mg cada 12 horas durante 5 a 7 días.
 - Infecciones bacterianas agudas de la piel y estructuras de la piel (cSSSI):** 600 mg cada 12 horas durante 5 a 14 días.
- **Usos:** Frente a bacterias Gram-positivas como *S. aureus* y *S. Pneumoniae* incluyendo fenotipos de resistencia (h-VISA y VRSA).
- **Relación estructura-actividad:** Afinidad por PBP2a por **grupo alcoxi-imina** del resto acilo de C-7 y es potenciada por el espaciador en C3 del **anillo cefem (2 tiotiazol)**.

SUSCEPTIBILIDAD FRENTE A CEPAS MRSA



➢ **Eficacia:** Comparable a la de los antibióticos utilizados para tratar la aparición de resistencias con valores de MIC incluso inferiores.

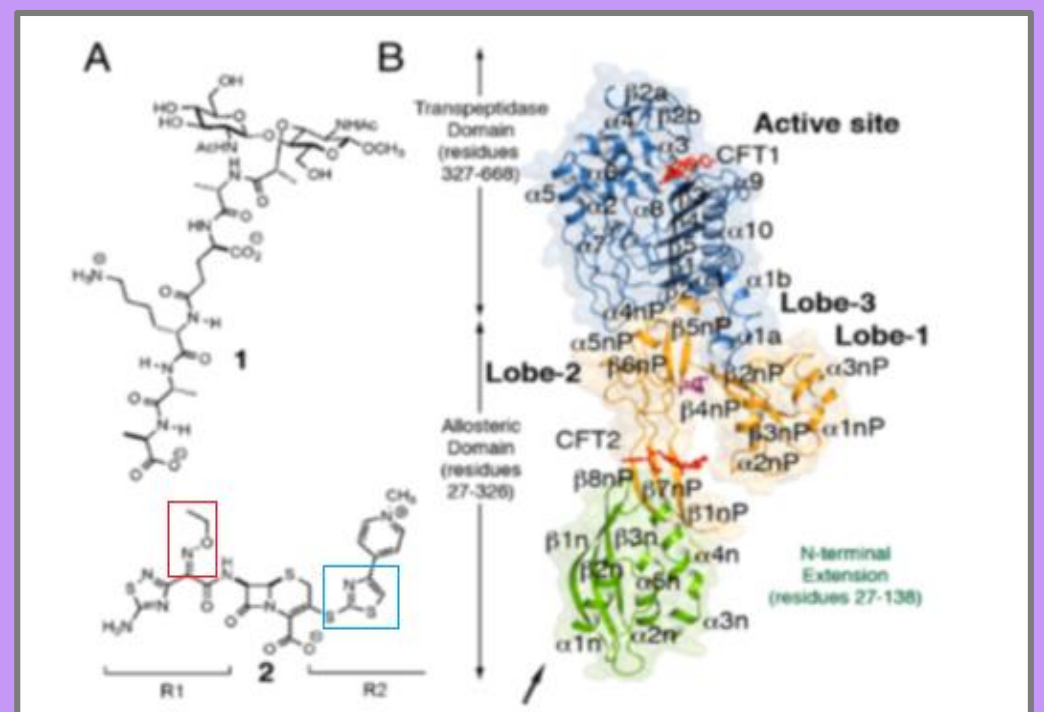


Imagen 2 (5) : Las estructuras químicas de un NAG-NAM sintético (pentapéptido) (1) y ceftarolina (2)

➢ **Mecanismo de acción:** Unión a **PBP2A** tanto al sitio activo como al sitio alostérico. La unión de **forma reversible al sitio alostérico** induce un cambio conformacional que permite la formación del **complejo acil-enzima con el sitio activo**. El bloqueo evita la incorporación de las 2 hebras del peptidoglicano a dicho lugar lo que lleva a **pérdida de la función transpeptidasa** de la enzima.

COMPUESTO	FUENTE ORIGEN	MECANISMO DE ACCIÓN	RESULTADOS ESTUDIOS
ANTRACIMICINA	<i>Streptomyces halstedii</i> CNH 365	Relacionado con la alteración de la síntesis de ADN y ARN (por control de la incorporación de precursores radiomarcados)	•Actividad potente frente a todas las cepas de <i>S. aureus</i> ensayadas incluyendo MSSA, MRSA y VRSA con MIC < 0.25 mg/ L •No activa frente a patógenos Gram-negativos
ARCILLA KISAMEET	Arcilla natural del lago Kisameet (Canadá)	1000-3000 taxones bacterianos, entre ellos las actino-bacterias productoras de pequeñas moléculas bioactivas	•Amplio espectro de actividad bactericida •Propiedades anti-fúngicas •Dispersión de Biopelículas
DEFENSINA MIMÉTICA DE PLOMO BAS00127538	Defensina mimética de HNP-1	Diana: peptidoglicano o lípido II (Interferencia en la síntesis de la pared celular)	•Potente actividad frente a Gram-positivos Y Gram-negativos (valores de MIC de 0,5 mg/ml)
EXTRACTO F-10	<i>Duabanga grandiflora</i> (familia Lythraceae). Asia tropical	Inhibición de PBP2A	•MIC de F = 10 contra MRSA: 750mg/L •Acción sinérgica con ampicilina. En monoterapia: 0.78 mg/ L frente a MIC 50 mg/ L en combinación
EUGENOL (4-allyl-2-metoxifenol)	Derivado fenólico conocido comúnmente como esencia de clavo. También puede extraerse de la pimienta, hojas de laurel, canela, alcanfor y otros aceites	-Altas concentraciones: Los fenoles degradan las proteínas y causan un daño en la membrana celular -Bajas concentraciones: Aumento de la estabilidad de las membranas celulares que previene la penetración de las bacterias	•Inhibe el crecimiento de biofilms en cepas MRSA y MSSA (MIC 0.01% - 0.04% de eugenol) •Disminución colonización del 88% en cepas MSSA y MRSA (bactericida) ❖ SE UTILIZA EN ODONTOLOGÍA JUNTO AL OXIDO DE ZINC

CONCLUSIONES

- ✓ La **persistencia de MRSA**, como un patógeno nosocomial y adquirido en la comunidad, y su plasticidad genómica lleva a la necesidad de **nuevas estrategias** para la incorporación de **nuevos antibacterianos** al arsenal disponible que estén dirigidos a **dianas novedosas**.
- ✓ La **ceftarolina** supone la incorporación a la terapia de las **infecciones complicadas de la piel y estructuras de la piel**, y para la **neumonía asociada a la comunidad** causada por MRSA de un fármaco con proyección futura por su **novedoso mecanismo antibacteriano** al presentar afinidad por **PBP2a y PBP2x**.
- ✓ Ceftarolina: **MIC₅₀** y la **MIC₉₀** para cepas MRSA en de **0.5 y 1 µg/ ml**, respectivamente.
- ✓ Es necesaria tanto la explotación de las **fuentes naturales** (mundo marino y mundo vegetal) como la **síntesis** de moléculas para la obtención de antibióticos no pertenecientes a las familias tradicionales. Entre los agentes de partida con potencial se encuentran: **Antracimicina, Arcilla kisameet, defensina mimética BAS00127538, extracto F-10 de Duabanga grandiflora** y el compuesto **eugenol**.