

Nuevos antibióticos autorizados por agencias de referencia. Comunicación breve

Luis Alfredo Ayala Ayala, Stefani Guadalupe Campos Recinos

Unidad de Investigación Clínica

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Comunicación breve

Recibido:

25 de abril de 2024

Aceptado:

02 de mayo de 2024

Publicado:

01 de julio de 2024

La Resistencia a los antimicrobianos (RAM) ha sido definida como un problema de salud pública por la progresión exponencial de su propagación. No solo provocará millones de muertes, sino mayor sufrimiento y aumento del costo de los servicios de salud y en la producción animal, con repercusiones graves en la seguridad alimentaria. El Banco Mundial ha estimado que si no se hace frente al problema de la RAM, es posible que, para 2050, la economía mundial haya perdido casi el 4% del Producto Interno Bruto (PIB) anual, y que las pérdidas serán aún mayores en los países de ingresos bajos y medianos. En 2050 esta situación podrá conllevar a 28 millones de habitantes a situación de pobreza, dentro de los países en desarrollo, sobre todo por los efectos de la farmacoresistencia en la economía, industria ganadera y costos de servicios médicos (Organización Mundial de la Salud, OMS, 2021).

Es de gran importancia el cambio del uso y/o indicaciones sobre el uso de los antimicrobianos que se ofrece dentro de los centros de salud, ya que los antimicrobianos innovadores y/o nuevos posiblemente tendrán el mismo destino que los actuales y por ende, se volverán ineficaces, lo que generaría un impacto económico considerable en los países y en sus sistemas de salud, ya que se ve alterada la productividad de los pacientes y de sus cuidadores, al prolongar los ingresos hospitalarios y una atención con un mayor costo económico. Al no contar con herramientas para prevenir y tratar adecuadamente las infecciones farmacoresistentes, y la poca accesibilidad a medicamentos seguros y eficaces, aumentará la farmacoresistencia y la muerte.



La Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) surge cuando las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos cambian y dejan de responder a los antimicrobianos, lo que dificulta el tratamiento de las infecciones y aumenta el riesgo de propagación de enfermedades, de aparición de formas graves de estas y hasta provocar la muerte. Por la resistencia, los antimicrobianos se vuelven ineficaces, por lo que las infecciones son cada vez más difíciles o imposibles de tratar.



Es necesario recalcar que la línea de desarrollo clínico de nuevos antimicrobianos está agotada. En 2019, la OMS determinó que habían 32 fármacos en desarrollo clínico capaces de combatir los microorganismos patógenos que son prioritarios para la OMS, sin embargo, únicamente seis se detallaron como innovadores. Por lo que, la falta de acceso a los antimicrobianos de calidad, sigue siendo un problema y la escasez de antimicrobianos afectará a los sistemas de salud de todos los países sin importar los niveles de desarrollo (Fuente: OMS, 2021).

Actualidad y avances

Las autoridades sanitarias actúan para contrarrestar la resistencia antimicrobiana con planes educativos sobre el uso racional de los antibióticos y el acompañamiento a los investigadores, para desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de infecciones resistentes.

La actual respuesta de la resistencia a los antimicrobianos requiere mayor liderazgo político, promoción, colaboración, coordinación y rendición de cuentas a todos los niveles. Aunque los efectos de la resistencia a los antimicrobianos en la salud humana y en la producción de alimentos ha recibido una atención considerable, el compromiso político y la participación de las partes interesadas en estas áreas a nivel mundial y nacional siguen siendo insuficientes. El Grupo de Coordinación Interorganismos sobre Resistencia a los Antimicrobianos de la OMS, ha hecho las recomendaciones detalladas en la Figura 1.

Figura 1. Una salud, recomendaciones IAGG y Objetivos de Desarrollo Sostenible, ODS



Fuente: Informe para el secretario general de Las Naciones Unidas, abril 2019

Antibióticos recientemente autorizados

De acuerdo a los resultados de los estudios clínicos fase III (Pfizer Inc., 2023), la combinación aztreonam avibactam (Emblaveo), ha demostrado ser eficaz y bien tolerado en el tratamiento de infecciones complicadas producidas por organismos gram negativos aeróbicos, así como patógenos con resistencia a diferentes medicamentos que producen metalo- β -lactamasa (MBL), para los que actualmente se cuenta con tratamientos limitados o nulos, también un perfil de seguridad semejante al de aztreonam solo. En el estudio REVISIT donde se comparó aztreonam-avibactam $\pm$ metronidazol (MTZ), con meropenem (MER) $\pm$ colistina (COL) para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (cIAI), neumonía adquirida en hospitales (HAP), y neumonía asociada a ventilación (VAP), se obtuvo buenos resultados en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas (cIAI), con una tasa de curación del 76.4 % para el grupo tratado con aztreonam-avibactam $\pm$ metronidazol (MTZ), respecto a un 74.0 % para los que fueron tratados con meropenem (MER) $\pm$ colistina (COL) y en pacientes con neumonía adquirida en hospitales (HAP), y neumonía asociada a ventilador (VAP), la tasa de curación fue de 45.9 % para aztreonam-avibactam $\pm$ metronidazol (MTZ) y 41.7 para meropenem (MER) $\pm$ colistina (COL). Respecto a la seguridad los estudios mostraron que los eventos adversos del tratamiento en combinación fueron similares a los descritos para Aztreonam solo, además ningún paciente de los que fueron tratados con la combinación aztreonam-avibactam sufrió un evento adverso grave, y que estuviera relacionado al tratamiento en investigación.



El 21 de marzo de 2024, la Agencia Europea de Medicamentos EMA, comunicó que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), emitió dictamen favorable a través del cual recomendó otorgar la autorización de comercialización en la Unión Europea para el fármaco Emblaveo, una combinación de antibióticos, previsto para el tratamiento de infecciones intraabdominales y del tracto urinario graves adquiridas en hospitales, neumonía adquirida, así como infecciones por microorganismos aeróbicos gram negativos en pacientes en las que por el tipo de infección los tratamientos se vuelven limitados (Agencia Europea de Medicamentos (EMA) 2024).



Emblaveo es una combinación de dos antibióticos a dosis fija de aztreonam-avibactam. Aztreonam es clasificado como betalactámico monocíclico, capaz de inhibir la síntesis de la pared celular de las bacterias, ya que actúa sobre las proteínas fijadoras de penicilina, por otro lado Avibactam es reconocido por su actividad de inhibición de las enzimas betalactamasas no β -lactámico que inhibe eficazmente las serina carbapenemasas (CP) (Sader et al. 2020), el cual no permite que algunas betalactamasas como la clase A, C y D hidrolicen el Aztreonam.

Cabe destacar que el Emblaveo está indicado en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas, por lo que se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades infecciosas antes de utilizarlo, de igual manera, es importante mencionar que las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia, elevación de las transaminasas séricas y diarrea. Al ser un medicamento que cuenta con aprobación reciente, es importante la farmacovigilancia con respecto a los eventos adversos serios e inesperados que este pudiera presentar en el transcurso del uso en los pacientes.

La eficacia de Zevtera (FDA, 2024) para el tratamiento de bacteriemia por *S. aureus* fue verificada mediante ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego. El 69.8% de los participantes que recibieron Zevtera mostraron éxito al tratamiento, definido como supervivencia, mejoría de los síntomas, eliminación del torrente sanguíneo de la bacteria, ausencia de nuevas complicaciones (FDA, 2024), versus el 68.7% de los participantes que recibieron el fármaco comparador; para el tratamiento de Infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos (ABSSSI, por sus siglas en inglés), la eficacia fue valorada por la respuesta clínica temprana, el 91.3% de los sujetos tratados con Zevtera lograron una respuesta clínica temprana en el periodo asignado, respecto al 88.1% de los sujetos que fueron tratados con el tratamiento comparador; para el tratamiento Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad, la principal medida de eficacia fue la tasa de curación clínica en la visita de prueba de curación entre los días 7 y 14, los participantes que fueron tratados con Zevtera el 76.4% logró curación clínica, versus el 79.3% de los participantes tratados con el medicamento comparador.



La Food & Drug Administration (FDA), el 3 de abril de 2024 aprobó un nuevo antibiótico Zevtera (ceftobiprol medocartil sódico inyectable), destinado al tratamiento de adultos con infecciones del torrente sanguíneo (bacteriemia) por *Staphylococcus aureus* (SAB), también para los casos de endocarditis infecciosa del lado derecho; así como para pacientes adultos con infecciones agudas de la piel causadas por bacterias y las estructuras de la piel (ABSSSI); además para pacientes adultos y pediátricos en los rangos de edades tres meses a menos de 18 años con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (CABP) (Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) 2024).



Las tasas medianas reportadas en 76 países son del 42% para *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación y del 35% para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, las que representan una preocupación importante. En el caso de las infecciones del tracto urinario causadas por *E. coli*, revelan que uno de cada cinco casos mostró una susceptibilidad reducida a los antibióticos estándar como ampicilina, cotrimoxazol y fluoroquinolonas en 2020. Esto dificulta el tratamiento eficaz de las infecciones.

Resistencia de algunas bacterias

El aumento mundial de la resistencia a los antibióticos plantea una amenaza importante, ya que disminuye la eficacia de los antibióticos comunes contra infecciones bacterianas generalizadas. El informe del Sistema Mundial de Vigilancia del Uso y Resistencia a los Antimicrobianos (GLASS), de 2022, destaca tasas de resistencia alarmantes entre los patógenos bacterianos prevalentes.

Los mayores niveles de resistencia conducen potencialmente a una mayor utilización de medicamentos de último recurso como los carbapenémicos, para los cuales a su vez se observa resistencia en múltiples regiones. A medida que la eficacia de estos medicamentos de último recurso se ve comprometida, aumentan los riesgos de infecciones que no pueden tratarse. Las proyecciones de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), indican que para 2035 se prevé un aumento del doble de la resistencia a los antibióticos de último recurso, en comparación con los niveles de 2005, lo que subraya la necesidad urgente de prácticas sólidas de administración de antimicrobianos y una mejor cobertura de la vigilancia en todo el mundo (OMS, 2022).



Klebsiella pneumoniae es una bacteria intestinal común, también mostró niveles elevados de resistencia contra antibióticos críticos.

Conclusión

La Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) es un tema de preocupación para los sistemas de salud pública, por ello, es importante para las agencias reguladoras de medicamentos y la Organización Mundial de la Salud (OMS) el desarrollo de nuevos medicamentos que contrarresten la falta de eficacia de algunos de los antibióticos utilizados actualmente. Agencias de alta vigilancia como EMA y FDA desarrollan directrices para la industria farmacéutica que promueven la investigación de nuevos fármacos antibacterianos para el tratamiento de diferentes infecciones, además de programas educativos para fomentar el uso racional de los antibióticos y contrarrestar la mala práctica de la automedicación. Por lo que, la educación al respecto, desde los profesionales de salud y la población que consume este tipo de fármacos, es parte primordial para la reducción de las RAM.

Referencias bibliográficas

1. European Medicines Agency. (22 de marzo de 2024). Emblaveo. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emblaveo>
2. Pfizer Inc. (1 de Junio de 2023). Phase 3 studies of pfizer's novel antibiotic combination offer new treatment hope for patients with multidrug-resistant infections and limited treatment options | pfizer. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/phase-3-studies-pfizers-novel-antibiotic-combination-offer>
3. Sader, H. S., Carvalhaes, C. G., Arends, S. J. R., Castanheira, M., & Mendes, R. E. (2020). Aztreonam/avibactam activity against clinical isolates of Enterobacterales collected in Europe, Asia and Latin America in 2019. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(3), 659-666. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa504>
4. Food & Drug Administration. (3 de Commissioner, O. of the. (3 de abril de 2024). FDA approves new antibiotic for three different uses. FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-antibiotic-three-different-uses>
5. Organización Mundial de la Salud. (17 de noviembre de 2021). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (glass) report: 2022. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240062702/>
6. Organización Mundial de la Salud (17 de noviembre de 2021). Resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
7. Organización Mundial de la Salud (2022). La resistencia a los antimicrobianos y el Marco de Cooperación de las Naciones Unidas para el Desarrollo Sostenible: orientaciones para los equipos de las Naciones Unidas en los países [Antimicrobial resistance and the United Nations Sustainable Development Cooperation Framework: guidance for United Nations country teams] <https://www.fao.org/3/cb6755es/cb6755es.pdf>