

## - INTRODUCCIÓN -

**E**nterococcus faecium  
**S**taphylococcus aureus  
**K**lebsiella species  
**A**cinetobacter baumannii  
**P**seudomonas aeruginosa  
**E**nterobacter species

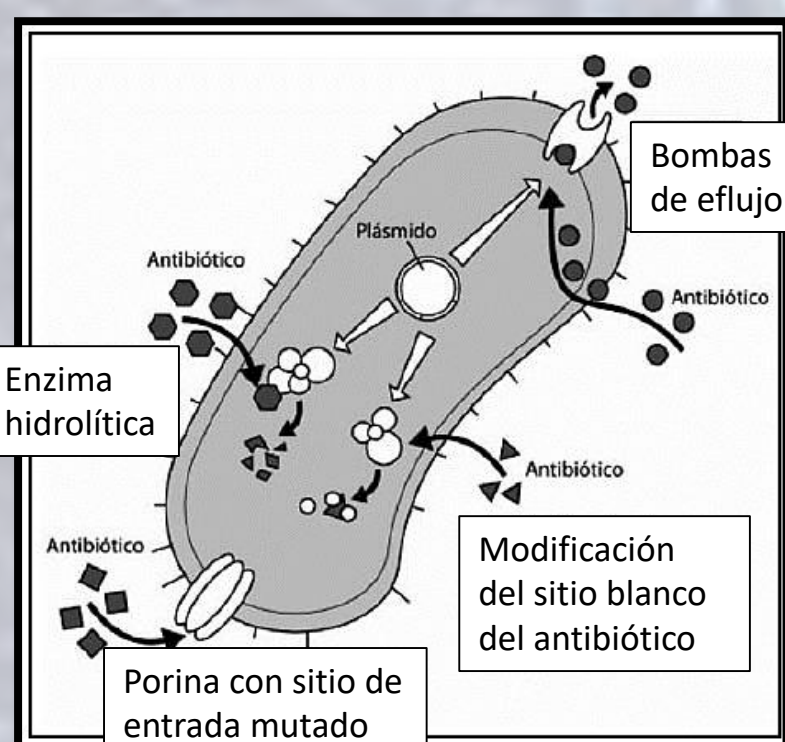
Patógenos nosocomiales que presentan virulencia y **MULTIRRESISTENCIA**

**Causas de la resistencia:**

- Abuso del consumo de antibióticos (uso extrahospitalario)
- Prescripción innecesaria

**Presión selectiva** de las cepas resistentes que pueden pasar a la comunidad a través de: aguas residuales, agricultura/ganadería

### Mecanismos de resistencia



### Nuevos antibióticos

El desarrollo de nuevos antibióticos se ha ralentizado en las últimas décadas debido a:

- Número limitado de dianas en la bacteria
- Difícil desarrollo (controles estrictos)
- No le resulta rentable a la Industria Farmacéutica

La resistencia bacteriana según el ECDC produce unas **25.000 muertes** al año en la Unión Europea, lo que supone una pérdida de alrededor de **1.500 millones de euros** en servicios sanitarios y en productividad al año. Para evitar esta situación es necesario establecer una serie de medidas a nivel local, nacional e internacional.

### PLAN DE ACCIÓN MUNDIAL SOBRE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

- Mejorar la concienciación y la comprensión de los ciudadanos acerca de la resistencia a los antibióticos.
- Reducir la incidencia de infecciones con medidas de higiene y saneamiento eficaces.
- Promover el correcto uso de los antibióticos.
- Reforzar la base científica a través de la investigación.

## - OBJETIVOS -

- Exponer, de forma general, algunas de las estrategias no convencionales, existentes o en desarrollo, para el tratamiento de infecciones por bacterias multiresistentes del grupo ESKAPE
- Comparar estas estrategias, planteando las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas para ver su viabilidad

## - MATERIAL Y MÉTODOS -

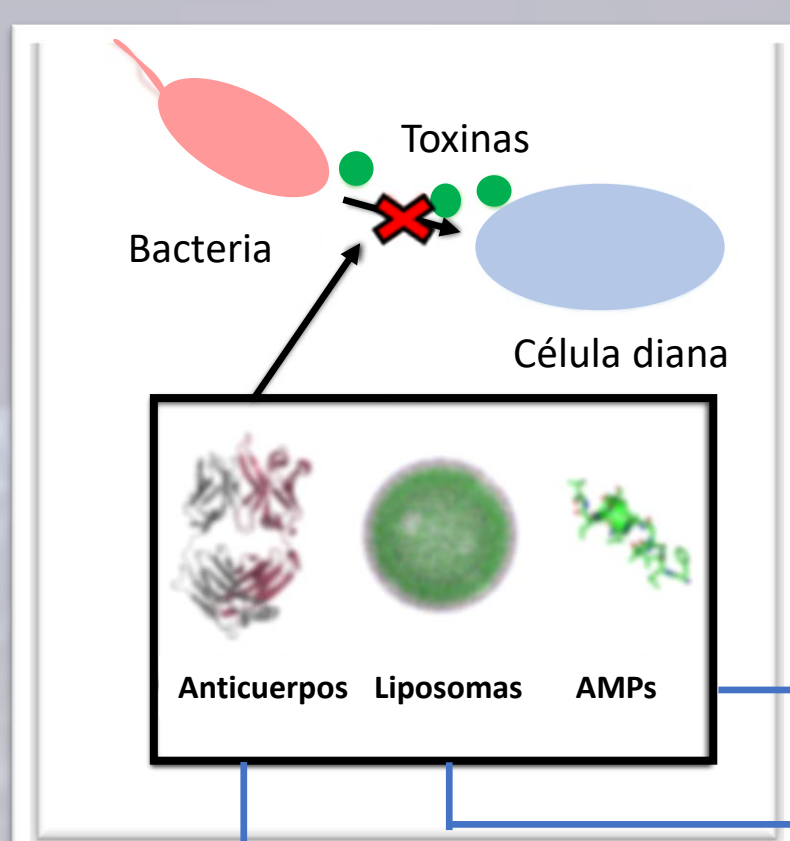
Para realizar este trabajo se ha llevado a cabo un análisis bibliográfico usando como principal fuente de información la base de datos Pubmed, junto con otros buscadores auxiliares como Science Direct y Google Scholar. Palabras clave: "ESKAPE", "Antibiotic resistance", "antivirulence", "biofilm", "phage".



## - RESULTADOS -

### 1. ESTRATEGIAS ANTI-VIRULENCIA:

#### A. INACTIVACIÓN DE TOXINAS



**AMPs:** Diseño de péptidos antimicrobianos con capacidad para inhibir la producción de algunas exotoxinas por *S.aureus*.

**Liposomas:** diseño de nanopartículas como los liposomas que actúan secuestrando toxinas citotóxicas.

**Anticuerpos antitoxinas:**

- Urtoxazumab:** anticuerpo monoclonal frente a subunidad B de toxina tipo Shiga de *E.coli* (ECET).
- MEDI4893:** anticuerpo frente a la  $\alpha$ -toxina de *S. aureus*.

#### B. INHIBICIÓN DE SISTEMAS DE SECRECIÓN

##### Inhibidores del T2SS:

Estudio preclínico  $\rightarrow$  9 compuestos  $\rightarrow$  Inhibición de secreción de elastasa por T2SS en *P.aeruginosa*

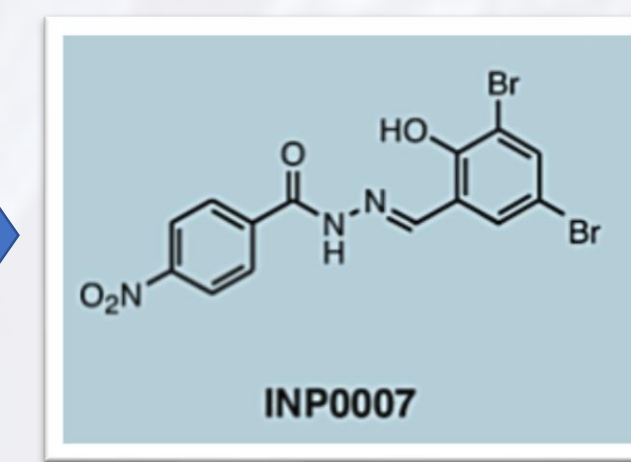
7 compuestos  $\rightarrow$  Mecanismo desconocido

- Inhibición de secreción de Fosfolipasa C en *P. aeruginosa*
- Inhibición de actividad proteasa en *Burkholderia pseudomallei*

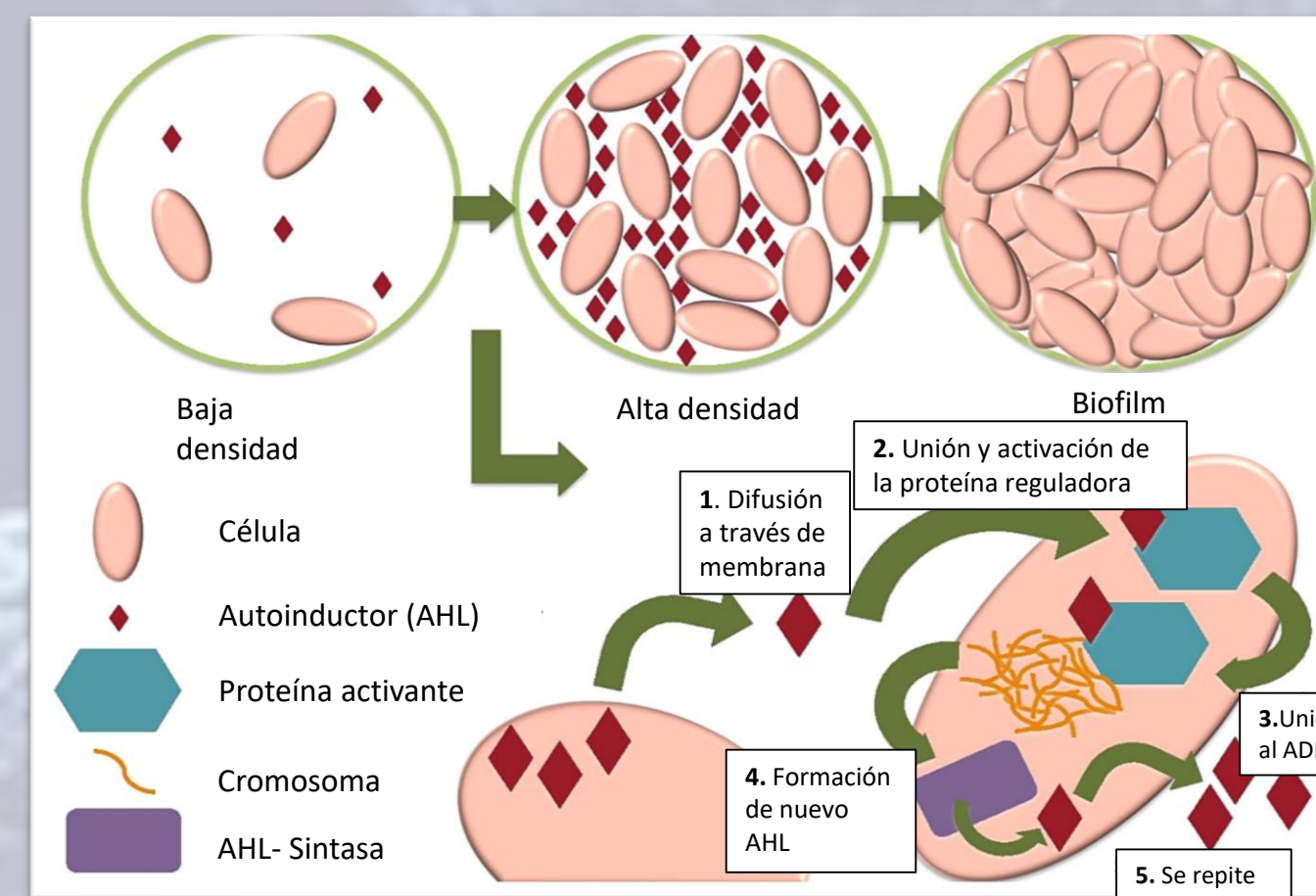
##### Inhibidores del T3SS: 2 mecanismos

**Saliciliden acil-hidracidas:** Han demostrado tener la capacidad de inhibir los T3SS en múltiples bacterias por lo que suponen un punto de partida prometedor para el desarrollo de fármacos anti-virulencia.

**IMP0007** y varios análogos tienen como diana este mecanismo de secreción, inhibiendo específicamente el T3SS en un modelo de célula mamífera infectada por *Y.pseudotuberculosis*



#### C. INHIBICIÓN DE SISTEMAS "QUORUM SENSING"



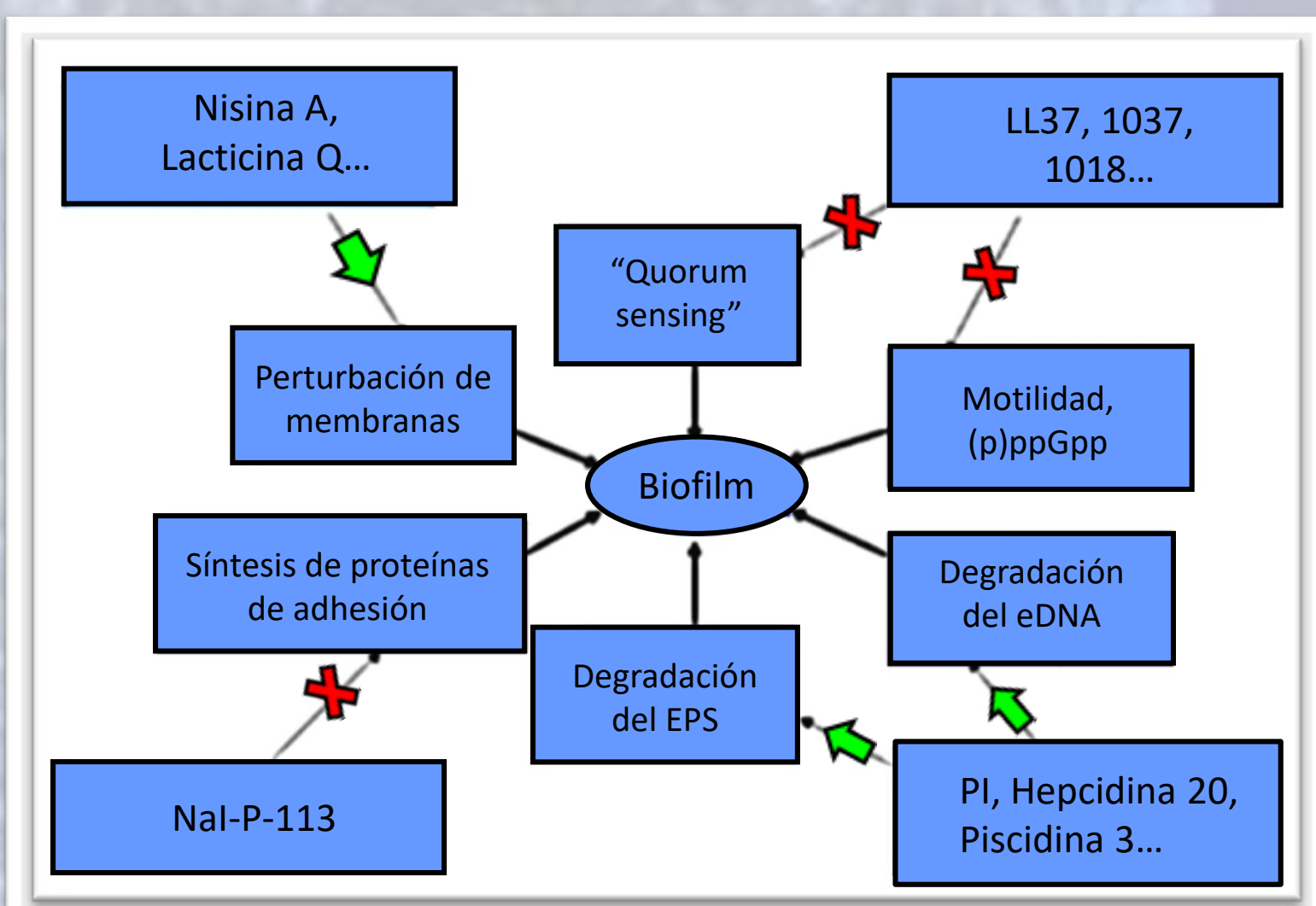
##### Mecanismos de inhibición del sistema QS:

- Interferir en la unión de las moléculas señalizadoras del QS (autoinductores) con sus receptores  $\rightarrow$  **Meta-bromo-tiolactona (mBTL)**
- Destrucción enzimática de estas moléculas autoinductoras  $\rightarrow$  **AHL-asa**
- Interrumpir la producción de los autoinductores inhibiendo las enzimas que los sintetizan  $\rightarrow$  **Inhibidores de las Acil-HSL sintasas**

### 2. ESTRATEGIAS ANTI-BIOFILM

Existen múltiples compuestos (naturales y sintéticos) con actividad anti-biofilm:

Destacan los **péptidos antimicrobianos (AMPs)**. Estos péptidos son capaces de prevenir la colonización de superficies por las bacterias, inhibir la formación de biofilms y alterar la estructura de los biofilms ya formados. En la imagen se muestran algunos ejemplos de estos péptidos con sus principales mecanismos de acción anti-biofilm.



### 3. TERAPIA FAGICA

Modelo usado	Agente	Diana ESKAPE	Vía de admin.	Eficacia in vivo
Modelo murino	Fago Siphoviridae	<i>A.baumannii</i>	Tópica	100% eliminación de la infección en 8 días
Herida infectada				
Estudio de caso:	SATA-8508 (fago lítico comercializado)	<i>S.aureus</i> resistente a metilicina (MRSA)	Tópica (gotas oftálmicas y spray nasal) e i.v	Erradicación de la bacteria y estabilización de signos oculares
Serie de casos:	Pyophage (preparación comercial)	<i>S.aureus</i>	Instilación por catéter suprapúbico.	Disminución de UFC en el 67% de los pacientes
Modelo murino:	Lisina del fago C1	<i>Streptococco</i> (grupo A)	Oral	Desaparición de la bacteria en 2 h

Hidrolizan los enlaces covalentes presentes en la pared bacteriana, llevando rápidamente a la lisis de la bacteria

## - CONCLUSIONES -

- Para combatir las infecciones bacterianas, es necesario aumentar la vida útil de nuestro repertorio actual de antibióticos. Para ello, se deben tomar una serie de **medidas**: reducir el número de prescripciones de antibióticos que se dan para enfermedades no infecciosas, educar a la población para el correcto uso de los mismos y el empleo de adyuvantes de antibióticos, entre otras.
- El uso de **tratamientos alternativos** ayudaría a disminuir el consumo de antibióticos y por lo tanto, alargaría el tiempo de aparición de las resistencias en algunas especies. A parte, estos tratamientos podrían emplearse en infecciones producidas por bacterias que ya no responden a ningún antibiótico.
- Hay una gran lista de compuestos que se encuentran en **desarrollo preclínico y clínico** que se presentan como buenos candidatos para su uso frente a estas bacterias multiresistentes.
- Estos compuestos en desarrollo presentan todavía una serie de **limitaciones**. Algunas de las limitaciones más comúnmente descritas son la estabilidad y la toxicidad del agente terapéutico, su llegada al lugar de acción o el desarrollo de la respuesta inmune por el huésped frente a estos compuestos.
- Son necesarios **más estudios** para poder desarrollar y modificar estos nuevos agentes terapéuticos con el fin de vencer estas limitaciones.
- Es necesario **invertir tiempo y dinero** en el desarrollo de estos estudios (de eficacia, toxicidad, farmacocinéticos...) para que estos compuestos puedan llegar a la práctica clínica.



Acceso a bibliografía y trabajo completo:

Estrategia	Ventajas	Limitaciones
Anti-virulencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Especificidad (no afectan al microbioma)</li> <li>Menor probabilidad de desarrollo de resistencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Difícil determinación de la eficacia.</li> <li>¿Tratamiento o profilaxis?</li> <li>Falta de datos disponible</li> </ul>
Anti-biofilm (AMPs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Múltiples dianas</li> <li>Menor desarrollo de resistencias</li> <li>Acción sinérgica con antibióticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de datos e información sobre mecanismo de acción</li> </ul>
Terapia fágica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Especificidad (<math>\downarrow</math> efectos adversos)</li> <li>Capacidad de auto-amplificación. (efecto con pequeñas dosis y rápida proliferación en la célula huésped)</li> <li>Fácil disponibilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pueden actuar como vectores para la transmisión de genes (factores de virulencia y genes de resistencia)</li> <li>Dificultades farmacocinéticas (eliminación por el sist. Inmune)</li> <li>Resistencia bacteriana frente a los fagos</li> </ul>