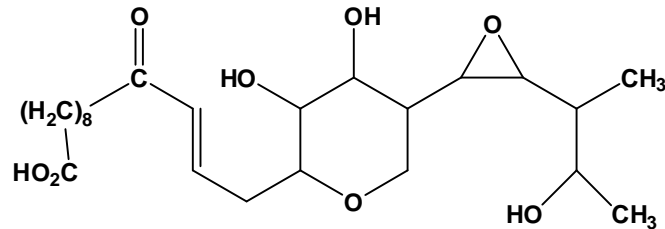


MUPIROCINA: INFORME TÉCNICO



MUPIROCINA (BACTROBAN®)

Ácido (E)-13-(3,4-dihidroxi-5-(3-(3-hidroxiбутан-2-il)oxiran-2-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)-10-oxotridec-11-enóico

Mupirocina es un antibiótico, antiguamente denominado «ácido pseudomónico A» al haberse aislado como producto de fermentación de *Pseudomonas fluorescens*.



Mupirocina se une de modo reversible a la enzima que sintetiza «isoleucina-ARN-transferasa», («isoleucina-ARNt»), el transportador del aminoácido isoleucina durante la síntesis proteica. El mecanismo de acción de la *mupirocina* es único dentro de los antibióticos.

Mupirocina se inactiva rápidamente en plasma. Es por ello que los únicos preparados farmacéuticos son para uso tópico¹ y con la indicación de infecciones superficiales causadas por *staphylococi* y *streptococi*; así como para erradicar a los portadores nasales de

Staphylococcus aureus.

MECANISMO DE ACCIÓN

En el año 1887 se notificó la actividad antibacteriana² de *Pseudomonas fluorescens*. Sin embargo hubo que esperar hasta el año 1971 para que *Fuller* y colaboradores³ aislaran el metabolito responsable de la actividad antibacteriana, la *mupirocina*.

La estructura química de la *mupirocina* (ver fórmula química al inicio del artículo) tiene la particularidad, única entre los antibióticos actuales, de tener una cadena de ácido 9-

¹ En España se formula en pomada al 2% de 15g y 30g

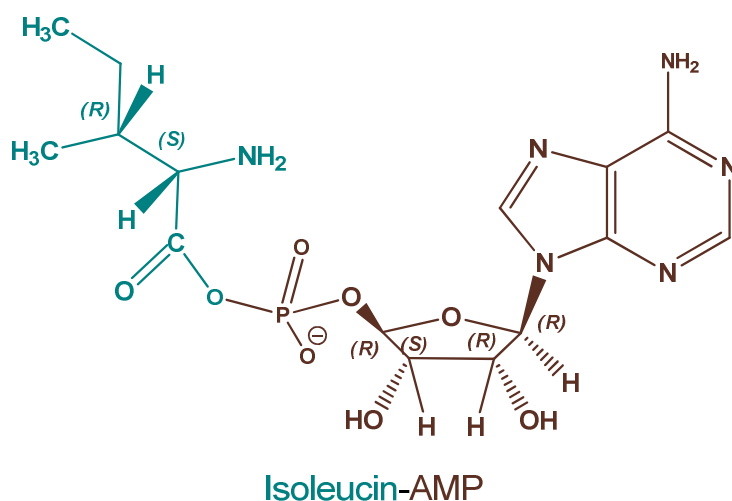
² Casewell MW, Hill RL. In vitro activity of mupirocin ("pseudomonic acid") against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1985; **15**: 523.

³ Fuller AT, Mellows G, Woolford M, *et al*. Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. Nature 1971; 234: 416.

hidroxi-nonanóico, que otorga a la estructura del antibiótico cierta similitud espacial con el aminoácido isoleucina. De este modo, *mupirocina* actúa como un sosia de la isoleucina durante la síntesis de «isoleucina-ARNt-transferasa».

La síntesis de «isoleucina-ARNt» ocurre en dos etapas:

- 1) Se sintetiza «isoleucil-AMP» Las «aminoacil-ARNt-sintetasas» se denominan *enzimas de activación*. La primera etapa es la formación del *aminoacil-adenilato* (*aminoacil-AMP*).
- 2) Transferencia del «isoleucil-AMP»⁴ al extremo 3' del ARNt. El «isoleucil-ARNt» transfiere a continuación el aminoácido isoleucina a los ribosomas durante la elongación de la cadena proteica en crecimiento.



La reacción que unifica ambas etapas (1 y 2) es la siguiente:



La variación de la energía libre de Gibbs⁵ de esta reacción es prácticamente cero, porque la energía del enlace «isoleucin-ARNt» es formalmente idéntica a la energía liberada durante la hidrólisis del 3^{er} grupo fosfato del ATP. La energía que verdaderamente hace que la reacción progrese en el sentido correcto depende de la hidrólisis del grupo pirofosfato (PP_i). La hidrólisis del pirofosfato hace que la reacción sea *exergónica*. Así pues, la reacción definitiva será:



La síntesis de *isoleucin-ARNt* requiere el aporte energético derivado de la hidrólisis de una molécula de ATP. La hidrólisis del primer grupo fosfato ($\text{ATP} \rightarrow \text{AMP} + \text{PP}_i$) se usa

⁴ «Isoleucil-AMP» se forma partiendo del aminoácido isoleucina y ATP. La energía para la reacción endotérmica proviene de la hidrólisis de dos grupos fosfatos del ATP.

⁵ Gibbs: *Josiah Willard Gibbs*, físico y matemático norteamericano que desarrolló el concepto de «energía libre» para explicar la evolución unidireccional de reacciones químicas.

para generar el enlace éster (isoleucin-ARNt); y la hidrólisis del pirofosfato ($PP_i \rightarrow 2P_i$) se usa para impulsar la reacción hacia la derecha, haciendo que ésta sea *exergónica*⁶

Mupirocina actúa como un sosia del «isoleucil-AMP», acomodándose en el sitio catalítico de la enzima «ARNt-sintetasa»⁷. La formación de «mupirocina-ARNt» bloquea la incorporación de isoleucina durante la síntesis ribosómica de las proteínas. A dosis terapéuticas *mupirocina* es bacteriostático. Sin embargo a dosis más elevadas, el antibiótico actúa como bactericida frente a muchos gérmenes⁸.

MODO DE APLICACIÓN

Mupirocina se absorbe bien tras su aplicación tópica, pero se metaboliza rápidamente⁹ hasta productos carentes de actividad terapéutica.

Mupirocina (*Bactroban*® 2%) se debe aplicar sobre el área de la infección local dos o tres veces al día durante 10 días consecutivos.

CINÉTICA DE LA MUPIROCINA

Mupirocina apenas se absorbe¹⁰ a través de la piel humana intacta. De la fracción que entra en sangre, generalmente tras su aplicación sobre heridas, el 97% se une a proteínas plasmáticas, siendo metabolizada rápidamente en el hígado¹¹, con una $T_{1/2}$ de 20 a 40 minutos. *La mupirocina* en sangre se excreta por el riñón (~90%).

La rápida metabolización de la *mupirocina* ha imposibilitado el desarrollo de una galénica para uso oral o parenteral.

TOXICIDAD DE LA MUPIROCINA

Mupirocina (*Bactroban*®) se tolera muy bien. Las reacciones tópicas tales como sensación de quemazón y/o dolor punzante se presentan en menos del 2% de los pacientes; y otras, como eritema, fragilidad y sequedad de la piel, y dermatitis son aún más infrecuentes (<1%).

⁶ La formación de *acil-adenilato* es un mecanismo común en la activación tanto de los aminoácidos (*aminoacil-AMP*) durante la síntesis de proteínas, como de los ácidos grasos (*acil-AMP*), siendo el aceptor en este último caso una molécula de Coenzima-A (formándose *acil~CoA*).

⁷ El pliegue de la enzima donde se sitúa «isoleucil-AMP» (o *mupirocina*) también se denomina «dominio de Rossman».

⁸ Huges J, Mellows G. On the mode of action of pseudomonic acid: inhibition of protein synthesis in *Staphylococcus aureus*. *J. Antibiot* 1978; **31**: 330.

⁹ Sutherland R, Boon RJ, Griffin KE, *et al.* Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; **27**: 495.

¹⁰ Absorción *transdérmica* < 0,24%.

¹¹ Metabolizada en el hígado hasta un metabolito farmacológicamente inactivo.

Dado que la presentación comercial (*Bactroban*[®]) contiene *polietilenglicol* en su formulación, se debe usar con precaución cuando existe insuficiencia renal grave, debido a la potencial acumulación del excipiente, muy *nefrotóxico*.

USO DE MUPIROCINA EN EMBARAZO Y LACTANCIA

No se ha estudiado su riesgo potencial durante el embarazo y lactancia, aunque su empleo se considera seguro por su mínima absorción sistémica (<1%).

Se encuadra como de riesgo "B"¹².

PRESCRIPCIÓN DE LA MUPIROCINA

El uso tópico de antibióticos tiene algunas ventajas: de un lado se circunvalan las potenciales reacciones alérgicas y efectos adversos; de otra parte se pueden situar elevadas concentraciones del antibiótico en el lugar de infección.

Mupirocina está indicada para el tratamiento tópico de infecciones dermatológicas localizadas primarias¹³ o secundarias¹⁴ causadas principalmente por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, pero también por otros gérmenes susceptibles (véase más adelante en este mismo texto).

Así mismo *Mupirocina* se prescribe para el control de los portadores de *Staphylococcus aureus* en fosas nasales.

Mupirocina es activo frente a la mayoría de los gérmenes Gram positivos; y frente a un número muy limitado de bacterias Gram negativas. Es más activo en medio ácido (el pH de la piel intacta suele ser ligeramente ácida). A las CIM (Concentraciones Inhibitorias Mínimas) es bacteriostático; a dosis >CIM es bactericida.

MUPIROCINA FRENTE A BACTERIAS GRAM POSITIVAS

Mupirocina es activo frente a *Staphylococcus aureus*, incluyendo las cepas «meticilin-resistentes» (MRSA, de su acrónimo en inglés); así como frente a *Staphylococcus aureus* «vancomicina-resistente» (VRSA, de su acrónimo en inglés).

Mupirocina es activo frente a *staphylococi coagulasa negativo*, tales como *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* y *S. haemolyticus*.

¹² Riesgo "B" significa que los estudios en animales experimentales no han evidenciado *teratogenicidad*, pero no hay estimación en embarazadas.

¹³ Infecciones dermatológicas bacterianas primarias: impétigo, *foliculitis*, *furunculosis*, *ectima*.

¹⁴ Infecciones dermatológicas bacterianas secundarias: dermatosis infectadas, *eczema*, *intertrigo*, *abrasiones*, *picaduras de insectos*, *heridas menores* y *quemaduras leves*.

Streptococi β-hemolíticos de los grupos A, B, C, D y G¹⁵, así como *Streptococcus pneumoniae* son susceptibles a concentraciones en el rango 0,12mcg/ml ↔ 0,5mcg/ml.

Enterococcus faecalis y *Enterococcus faecium* son más resistentes a *mupirocina*, precisando concentraciones de antibiótico en el rango 32mcg/ml ↔ 64mcg/ml.

MUPIROCINA ANTE BACTERIAS GRAM NEGATIVAS

- Gram negativas sensibles (CIMs en el rango 0,02mcg/ml ↔ 0,25mcg/ml): *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertusis* y *Pasteurella multocida*.
- Gram negativas moderadamente sensibles (CIMs en el rango 64mcg/ml ↔ 128mcg/ml): *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*
- Gram negativas resistentes (CIMs > 1.600mcg/ml): *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Bacteroides fragilis*.

RESISTENCIA A MUPIROCINA

Las bacterias adquieren resistencia a *mupirocina* modificando la estructura y/o conformación en el centro activo de la enzima «isoleucin-ARNt-sintetasa».

La resistencia a la *mupirocina* se clasifica en:

1. Resistencia «de alto nivel» (CIMs entre 8mcg/ml y 256mcg/ml¹⁶): en este tipo de resistencia la bacteria sintetiza una variante de la enzima «isoleucin-ARNt-sintetasa» codificada, bien por el gen “mupA” o por plásmidos o *trasposones*. Estos elementos génicos móviles pueden ser transferidos desde *S. aureus* a *staphilococi coagulasa-negativos*.
2. Resistencia «de bajo nivel» (CIM > 512mcg/ml): consecuencia de mutaciones puntuales en el gen “ileS” que codifica una enzima «isoleucina-ARNt-sintetasa» modificada.

¹⁵ Los grupos (A, B, C, D y G) es el sistema más aceptado internacionalmente para la clasificación de los *streptococi*, en base a sus antígenos de superficie. Este sistema de clasificación fue propuesto por *Rebeca Lancefield* en el año 1933.

¹⁶ El amplio rango de CIMs en la resistencia «de alto nivel» es debido a la falta de consenso al respecto.

Según el **CLSI** (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), otra forma de clasificar la resistencia a los antibióticos, en el caso de *mupirocina* la bacteria se considera resistente si la zona libre de crecimiento bacteriano en una placa de cultivo (placa Petri) es > 13mm alrededor de un disco conteniendo 5mcg del antibiótico.

Zaragoza, 21 de enero de 2015

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza