

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

Aproximación terapéutica a las infecciones por microorganismos multirresistentes.

Arnaiz de las Revillas F, González-Rico C, Arnaiz A, Fernández-Sampedro M, Armiñanzas C, Gutiérrez-Cuadra M, Fariñas MC.

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Santander.

Palabras clave:

Multirresistencia,
Bacilos gramnegativos no fermentadores, Cocos grampositivos, Enterobacterias.

Keywords:

Multiresistance, Non-fermenting gram-negative bacilli, Gram-positive cocci, Enterobacteria.

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses en relación con este artículo.

Resumen:

La infección nosocomial por microorganismos multirresistentes se asocia en la mayoría de los casos a un retraso en el inicio de un tratamiento adecuado y a un fracaso terapéutico, prolongando la estancia hospitalaria, los costes y la mortalidad. Los microorganismos multirresistentes de mayor importancia clínica son: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus* resistente a vancomicina, enterobacterias multirresistentes, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* multirresistente.

Entre los factores de riesgo para presentar infecciones por microorganismos multirresistentes destacan el tener una estancia hospitalaria prolongada, el ingreso en unidades de cuidados intensivos, el empleo de antibióticos de amplio espectro y la presencia de dispositivos invasivos. Es de gran importancia la correcta elección de la antibioterapia para el tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes, pero no son menos importantes algunas actitudes básicas descritas en esta revisión, que pueden evitar que estas infecciones lleguen a producirse, con lo que ahorraremos al paciente riesgo, tiempo de hospitalización y toxicidad farmacológica.

Abstract:

Nosocomial infection by multiresistant microorganisms is associated with delayed initiation of adequate therapy and therapeutic failure, prolonging hospital stay, cost and mortality. Multiresistant microorganisms with a higher clinical relevance are: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, multiresistant enterobacteria, *Pseudomonas aeruginosa* and multiresistant *Acinetobacter*. The risk factors for infection due to multiresistant microorganisms are mainly: to have a prolonged hospital stay, stay in an intensive care unit, the use of broad-spectrum antibiotics and the presence of invasive devices. It is really important the correct choice of antibiotherapy to treat infections by multiresistant microorganisms. However, there are not less important some basic attitudes described in this review, which could prevent that these infections happen, decreasing the patient risk, time of hospitalization and drug toxicity.

Correspondencia: mcfarinas@humv.es

Introducción

En la literatura médica se han propuesto diferentes definiciones para caracterizar los distintos patrones de resistencia, clasificándose en “multidrug resistant” (MDR), “extensively drug-resistant” (XDR) y los “pandrug-resistant” (PDR). No existe una definición universalmente aceptada de microorganismo MDR. Desde un punto de vista general, una cepa

multirresistente (MR) debe incluir al menos dos condiciones: que exista resistencia a más de una familia o grupo de antibióticos de uso habitual, y que esta resistencia tenga relevancia clínica. Las bacterias se clasifican como XDR debido no sólo a su resistencia a la mayoría de antibióticos, sino también debido a su probabilidad de ser resistente a todos, o casi todos. Por último las bacterias PDR son aquellas ya resistentes a todos los antimicrobianos¹.

La infección nosocomial por microorganismos MR generalmente se asocia a un retraso en el inicio de una terapia antibiótica adecuada y a un fracaso terapéutico, prolongando la estancia hospitalaria, los costes y la mortalidad².

Las estrategias para disminuir la incidencia de infección o colonización por microorganismos MR se basan en: desarrollar programas de optimización antibiótica, emitiendo recomendaciones sobre la elección y la duración de tratamientos antibióticos; la higiene de manos; correctas medidas de aislamiento y la instauración de programas de vigilancia epidemiológica y microbiológica (en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla este programa se denomina ERUDINET, y se detalla en el artículo de revisión prevención y control de la multiresistencia de este mismo número).

A continuación revisaremos las enfermedades infecciosas producidas por los microorganismos MR de mayor importancia clínica (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, Enterococo resistente a vancomicina, enterobacterias MR, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* MR) y su tratamiento antibiótico.

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM)

La proporción de cepas resistentes a meticilina de *Staphylococcus aureus* ha ido aumentando progresivamente en la última década. El reservorio del SARM es principalmente humano. El mayor riesgo lo constituyen los pacientes infectados o colonizados por éste, siendo la piel o las vías respiratorias las localizaciones más habituales. El mecanismo de transmisión principal del SARM es el contacto entre personas y lo más frecuente es que sea transmitido de una persona a otra a través de las manos contaminadas del personal sanitario.

El tratamiento antibiótico inadecuado es el principal factor pronóstico asociado a mortalidad en pacientes con infecciones por SARM fundamentalmente en bacteriemias, neumonía nosocomial y asociada a ventilación mecánica. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta que la importancia de optimizar la eficacia del tratamiento antibiótico es particularmente crítica en las primeras 24 horas, sobre todo en casos de infección grave³.

Entre los factores de riesgo de adquisición de infecciones por SARM destacan: a) tener una estancia hospitalaria prolongada, un ingreso reciente hospitalario o en unidades de larga estancia; b) el empleo de antibióticos de amplio espectro; c) la presencia de dispositivos invasivos (catéter

intravascular, intubación endotraqueal, etc.); d) contacto o proximidad con un paciente colonizado o infectado con SARM; o e) pacientes ingresados con heridas quirúrgicas o úlceras de decúbito⁴.

Las enfermedades infecciosas en las que SARM suele estar implicado son en su gran mayoría infecciones nosocomiales. Entre ellas las de herida quirúrgica, infección respiratoria, bacteriemia, infección de dispositivos intravasculares y material protésico. Se consideran la endocarditis infecciosa y la neumonía nosocomial las infecciones más graves causadas por este microorganismo. La neumonía por SARM no presenta síntomas que permitan diferenciarla de otras formas de neumonía nosocomial, y suele presentarse con los síntomas habituales como tos, fiebre y esputo purulento. En los últimos años, la endocarditis infecciosa por SARM está aumentando. En general, se trata de una infección nosocomial o en relación con los cuidados sanitarios y tiene una morbilidad y mortalidad elevadas, superior al 50% en los casos de endocarditis izquierda⁷.

En el tratamiento de toda infección por SARM debe considerarse en primer lugar el tratamiento del foco primario de infección, realizando el drenaje de cualquier colección (absceso o empiema), el desbridamiento del tejido necrótico y la retirada del material extraño (catéter, derivación ventricular, material protésico o de osteosíntesis), con objeto de reducir la carga bacteriana para disminuir el riesgo de desarrollo de resistencia y acortar la duración del tratamiento antibiótico.

- La **vancomicina** es un glucopéptido considerado durante muchos años el antibiótico de elección para la mayoría de las infecciones producidas por SARM⁴. Sin embargo, varios estudios clínicos publicados en los últimos años señalan que en los pacientes con bacteriemia por SARM, la duración de la bacteriemia, la probabilidad de recidivas, el tiempo de hospitalización y la mortalidad son directamente proporcionales a la concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina a partir de valores superiores a 1,5 mg/dl, especialmente cuando la infección se produce en lugares donde la penetración del antibiótico es subóptima (pulmón, meninges, globo ocular, hueso)^{3,4}. Esto, unido a su lenta actividad bactericida, así como la emergencia de cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia (VISA) o con resistencia a la vancomicina (VRSA), han hecho que se haya cuestionado su eficacia.
- La **teicoplanina** es un glucopéptido con actividad bactericida moderada y dependiente del tiempo. Posee una elevada fijación proteica (90-95%), por lo que en pacientes con endocarditis o

artritis séptica sería necesario administrar dosis de >10-12 mg/kg/día. La dificultad de medir su concentración sérica en la mayoría de centros hospitalarios dificulta su manejo en infecciones graves y/o en pacientes con insuficiencia renal⁴. Al igual que la vancomicina en los últimos tiempos se ha descrito un fenómeno de disminución de sensibilidad de varias especies de estafilocos a teicoplanina³.

- La **clindamicina** aunque no está específicamente aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de infecciones por SARM se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas, osteomielitis, artritis séptica, neumonía y linfadenitis por SARM. Un estudio reciente ha valorado su eficacia en infecciones cutáneas no complicadas, fundamentalmente en el caso de celulitis, causadas en su mayoría por SARM⁶. Tiene una alta penetración en tejidos fundamentalmente en hueso, pero sin embargo, la penetración en líquido cefalorraquídeo es limitada. Al ser un antibiótico bacteriostático no está recomendado en infecciones endovasculares (endocarditis infecciosa o bacteriemia)⁷.
- **Trimetoprim-sulfametoxazol** (TMP-SMX) tampoco está aprobado por la FDA para el tratamiento de infecciones estafilocócicas. Sin embargo, dado que el 95-100% de las cepas de SARM de la comunidad son sensibles *in vitro*, ha sido una importante alternativa para el tratamiento ambulatorio de infecciones de piel y partes blandas por SARM comunitario. Algunos estudios han valorado su eficacia en infecciones de prótesis ortopédicas y osteomielitis⁸. Un estudio reciente multicéntrico, randomizado y doble ciego sobre población general no mostró diferencias significativas entre clindamicina y TMP-SMX respecto a la eficacia o el perfil de efectos adversos para el tratamiento de infecciones cutáneas no complicadas, incluidas celulitis y abscesos⁷. Otro estudio, aún más reciente, ha demostrado la eficacia del tratamiento de TMP-SMX durante 7 días tras el drenaje de abscesos cutáneos no complicados⁹.
- La **rifampicina** tiene un efecto bactericida contra *S. aureus*, alcanza concentraciones elevadas a nivel intracelular. Además penetra y destruye el biofilm y esto facilita la difusión de los agentes antimicrobianos hacia las dianas celulares. Dado el rápido desarrollo de resistencias, nunca debe administrarse en monoterapia^{4,7}. El papel que desempeña la rifampicina como tratamiento adyuvante para el tratamiento de las infecciones por *S. aureus* está todavía por definir, ya que no existe ninguna investigación sistemática que haya analizado adecuadamente este enfoque^{3,5,7}.
- El **linezolid** tiene actividad bacteriostática. Cuando se compara con los glucopéptidos, se ha encontrado que en infecciones de herida quirúrgica, en la neumonía nosocomial e infecciones de piel y partes blandas complicadas (IPPBC) por SARM las tasas de curación clínica y de supervivencia fueron significativamente mayores que las alcanzadas con vancomicina, pero no así en pacientes con bacteriemia^{3,4}. La experiencia clínica en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central es escasa, pero en general ha sido favorable y su difusión en el líquido cefalorraquídeo es cerca del 70%⁴.
- La **tigeciclina** tiene acción bacteriostática de amplio espectro. Se ha recomendado en el tratamiento de la infección polimicrobiana, la intraabdominal o IPPBC por SARM, especialmente cuando la CMI de vancomicina es > 1,5 mg/dl^{2,3}. En estudios realizados, se han obtenido resultados similares a los de la asociación de vancomicina con aztreonam en la infección de piel y partes blandas por SARM³.
- La **daptomicina** está aprobada por la FDA para el tratamiento de bacteriemia, endocarditis sobre válvula derecha y en IPPBC. En estudios de IPPBC, la rapidez de acción de la daptomicina se puso de manifiesto por la mayor tasa de resolución de los síntomas y de curación microbiológica a las 48 horas comparado con los pacientes tratados con vancomicina aunque sin diferencias en los resultados después de una semana de seguimiento⁶⁻¹⁰. En el caso de bacteriemia y/o endocarditis la daptomicina tampoco fue inferior a vancomicina, sin embargo el 84% de las cepas de SARM aisladas en el estudio demostró una CMI <1 mg/dl, por lo que cabría esperar una eficacia óptima del tratamiento con vancomicina⁵. La exposición previa a glucopéptidos y CMI elevadas a vancomicina ha sido asociado a un incremento en las CMI a daptomicina³. En los últimos años se ha estudiado la sinergia de ceftarolina y daptomicina frente a cepas de SARM con disminución de la sensibilidad a la daptomicina CMI>1mg/l¹².
- La **ceftarolina** se ha aprobado para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y las infecciones de piel y partes blandas. Se sitúa como el primer antibiótico betalactámico activo frente a SARM con las ventajas que ofrece un betalactámico: gran poder

bactericida, capacidad reducida de selección de resistencias, gran tolerabilidad, la posibilidad de terapias combinadas y de aumento de dosis para infecciones graves por SARM. Las indicaciones más relevantes para el uso de este antibiótico serían: a) CMI de vancomicina frente a SARM ≥ 2 mg/l; b) infección producida por VISA (CMI de 4-8 mg/l); c) *S. aureus* con sensibilidad disminuida a la daptomicina (CMI ≥ 1 mg/l); d) escasa respuesta clínica al tratamiento previo con vancomicina o daptomicina; e) bacteriemia persistente; f) bacteriemia recurrente¹³.

- La **telavancina**: Es un lipoglucopeptido aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de las IPPBC y para la neumonía nosocomial o asociada a ventilación mecánica por SARM. Sin embargo, produce una mayor tasa de insuficiencia renal que la vancomicina y la FDA recomienda su uso cuando no existen otras opciones terapéuticas posibles en infecciones graves causadas por SARM. En Europa, la telavancina aún no ha sido aprobada para el tratamiento de las IPPBC¹¹.
- **Dalbavancina**: Es un lipoglucopeptido aprobado por la FDA en mayo de 2014 y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en febrero de 2015 para el tratamiento de las IPPBC causadas por microorganismos grampositivos, incluidos los SARM con CMI elevadas a vancomicina. Varios ensayos clínicos han demostrado su tolerabilidad, eficacia y la no inferioridad en comparación con la terapia estándar para las IPPBC. Una de sus características principales es su larga semivida (14.4 días), lo cual unido a su buena penetración ósea podría ser una excelente opción terapéutica en el tratamiento de las osteomielitis; en este caso la dosis de tratamiento propuesta sería de 1500mg seguido de otra dosis al octavo día¹¹.
- **Combinaciones**: Las infecciones por *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos, en su mayor parte se tratan mejor con terapias combinadas. Los resultados *in vitro* y los modelos experimentales de infecciones relacionadas con cuerpos extraños han demostrado la importancia de la combinación de antibióticos, preferentemente con rifampicina y la pobre actividad de los mismos contra los *biofilms* bacterianos. Desde 2005 hasta la actualidad, se han publicado series de casos en las que se han utilizado combinaciones de diversos antibióticos con rifampicina y se respalda la eficacia de esta estrategia, especialmente cuando las infecciones agudas de prótesis articulares se deben a estafilococos susceptibles a meticilina (incluyendo *Staphylococcus aureus*

y estafilococos coagulasa negativos) y a fluoroquinolonas. Sin embargo, no existe ninguna investigación sistemática que haya analizado adecuadamente este enfoque y no hay consenso en relación a cuándo se debe iniciar la rifampicina. La rifampicina reduce la concentración sérica de clindamicina, cotrimoxazol y linezolid por lo tanto es necesario un seguimiento estrecho cuando se utilizan estas combinaciones^{3-5,7}.

Las guías clínicas recomiendan la terapia de combinación con daptomicina como una opción para el tratamiento de la bacteriemia SARM después del fracaso con vancomicina. Los datos recientes sugieren que la combinación de daptomicina con un betalactámico puede tener beneficios únicos, sin embargo aún existen datos clínicos limitados en cuanto al uso de ceftarolina con daptomicina¹⁷.

La prevalencia de SARM está aumentando de forma progresiva, lo que hace de especial importancia vigilar la colonización entre pacientes y personal sanitario, así como aplicar unas correctas medidas de aislamiento y lavado de manos. De forma progresiva han aparecido nuevos antimicrobianos con actividad bactericida frente al SARM como la ceftarolina, la telavancina o la dalbavancina, aunque se necesitan más estudios para utilizarlos en contextos clínicos determinados.

Enterococcus spp. resistente a vancomicina (ERV)

La especie aislada con mayor frecuencia es *Enterococcus faecalis* (80-90%), seguida de *Enterococcus faecium* (5-10%). Aunque, clásicamente, se consideraba que la infección enterocócica era de origen endógeno, la infección exógena, por transmisión cruzada a través de las manos contaminadas del personal sanitario, está claramente demostrada.

Los enterococos se caracterizan por presentar resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos (β -lactámicos, lincosaminas, aminoglucósidos y trimetoprim-sulfametoxazol) y, por su capacidad para adquirir nuevas resistencias¹⁴.

En 1986 se aislaron las primeras cepas de enterococos resistentes a los glucopéptidos. Actualmente, menos de un 5% del total de enterococos aislados en Europa son resistentes a la vancomicina. La mayoría corresponden a aislamientos procedentes de casos de colonización o infección adquirida en la comunidad, aunque existen descritos brotes intrahospitalarios¹⁵.

Entre los factores de riesgo de la infección por ERV destacan: a) la administración de antibióticos

múltiples o de amplio espectro (vancomicina, cefalosporinas, carbapenemes y anaerobicidas); b) pacientes con gran morbilidad; c) hospitalización en una unidad quirúrgica, onco-hematológica o de UCI; d) ingresos hospitalarios prolongados; e) la iatrogenia no invasiva, como la inmunosupresión, o invasiva, como la cateterización; y f) la proximidad a pacientes colonizados o infectados por ERV¹⁶.

La infección enterocócica más frecuente es la urinaria. El ERV también se aísla en infecciones de heridas pélvicas y abdominales, aunque en estos casos, generalmente, se trata de infecciones mixtas en las que el papel patógeno del enterococo es dudoso. El ERV es causa de bacteriemias primarias o secundarias, endocarditis infecciosa y otras infecciones mucho más infrecuentes, como la meningitis postquirúrgica, las infecciones respiratorias o las osteomielitis^{16,17}.

El tratamiento de las infecciones por ERV puede ser objeto de controversia, ya que comúnmente se presenta como un colonizador. El tratamiento debe comenzar con control de foco primario. En la actualidad, este tipo de resistencia se asocia a fenotipos bien definidos¹⁷: a) VanA son resistentes tanto a vancomicina como a teicoplanina; b) VanB y VanC son resistentes a vancomicina y sensibles a teicoplanina; c) Van D son resistentes a vancomicina y de bajo nivel a teicoplanina.

La elección de tratamiento antibiótico al igual que en las infecciones por otros microorganismos resistentes se realizará de acuerdo con el antibiograma.

- **Ampicilina** con o sin un aminoglucósido (sinergia) sería una elección razonable en el paciente no alérgico con infección por *E. faecalis*. Los aislamientos de enterococo, principalmente de *E. faecium* (y muy rara vez de *E. faecalis*), han desarrollado cada vez mayor resistencia a la ampicilina. Este alto nivel de resistencia se asocia con una CMI de ampicilina de 256 mg/l o superior. En algunos hospitales, más del 90% de las cepas de *E. faecium* son resistentes a la ampicilina (CMI \geq 32 mg/l). La resistencia de alto nivel a penicilinas se debe principalmente a la hiperproducción de la "penicillin binding protein" (PBP) 5. Desafortunadamente, la resistencia a la vancomicina ha aparecido preferentemente en *E. faecium*, que es intrínsecamente más resistente a la penicilina y ampicilina, lo cual disminuye significativamente el número de casos de infección por ERV en los que se puede utilizar ampicilina¹⁸.
- **Linezolid**. En los ERV pueden aparecer resistencias a linezolid, bien por mutaciones en el gen *csr* o por transferencia del mismo desde otros microorganismos. Este gen codifica una

metiltransferasa que modifica la fracción 23S rRNA bacteriano, confiriendo resistencia no sólo a linezolid si no también a clindamicina, clorafenicol y estreptogramina¹⁹. Aunque el linezolid se ha recomendado para el tratamiento de endocarditis por ERV, no se utiliza a menudo debido a su naturaleza bacteriostática, los datos clínicos limitados, y una alta tasa de efectos adversos cuando se usan durante períodos prolongados de tiempo (en particular, la toxicidad de médula ósea). No hay ensayos aleatorizados y controlados que evalúen linezolid para el tratamiento de infecciones graves por enterococos.

- **Daptomicina**: La CMI de daptomicina para *E. faecium* es mayor que la CMI para *E. faecalis*. No existen puntos de corte de la CMI de daptomicina para *E. faecium*, si bien el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) señala que una CMI > 4 significa que el enterococo no es sensible a daptomicina. La asociación a daptomicina de ampicilina o ceftarolina (incluso en presencia de resistencia a estos antibacterianos), puede aumentar la actividad de daptomicina²⁰.
- **Oritavancina**. Actividad bactericida frente a enterococos, incluyendo ERV, aunque no existen datos clínicos que lo apoyen para su utilización en infecciones graves¹⁵.
- **Tigeciclina**. Actividad bacteriostática *in vitro* contra la mayoría de los patógenos grampositivos incluyendo ERV. En modelos *in vitro* y animales, tigeciclina muestra actividad frente a ERV, siendo las CMIs menores para *E. faecium* que para *E. faecalis*, lo que apoya su administración en pacientes con infecciones por ERV que sean intolerantes a otros agentes antimicrobianos¹⁹.
- **Teicoplanina**: Actividad *in vitro* frente a *E. gallinarum* y *E. casseliflavus*, así como a la mayoría de los ERV VanB. La asociación de un aminoglucósido debe considerarse para reducir la emergencia de mutantes VanB resistentes a teicoplanina²⁰.
- **Telavancina**. Es una lipoglicopéptido, cuya potencia es cuatro veces mayor que la de vancomicina frente a enterococos, con un pequeño incremento de las CMIs contra cepas VanB y VanA¹⁵.
- **Combinaciones**: Además de antibioterapia en monoterapia está descrito el tratamiento combinado con el objetivo de mejorar la eficacia terapéutica en infecciones graves por ERV. La adición de ampicilina a la daptomicina frente a *E. faecium* en ERV aumenta la unión de daptomicina a la diana de la membrana celular

consiguiendo así un efecto sinérgico (a pesar de presentar resistencia *in vitro*). La gentamicina y la rifampicina han sido cada uno utilizado con éxito para *E. faecium* resistente a vancomicina, como un tercer agente añadido después del fracaso del tratamiento inicial. La ceftarolina es una cefalosporina recientemente aprobado por la FDA que también ha demostrado efecto sinérgico al administrarlo en combinación con la daptomicina. La combinación de daptomicina con otro agente también puede disminuir el desarrollo de la resistencia¹⁵.

El tratamiento de las infecciones por ERV es un reto clínico complicado debido a la amplia gama de mecanismos de resistencia. Por otra parte, los datos que apoyan el uso de los nuevos antimicrobianos con actividad contra ERV son escasos por lo que se necesitan ensayos clínicos controlados que avalen su utilización en estos pacientes.

Enterobacterias MR

El abordaje de las infecciones por enterobacterias MR supone un reto para el clínico, y por eso es probablemente más adecuado hablar más de una estrategia global que de la elección de un determinado tratamiento antibiótico. En muchos casos, se trata de seguir las mismas directrices que deberían aplicarse en todas las infecciones, si bien en estos pacientes deben tenerse especialmente presentes. Recientemente se ha publicado un consenso de recomendaciones de tratamiento, que pone de manifiesto la dificultad del problema, y a la vez resalta la importancia de crear equipos de personas con experiencia en ese campo. Se exponen a continuación las principales líneas de actuación²².

Enfermedad infecciosa frente a colonización: En primer lugar, es importante confirmar que las enterobacterias identificadas están produciendo realmente una infección. El aislamiento en lugares no estériles, como pueden ser las heridas sin datos de infección, los catéteres de drenaje en pacientes asintomáticos o las áreas de colonización (por ejemplo, el recto o las axilas) no llevan implícita la necesidad de tratamiento antibiótico. De hecho, su uso puede ser contraproducente, por favorecer la selección de microorganismos con un mayor número de resistencias. La distinción entre colonización e infección en ocasiones es muy sutil, y puede requerirse la colaboración de diversos especialistas para llegar a un diagnóstico correcto²¹.

Necesidad de tratamiento antibiótico: Una vez que se confirme el diagnóstico de la infección, debe valorarse si el paciente requiere la administración de tratamiento antibiótico. En ocasiones, como pueden

ser determinadas infecciones de herida quirúrgica, las curas locales y el desbridamiento quirúrgico pueden ser suficientes, con lo que evitamos de nuevo el uso de tratamientos innecesarios. En los casos graves, sin embargo, el antibiótico debe instaurarse lo más precozmente posible²³.

Elección del tratamiento empírico: La siguiente decisión es la elección del antibiótico más adecuado. En función de la situación clínica del paciente, el espectro del antibiótico escogido deberá ser más o menos amplio²¹, procurando en cualquier caso ajustarlo tan pronto obtengamos los resultados microbiológicos. Es por lo tanto muy importante la toma de cultivos previa al inicio del antibiótico.

Se ha cuestionado recientemente la conveniencia de iniciar tratamiento de amplio espectro en todos los pacientes en los que se sospeche infección por enterobacterias MR. Se trata de intentar alcanzar el difícil equilibrio entre iniciar un tratamiento adecuado desde el primer momento, y evitar un tratamiento antibiótico de espectro excesivamente amplio. En concreto, existe una alarma ante el excesivo uso de carbapenemes, ampliamente recomendados en muchas guías clínicas para infecciones graves, si bien su uso indiscriminado ha facilitado entre otras cosas el incremento de los microorganismos MR, en particular las enterobacterias productoras de carbapenemasas²¹. Por ello, se han propuesto diversos criterios, que permiten valorar el riesgo de presentar estas infecciones en el contexto de la gravedad del paciente.

Una vez identificado un determinado microorganismo, será posible instaurar un tratamiento dirigido. No es fácil detallar en unas pocas líneas el tratamiento adecuado para cada tipo de bacteria y de infección, pero sí que pueden darse ciertas recomendaciones:

Como regla general, se deberá administrar el antibiótico de menor espectro atendiendo al lugar de la infección, su gravedad y las características del paciente.

En el tratamiento de las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), no es imprescindible en todos los casos el uso de un carbapenem, pudiendo considerarse, una vez se haya confirmado que sean susceptibles, el uso de otros antibióticos, como los betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas (concretamente amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam).

La elección del tratamiento antibiótico más apropiado para las enterobacterias productoras de carbapenemasas es especialmente compleja, dados los escasos antibióticos de los que disponemos y de los limitados estudios que refrendan las distintas

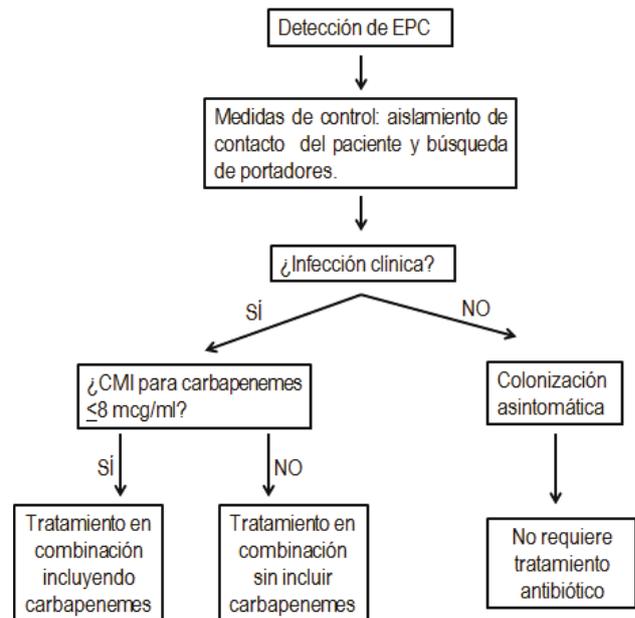
actitudes. Como norma, se procurará tratar estas infecciones con tratamiento combinado y a dosis altas, empleando un carbapenem si es posible, al que se pueden asociar otros antibióticos, destacando los aminoglucósidos o la colistina (figura 1). Existen además diversos fármacos en desarrollo, como ceftazidima-avibactam, ceftarolina-avibactam o plazomicina²⁴.

- **Los carbapenemes** se pueden emplear en este tipo de infecciones siempre que la CMI sea <8 mcg/ml y el paciente no sea alérgico. Las dosis deben ser elevadas (en el caso del meropenem, 2g/8h/iv en un paciente con una función renal normal) y la administración debe realizarse en perfusión extendida (al menos 3 horas)²⁵.
- Los antibióticos propuestos como asociación al carbapenem, fundamentalmente **los aminoglucósidos y la colistina**, son en general nefrotóxicos, y deben emplearse con las debidas precauciones. Esto es especialmente importante si el paciente ya presenta alteraciones en la función renal o no pueden emplearse carbapenemes, en cuyo caso es posible que se requiera la combinación de varios antibióticos nefrotóxicos. Se ha propuesto también en estos casos la asociación de alguno de estos fármacos a tigeciclina, que no debe emplearse en monoterapia²⁶.
- En las infecciones urinarias no complicadas se ha propuesto utilizar tratamiento antibiótico en monoterapia, en especial empleando un **aminoglucósido**²⁷. En estas situaciones, sin embargo, dados los potenciales riesgos de fallo terapéutico, el tratamiento debería individualizarse.

Es importante mencionar la importancia de la adecuada duración del tratamiento antibiótico. En los últimos años se ha estudiado especialmente esta cuestión, hasta el punto de que algunas infecciones que hace menos de una década se trataban durante semanas, en la actualidad se considera que unos pocos días pueden ser suficientes²⁸. El hecho de que la infección sea producida por microorganismos MR no implica que la duración del tratamiento deba ser más prolongada.

Queremos destacar algo que es válido para cualquiera de los microorganismos MR, y es que existen algunas actitudes básicas que pueden evitar que estas infecciones lleguen a producirse, con lo que ahorraremos al paciente riesgo, tiempo de hospitalización y toxicidad farmacológica. Dentro de estas actitudes hay tres de especial importancia, como son: 1) el lavado de manos; 2) el seguimiento riguroso de las medidas de aislamiento de los

Figura 1. Árbol de decisiones tras la detección de enterobacterias productoras de carbapenemasas.



Tomado de Tängdén T, et al. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med.* 2015 May; 277(5):501-512. CMI: concentración mínima inhibitoria. EPC: enterobacterias productoras de carbapenemasas.

pacientes colonizados o infectados; 3) la búsqueda activa de portadores en determinadas circunstancias; y 4) el uso racional de antibióticos, evitando los espectros más amplios si no son imprescindibles²⁹.

La normalización de estas prácticas puede contribuir a controlar tanto la diseminación de estos microorganismos entre distintos pacientes, como a evitar la selección de resistencias en cada paciente al presionar sobre su flora normal.

***Pseudomonas aeruginosa* MR**

El tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa* es un reto para el médico prescriptor. Se trata de un microorganismo que presenta múltiples mecanismos de resistencia a antibacterianos. Además de varias clases de betalactamasas puede disponer de otros mecanismos como bombas de expulsión activa de antibióticos, enzimas modificadoras de aminoglucósidos, mutaciones de los sitios de acción de los agentes antimicrobianos, pérdida de porinas (a través de las cuales penetran los fármacos), etc.³⁰.

La demora en encontrar un tratamiento activo (tratamiento empírico inicial inapropiado) que suele observarse en las infecciones por *P. aeruginosa* MR, incluso en pacientes hemodinámicamente estables, suele asociarse a un incremento de la mortalidad.

El tratamiento de las infecciones debidas a estas cepas suele ser complejo requiriendo en ocasiones el empleo de combinaciones y asociando fármacos que pueden administrarse de forma inhalatoria.

El tratamiento en monoterapia está indicado en infecciones no graves y en el tratamiento dirigido tras obtener un resultado microbiológico.

- **Cefalosporinas:** Dada su gran actividad y espectro más reducido son el grupo de elección cuando la cepa del aislamiento es sensible. Cefotaxima y Cefepima son las cefalosporinas con actividad antipseudomónica.
- **Penicilinas:** Las penicilinas con actividad antipseudomonas son ticarcilina y piperacilina, las cuales se encuentran comercializadas asociadas a **un inhibidor de betalactamasas**. La ticarcilina asociada a ácido clavulánico (compuesto no comercializado en España) y la piperacilina al tazobactam. Entre los **monobactames** el aztreonam es estable frente a la hidrólisis de betalactamasas de clase B.
- **Carbapenemes:** Están indicados fundamentalmente en el tratamiento empírico de infecciones polimicrobianas. Dado su gran espectro y a que se asocian a selección de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* MR (sobre todo con el empleo de Imipenem) debería plantearse una desescalada a otras opciones terapéuticas en función de los resultados del cultivo.
- **Colistina:** Polimixina que se une al lípido A de la membrana externa de los microorganismos gramnegativos favoreciendo la permeabilidad de la membrana y produciendo la muerte celular. La colistina se administra de forma endovenosa en forma del profármaco colistimetato sódico. Se trata de una buena opción de tratamiento de rescate para pacientes con infección por cepas altamente resistentes. Su factor limitante principal es la nefrotoxicidad aunque estudios recientes han observado menor incidencia de toxicidad renal de la esperada.
- **Quinolonas:** El uso de levofloxacino se asocia con más frecuencia a la selección de cepas resistentes a quinolonas.
- **Aminoglucósidos:** No deben utilizarse en monoterapia ya que se asocian a selección de cepas resistentes. Suelen combinarse con betalactámicos ya que su uso en combinación está refrendado por múltiples estudios.
- **Rifampicina:** No debe de utilizarse en monoterapia. Está especialmente indicada en combinación para casos de bacteriemia refractaria a otros tratamientos.

- **Combinaciones:** Se debe considerar el empleo de combinaciones de dos fármacos activos en dos situaciones: infecciones graves como la bacteriemia, endocarditis, neumonía, meningitis, sepsis grave o shock séptico y en los casos de pacientes neutropénicos con fiebre. Por otra parte, podría considerarse la biterapia en el tratamiento empírico de los casos de infecciones en las que se sospeche la presencia de *P. aeruginosa* MR.

Las principales desventajas que se aducen son los mayores costes del empleo de combinaciones y las mayores tasas de efectos adversos de las mismas, sobre todo a expensas de la nefrotoxicidad asociada. Los especialistas que se inclinan por el uso de combinaciones proponen como ventajas el sinergismo demostrado en estudios *in vitro* de varias de las combinaciones, la reducción del riesgo de génesis de resistencias a los agentes antimicrobianos y por otra parte el aumento de espectro en infecciones graves con alto riesgo de *P. aeruginosa* MR, empleando fármacos con diferentes mecanismos de acción y/o resistencia³⁰.

Las combinaciones más empleadas son las que contienen un betalactámico con actividad antipseudomónica y un aminoglucósido.

Es muy importante la adaptación de dichas pautas a los informes de sensibilidad de cada cepa de *P. aeruginosa* MR. Para la revisión de una antibioterapia de combinación puede emplearse el E-test, así como el “*susceptibility breakpoint index*” que permite posicionar las distintas combinaciones según la actividad antipseudomónica esperada³¹.

Teniendo en cuenta la farmacocinética y farmacodinámica (PK/PD) el parámetro que mejor define el efecto de los betalactámicos es el tiempo que están los niveles séricos por encima de la CMI del microorganismo, se han diseñado estrategias que tratan de mejorar la actividad del fármaco aumentando el tiempo de perfusión del fármaco como es la infusión extendida. Dicho aspecto puede ser crucial en pacientes con infecciones graves por microorganismos con CMI elevadas. Algunos estudios han demostrado en infección por *P. aeruginosa* una disminución de la mortalidad y de la estancia hospitalaria. Dicha estrategia no debería generalizarse para todos los pacientes ya que esta no está validada en grandes estudios comparativos³⁰.

Los antibióticos por vía inhalatoria han sido empleados fundamentalmente en dos contextos: la fibrosis quística y la neumonía por *P. aeruginosa*. Se trata de conseguir altas concentraciones de fármaco sin los efectos secundarios derivados de la administración sistémica, consiguiendo altas tasas de erradicación microbiológica. La tobramicina ha sido el fármaco

más utilizado y aunque las tasas de erradicación son buenas no se ha reflejado en la evolución clínica de pacientes con neumonía que requirieron intubación. La colistina es otro de los fármacos que se han empleado en el tratamiento de pacientes con neumonía que no mejoraban con antibioterapia endovenosa, hallándose tasas de erradicación y curación clínica del 86% y 57% respectivamente sin observarse efectos secundarios propios de la colistina como la nefrotoxicidad. A pesar de dichos hallazgos el empleo sistemático en pacientes con infecciones respiratorias no está recomendado³².

Nuevos fármacos antipseudomonas

- **Quinolonas:** Sifloxacino presenta CMI más favorables que ciprofloxacino y levofloxacino aunque el porcentaje de cepas sensibles es similar³³.
- **Cefalosporinas:** Ceftolozano es una molécula con elevada actividad incluso en cepas de *P. aeruginosa* MR³⁴. Ceftobiprole presenta una actividad similar a cefepime frente a *P. aeruginosa*. Se han observado casos de resistencia cruzada con otras cefalosporinas antipseudomónicas³⁵.
- **Inhibidores de betalactamasas:** Avibactam, que en combinación con ceftazidima recupera la actividad frente a cepas de *Pseudomonas* con producción de betalactamasas de clase A, C y D³⁶.

Por tanto la presencia de *Pseudomonas* MR se asocia a un aumento de la mortalidad y la estancia hospitalaria, principalmente en unidades de cuidados intensivos. En pacientes graves la terapia combinada estará indicada siempre que no existan contraindicaciones debido a alergias o efectos secundarios de los fármacos.

Acinetobacter baumannii MR

El género *Acinetobacter* está compuesto por un grupo de especies de cocobacilos gramnegativos no fermentadores, aerobios estrictos, catalasa positivos y oxidasa negativos. Se han identificado más de 20 especies de *Acinetobacter*, siendo el *A. baumannii* la especie con más relevancia clínica. El complejo *A. calcoaceticus-baumannii* está compuesto por diferentes especies (*A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. nosocomialis* y *A. pittii*), la diferenciación de estas bacterias entre sí es poco fiable si solo se utilizan métodos bioquímicos y suelen requerirse métodos moleculares. La capacidad del *A. baumannii* de generar biofilms sobre superficies le aporta la capacidad para una supervivencia prolongada dificultando la prevención de la transmisión nosocomial³⁷.

Los factores de riesgo de presentar infección o colonización por *A. baumannii* son aquellos que se identifican para otros microorganismos MR e incluyen los siguientes factores: a) dependientes del huésped, como son cirugía mayor reciente, traumatismos o quemaduras; y b) factores externos como ingreso prolongado en unidades de cuidados intensivos, estancia hospitalaria prolongada, ventilación mecánica, la exposición reciente a tratamiento antibiótico y ser portadores de vías venosas centrales y/o sonda urinaria³⁸.

Las formas clínicas de la infección por *A. baumannii* incluyen principalmente a las vías respiratorias, aunque también puede producir bacteriemias, meningitis e infección de piel y partes blandas y osteomielitis. Debido a la colonización de la vía aérea superior y de las cánulas de traqueotomía, la vía aérea superior es la localización más frecuente de infección por *Acinetobacter*, que puede presentarse como una neumonía adquirida en la comunidad (poco frecuente en nuestro medio) o como una neumonía nosocomial, siendo en la mayoría de casos asociada a ventilación mecánica³⁹.

Un 20% de los casos de neumonía por *A. baumannii* presentan bacteriemia, siendo este el origen más común de la misma, aunque también puede ser debida a la infección o colonización de catéteres intravenosos o de NAH⁴⁰. Las infecciones de heridas, quemaduras, osteomielitis, piel y tejidos blandos son menos frecuentes y muchos de los casos requieren desbridamiento quirúrgico.

La mortalidad de las infecciones por *A. baumannii* MR es muy variable (16-76%) y dependerá de la gravedad de la infección, la presencia de neoplasia subyacente, trasplante de órgano sólido, la edad avanzada, estancia prolongada en UCI o fallo renal⁴¹.

El tratamiento de la infección por *A. baumannii* al igual que el tratamiento de otros microorganismos MR debe basarse en el antibiograma.

- **Los carbapenemes** han sido considerados el tratamiento de elección debido a su actividad frente al microorganismo y su perfil de seguridad. Sin embargo el aumento de resistencia progresivo a estos microorganismos ha obligado a la utilización de otros antibióticos para su tratamiento. En el año 2014 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) solamente el 46 % de las cepas de *A. baumannii* eran sensibles a carbapenemes, un porcentaje mayor que el reflejado en un estudio multicéntrico realizado en varios hospitales Españoles en 2010⁴².
- **Colistina:** Tiene actividad bactericida frente a las diferentes especies de *Acinetobacter* y su

efecto es concentración dependiente, lo cual se determina por el cociente obtenido al dividir el área bajo la curva (AUC) entre la CMI (AUC/CMI). El profármaco colistimetato sódico tiene que ser convertido a colistina en el plasma lo cual produce que los pacientes presenten concentraciones subóptimas de colistina durante 2 a 3 días precisando administrarse una dosis de carga. La nefrotoxicidad se presenta principalmente como una necrosis tubular aguda, suele aparecer durante los primeros días de tratamiento y mantenerse hasta 15 días tras su interrupción^{43,44}.

- El colistimetato sódico nebulizado se utiliza habitualmente en el tratamiento de la infección crónica de las vías respiratorias en pacientes con fibrosis quística por *A. baumannii*. Además también se puede emplear la neumonía asociada a ventilación acompañando a la colistina intravenosa⁴⁵.
- La colistina no traspasa la barrera hematoencefálica, pero en caso de una meningitis por *A. baumannii* resistente a otros antibióticos que penetren bien en el SNC se podrá administrar de forma intratecal o intraventricular⁴⁶.
- **Tigeciclina.** La resistencia a la tigeciclina es relativamente rara en *A. baumannii*. La actividad destructora de la tigeciclina depende del AUC / CMI. Debido a los resultados obtenidos en ensayos clínicos no se debe emplear la tigeciclina en monoterapia para el tratamiento de la bacteriemia o la neumonía por *A. baumannii* a pesar de ser sensible *in vitro*⁴⁷.
- **El sulbactam** es un inhibidor de betalactamasa con afinidad por las PBPs de *A. baumannii* siendo activo contra esta especie. La actividad bactericida del sulbactam depende del tiempo que la concentración de fármaco libre permanece por encima de la CMI. Se administra habitualmente en combinación con un β -lactámico (ampicilina, imipenem). Diferentes estudios sugieren que el uso de regímenes con mayores dosis de sulbactam que las habituales, pueden tener un papel importante debido a sus características farmacocinéticas⁴⁸.
- La **utilización combinada antibióticos** como los carbapenemes o ampicilina-sulbactam con actividad frente *A. baumannii in vitro* o por su efecto sinérgico con colistina a pesar de ser resistente, son ampliamente utilizados. En determinados estudios se ha demostrado una mayor supervivencia y negativización microbiológica entre los pacientes con

tratamiento combinado que en los pacientes con colistina en monoterapia⁴⁹. La **rifampicina o fosfomicina** se puede usar en combinación con colistina aunque no ha demostrado una disminución de la mortalidad en diferentes ensayos clínicos, aunque sí ha demostrado una negativización de los cultivos más precoz que con empleo de colistina en monoterapia³⁷.

A. baumannii se ha convertido en uno de los patógenos más problemáticos en la última década debido a la facilidad que presenta para generar resistencias. La tasa de resistencias a carbapenémicos ha propiciado el estudio de otros antibióticos para el tratamiento de las infecciones por este microorganismo, siendo la colistina el más estudiado.

Bibliografía

1. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-281.
2. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control.* 2007;35(10 Suppl 2):S165-193.
3. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int J Infect Dis.* 2010;14 (Suppl 4):S7-11.
4. Mensa J, Barberán J, Llinares P, et al. [Guidelines for the treatment on infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*]. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21(4):234-258.
5. Micek ST. Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis.* 2007;45 (Suppl 3):S184-190.
6. Miller LG, Daum RS, Creech CB, et al., Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med.* 2015;372(12):1093-1103.
7. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):e18-55.
8. Rae N, Jarchow-MacDonald A, Nathwani D, et al. MRA: treating people with infection. *BMJ Clin Evid.* 2016; 2016.
9. David A, Talan MD, William R, et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus Placebo for Uncomplicated Skin Abscess. *N Engl J Med.* 2016;374(9):823-832.
10. Barberán J, Fariñas MC. Tratamiento con daptomicina en las infecciones complicadas de piel y partes blandas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30 (Suppl 1):S33-37.
11. Bassetti M, Rihl E, Carnelutti A, et al. New therapeutic options for skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(2):99-108.
12. Rose WE, Schulz LT, Andes D, et al. Addition of ceftaroline to daptomycin after emergence of daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* during therapy improves antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56 (10):5296-5302.
13. Horcajada JP, Cantón R. Ceftaroline, a new broad-spectrum cephalosporin in the era of multiresistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32 (Suppl 2):S1-7.
14. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(4):686-707.

15. Nigo M, Munita JM, Arias CA, et al. What's New in the Treatment of Enterococcal Endocarditis? *Curr Infect Dis Rep.* 2014;16(10):431.
16. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist.* 2015;8:217-230.
17. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 2006;42 (Suppl 1):S25-34.
18. Cercenado E. [Enterococcus: phenotype and genotype resistance and epidemiology in Spain]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(Suppl 5):S59-65.
19. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis.* 2003;36(2):159-168.
20. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* 2004;38(7):994-1000.
21. Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med.* 2015;277(5):501-512.
22. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(5):337.e1-337.e21.
23. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10-52.
24. Horcajada JP, Torre-Cisneros J, Peña C, et al. Future alternatives for the treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: what is in the pipeline? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32 (Suppl 4):S56-60.
25. Perez F, El Chakhtoura NG, Papp-Wallace K, et al. Treatment Options for Infections Caused by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Can We Apply "Precision Medicine" to Antimicrobial Chemotherapy? *Expert Opin Pharmacother.* 2016 22. [Epub ahead of print]
26. Grossi PA, Tebini A, Dalla, et al. Novel multidrug resistant microorganisms in critically ill: a potential threat. *Minerva Anestesiol.* 2015;81(1):52-64.
27. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(1):74-84.
28. Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez, et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Rev Esp Quimioterap.* 2009; 22(3):151-172.
29. Pelat C, Kardaś-Stoma L, Birgand G, et al. Hand Hygiene, Cohorting, or Antibiotic Restriction to Control Outbreaks of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(3):272-280.
30. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picao RC, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(1):71-93.
31. Milne KE, Gould IM. Combination testing of multidrug-resistant cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa*: use of a new parameter, the susceptible breakpoint index. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(1):82-90.
32. Kwa AL, Loh C, Low JG, et al. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):754-757.
33. Feldman C, White H, O'Grady J, et al. An open, randomised, multi-centre study comparing the safety and efficacy of sitafloxacin and imipenem/cilastatin in the intravenous treatment of hospitalised patients with pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(3):177-188.
34. Takeda S, Nakai T, Wakai Y, et al. In vitro and in vivo activities of a new cephalosporin, FR264205, against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(3):826-830.
35. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, et al. Ceftobiprole activity against over 60,000 clinical bacterial pathogens isolated in Europe, Turkey, and Israel from 2005 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(7):3882-3888.
36. Mushtaq S, Warner M, Livermore DM. In vitro activity of ceftazidime+NXL104 against *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermenters. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(11):2376-2381.
37. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas MR: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(6):402-409.
38. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med.* 2008;358(12):1271-1281.
39. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, et al. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med.* 2003;31(10):2478-2482.
40. Rodríguez-Baño J, Pascual Á, Gálvez J, et al. Bacteriemias por *Acinetobacter baumannii*: características clínicas y pronósticas. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2003;21(05):242-247.
41. Kim YJ, Kim SI, Hong K-W, et al. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. *J Korean Med Sci.* 2012;27(5):471-475.
42. Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, et al. [In vitro activity of 18 antimicrobial agents against clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: multicenter national study GEIH-REIPI-Ab 2010]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(1):4-9.
43. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3284-3294.
44. Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of "old" polymyxins: what is new? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;74(3):213-223.
45. W S Yapa S, Li J, Patel K, et al. Pulmonary and systemic pharmacokinetics of inhaled and intravenous colistin methanesulfonate in cystic fibrosis patients: targeting advantage of inhalational administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2570-2579.
46. Karaikos I, Galani L, Baziaka F, et al. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(6):499-508.
47. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(1):128-131.
48. Housman ST, Hagihara M, Nicolau DP, et al. In vitro pharmacodynamics of human-simulated exposures of ampicillin/sulbactam, doripenem and tigecycline alone and in combination against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(10):2296-2304.
49. Shields RK, Clancy CJ, Gillis LM, Kwak EJ, Silveira FP, Massih RCA, et al. Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections among solid organ transplant recipients. *PLoS One.* 2012;7(12):e52349.

Tabla 1: Antibióticos activos frente a microorganismos grampositivos.

Antibiótico	Mecanismo de acción	Espectro antimicrobiano Microorganismos	Dosis y vía administración	Ajuste en Insuficiencia renal	Ajuste en Insuficiencia hepática	Efectos adversos
Vancomicina	Inhiben la síntesis de la pared bacteriana	grampositivos	1 gr/12 horas ev en 2-3 horas	Sí Se aconseja medir niveles plasmáticos	No	Nefrotoxicidad Síndrome del hombre rojo
Teicoplanina	Inhiben la síntesis de la pared bacteriana	grampositivos	3-12 mg/kg/día ev (primeras 3 dosis/12 horas) (También vía im)	Sí Se aconseja medir niveles plasmáticos	No	Nefrotoxicidad Síndrome del hombre rojo
Clindamicina	Inhibe la síntesis proteica por unión a subunidad 50S	grampositivos anaerobios	300-450 mg/ 8 horas via oral 600 mg/ 8 h ev	No	Sí	Diarrea, sabor metálico Diarrea por <i>Clostridium difficile</i> Náuseas, vómitos
Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	Inhiben enzimas secuenciales que intervienen síntesis de ácido fólico	grampositivos y gramnegativos	• Infecciones leves: 1 comprimido (160mg/800mg) /12h vo • Moderadas / graves:10-20 mg TMP/kg, en 3-4 dosis vo o ev	Sí	No	Hiperkaliemia en uso concomitante con inhibidores de la renina angiotensina
Daptomicina	Rápida despolarización de la membrana bacteriana	grampositivos	8-10 mg/kg cada 24 horas ev	Sí ACr <30 ml/min cada 48h	No	Elevación CPK (reversible) Neumonía eosinofílica (raro)
Tigeciclina	Inhibición de la síntesis de proteínas en la subunidad 30S ribosoma	grampositivos (SARM y ERV) gramnegativos (enterobacterias productoras de BLEE, <i>Acinetobacter baumannii</i> MR y KPC)	100 mg dosis de carga seguido de 50 mg cada 12 horas ev	No	No	Náuseas y vómitos
Linezolid	Inhibición de la síntesis de proteínas	grampositivos (SARM y ERV)	600 mg cada 12 horas ev ó oral	No	No	Náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mielosupresión (reversible), acidosis láctica, neuropatía periférica y óptica, inhibidor de la monoamino oxidasa
Ceftarolina fosamil	Inhibición de la síntesis de la pared celular (unión a las PBP)	grampositivos (SARM, SARV, neumococo resistente a penicilina) y gramnegativos (excepto <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp, enterobacterias BLEE o Amp C)	600 mg cada 12 horas	Sí ACr 30-50 ml/min 400mg/12 horas	No	Test Coombs positivo (nunca publicada anemia hemolítica), rash, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteración enzimas hepáticas, flebitis
Tedizolid*	Inhibición de la síntesis de proteínas	grampositivos (SARM y ERV)	200 mg cada 24 horas ev ó oral	No	No	Náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mielosupresión (reversible), neuropatía periférica y óptica

Antibiótico	Mecanismo de acción	Espectro antimicrobiano Microorganismos	Dosis y vía administración	Ajuste en Insuficiencia renal	Ajuste en Insuficiencia hepática	Efectos adversos
Oritavancina*	Inhibición de la síntesis de proteínas y ruptura de la integridad de la membrana celular	grampositivos (SARM y ERV)	1200 mg dosis única ev	No	No en Insuficiencia hepática leve o moderada	Náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, abscesos en piel y tejidos blandos de extremidades superiores e inferiores
Dalbavancina*	Inhibición de la síntesis de la pared celular	grampositivos (incluidos SARM y ERV)	1000 mg ev primer día seguido de 500mg a los 7-10 días después	Sí en ACr <30ml/min (750mg seguido 375mg una semana después)	I. hepática moderada severa no datos disponibles	Náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, alteración enzimas hepáticas (GGT), rash cutáneo

CPK: creatinfosfoquinasa; ACr: aclaramiento de creatinina; BLEE: betalactamasa de espectro extendido; MR: multirresistente; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; ERV: enterococo resistente a vancomicina; KPC: *Klebsiella pneumoniae* productor de carbapenemasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; PBP: proteínas fijadoras de Penicilina; SARV: *Staphylococcus aureus* resistente a Vancomicina; vo: vía oral; ev: endovenosa; im: intramuscular.

*Antimicrobianos aún no aprobados por las agencias reguladoras de medicamento.

Tabla 2. Pros y contras de los nuevos antimicrobianos para el tratamiento de SARM. Modificada de Bassetti M et al. Curr Opin Infect Dis. 2016.

Antibiótico	Pros	Contras
Daptomicina	<ul style="list-style-type: none"> Rápida actividad bactericida Actividad frente al biofilm Buena tolerabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> Sólo vía endovenosa Espectro limitado a grampositivos No activa en infecciones pulmonares
Tigeciclina	<ul style="list-style-type: none"> Amplio espectro 	<ul style="list-style-type: none"> Sólo vía endovenosa Bacteriostático
Linezolid	<ul style="list-style-type: none"> Administración endovenosa y oral con 100% de biodisponibilidad Permite dar el alta antes al paciente 	<ul style="list-style-type: none"> Bacteriostático Espectro limitado a grampositivos Interacciones con otros fármacos Efectos adversos, sobre todo en más de 4 semanas de tratamiento
Ceftarolina	<ul style="list-style-type: none"> Amplio espectro Buena tolerabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> Sólo vía endovenosa
Tedizolid	<ul style="list-style-type: none"> Administración oral Administración una vez al día Apenas interacciones con otros fármacos Apenas produce mielotoxicidad 	<ul style="list-style-type: none"> Bacteriostático Espectro limitado a grampositivos
Dalbavancina	<ul style="list-style-type: none"> Administración semanal Buena penetración en hueso y articulaciones Buena tolerabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> Espectro limitado a grampositivos Sólo vía endovenosa
Oritavancina	<ul style="list-style-type: none"> Una dosis única Buena tolerabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> Espectro limitado a grampositivos Sólo vía endovenosa

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.