



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Microorganismos multirresistentes a antibióticos:
mecanismos y alternativas al tratamiento convencional**

Multidrug resistant bacteria: mechanisms and
alternatives to conventional treatment

Autor: D. Yuri Néstor Mantilla Becerra

Director/es: D. Ignacio Arechaga Iturregui

Santander, Junio 2020

AGRADECIMIENTOS

A mi queridísima familia, que nada ni nadie nos separe.

A mis padres, por el enorme esfuerzo que han hecho para darme lo mejor y por crear una familia. Siempre seréis mis guías y mi luz.

A mi padre, por quererme tanto, por apoyarme, por alegrarse con cada paso que daba y, sobre todo, por llorar conmigo. Eres mejor de lo que crees.

A mi madre, por ser la mujer más fuerte que conozco, por demostrarme que el amor incondicional existe, por su bondad, por su humildad y por toda su dedicación. Eres un ejemplo en su máxima expresión.

A mi hermana, por enseñar en silencio, por su constante esfuerzo de superación personal y profesional, y por su increíble valentía. Te admiro en secreto.

A mi hermano, por ser mi mejor amigo y mi alma gemela. Porque le confiaría mi vida y por ser mi principal apoyo. Eres capaz de todo, aprovéchalo.

Á miña moza Denise, porque te quiero, porque a tu lado crezco cada día, porque eres mi fan número 1 y porque yo soy el tuyo, por tu integridad, por tu capacidad de ver alegría en los pequeños detalles y por toda tu ayuda. Eres un diamante que pretendo guardar en mi corazón.

Mis logros siempre serán vuestros.

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

ADVP: Adictos a droga por vía parenteral

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

ARNm: ARN mensajero

ARNr: ARN ribosómico

ARNt: ARN transferente

BGN: Bacilos gramnegativos

BLEE: β -lactamasas de espectro extendido

CDC: Center for Disease Control and Prevention

CMB: Concentración mínima bactericida

CMI: Concentración mínima inhibitoria

CoEsAnt: Comité Español del Antibiograma

EARS-Net: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EPA: Efecto postantibiótico

EPC: *Enterobacteriaceae* productora de carbapenemasas

ERV: *Enterococcus* resistentes a vancomicina

ESAC-Net: European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network

EUCAST: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

EURGEN-Net: European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network

GTP: Guanosín trifosfato

ITU: Infección del tracto urinario

LCP: Portador lipídico bactoprenol

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LPS: Lipopolisacáridos

MDR: Multidrug-resistant

NAC: Neumonía adquirida en comunidad

NAG: N-acetilglucosamina

NAM: N-acetilmuránico

OECD: Organization for Economic Cooperation and Development

OMS: Organización Mundial de la Salud

PABA: Ácido paraaminobenzoico

PDR: Panresistentes

PG: Peptidoglucanos

SARM-AG: SARM asociado al ganado

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SNC: Sistema nervioso central

TFG: Trabajo de Fin de Grado

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UDP: Uridín fosfato

UE: Unión Europea

VISA: *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina

VRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina

XDR: Multirresistentes extendidas

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	
2. 1. Problema de salud mundial.....	2
2. 2. Definición de antibiótico.....	2
2. 3. Resistencia bacteriana.....	4
2. 4. Biología celular y molecular.....	5
3. ANTIBIÓTICOS DE USO CLÍNICO	
3. 1. Aminoglucósidos.....	8
3. 1. 1. Mecanismo de acción.....	8
3. 1. 2. Mecanismos de resistencia.....	9
3. 2. β -lactámicos.....	10
3. 2. 1. Penicilinas.....	11
3. 2. 1. 1. Mecanismos de acción.....	11
3. 2. 2. Cefalosporinas.....	12
3. 2. 2. 1. Mecanismos de acción.....	12
3. 2. 3. Carbapenems.....	13
3. 2. 3. 1. Mecanismos de acción.....	13
3. 2. 4. Monobactámicos.....	13
3. 2. 4. 1. Mecanismos de acción.....	13
3. 2. 5. Mecanismos de resistencia a los β -lactámicos.....	14
3. 3. Quinolonas.....	15
3. 3. 1. Mecanismos de acción.....	15
3. 3. 2. Mecanismos de resistencia.....	15
3. 4. Glucopéptidos, lipopéptidos y glucolipopéptidos.....	16
3. 4. 1. Mecanismos de acción.....	16
3. 4. 2. Mecanismos de resistencia a los glucopéptidos.....	18
3. 4. 3. Mecanismos de resistencia a los lipopéptidos.....	18

3. 5. Macrólidos.....	18
3. 5. 1. Mecanismos de acción.....	19
3. 5. 2. Mecanismos de resistencias.....	20
3. 6. Rifamicinas.....	20
3. 6. 1. Mecanismos de acción.....	20
3. 6. 2. Mecanismos de resistencias.....	21
3. 7. Sulfonamidas.....	21
3. 7. 1. Mecanismos de acción.....	21
3. 7. 2. Mecanismos de resistencias.....	22
3. 8. Tetraciclinas.....	23
3. 8. 1. Mecanismos de acción.....	23
3. 8. 2. Mecanismos de resistencias.....	24
4. TÉCNICAS PARA DETERMINAR RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS.....	25
4. 1. Métodos fenotípicos.....	25
4. 2. Métodos bioquímicos.....	26
4. 3. Métodos moleculares.....	26
5. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES DE RELEVANCIA CLÍNICA....	27
5. 1. Resistencia antibiótica en Europa.....	27
5. 2. <i>Enterococcus spp</i>	27
5. 2. 1. Clínica.....	27
5. 2. 2. Epidemiología.....	27
5. 2. 3. Aproximación terapéutica.....	28
5. 3. <i>Staphylococcus aureus</i>	30
5. 3. 1. Clínica.....	30
5. 3. 2. Epidemiología.....	30
5. 3. 3. Aproximación terapéutica.....	31

5. 4. <i>Escherichia coli</i>	33
5. 4. 1. Clínica.....	33
5. 4. 2. Epidemiología.....	33
5. 5. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	34
5. 5. 1. Clínica.....	34
5. 5. 2. Epidemiología.....	34
5. 6. Aproximación terapéutica de <i>Enterobacteriaceae</i> multirresistentes.....	35
5. 7. <i>Acinetobacter spp.</i>	36
5. 7. 1. Clínica.....	36
5. 7. 2. Epidemiología.....	36
5. 7. 3. Aproximación terapéutica.....	37
5. 8. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	39
5. 8. 1. Clínica.....	39
5. 8. 2. Epidemiología.....	39
5. 8. 3. Aproximación terapéutica.....	40
6. CONCLUSIONES	42
7. BIBLIOGRAFÍA	43

1. RESUMEN

La modernidad de la civilización ha traído consigo un mayor uso inadecuado de los antibióticos, que no ha hecho más que acelerar una evolución natural e inherente de los microorganismos hacia la supervivencia.

La realidad del constante fenómeno 'nuevo antibiótico-nueva resistencia' junto a la escasez de nuevos antibióticos, es una carrera que la humanidad va perdiendo, y que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ya ha reconocido públicamente como una de las 13 amenazas que atentan contra la sanidad del planeta. La resistencia antibiótica podría trasladar a la humanidad a una época anterior a los antibióticos, donde procedimientos que hoy en día se realizan de rutina o patologías que en la actualidad prácticamente se consideran banales, volverían a ser potencialmente mortales.

El siguiente TFG tiene como objeto informar al lector no solo de los diferentes mecanismos de acción y resistencia de los antibióticos, sino también de proporcionar una actualización sobre la clínica, epidemiología y aproximación terapéutica de seis de los patógenos nosocomiales multirresistentes más frecuentes (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*) con la esperanza de concienciar sobre el escaso margen de maniobra frente a los microorganismos multirresistentes, y de proporcionar alternativas que prolonguen la vida útil de los antibióticos actuales.

Palabras clave: Antibiótico; resistencia antibiótica; antibiograma; guías de tratamiento

1. ABSTRACT

The modernity of civilization has brought with it an increased inappropriate use of antibiotics, which has only accelerated a natural and inherent evolution of microorganisms towards survival.

The reality of the constant 'new antibiotic-new resistance' phenomenon along with the shortage of new antibiotics, is a race that humanity is losing, and that the World Health Organization (WHO) has already publicly recognized as one of the 13 threats to the health of the planet. Antibiotic resistance could take humanity back to an era before antibiotics, where procedures that are now routinely performed or pathologies that are now practically considered banal would become life-threatening again.

The following Final Degree Project aims to inform the reader not only of the different mechanisms of action and resistance of antibiotics, but also to provide and update on the clinical, epidemiologists and therapeutuc approach of six of the most common multidrug resistant nosocomial pathogens (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*) in the hope of raising awareness of the limited scope for action against multidrug resistant microorganisms, and to provide alternatives that prolong the life of current antibiotics.

Keywords: Antibiotic; antibiotic resistance; antibiogram; treatment guidelines

2. INTRODUCCIÓN

2. 1. PROBLEMA DE SALUD MUNDIAL

La resistencia a los antibióticos es la capacidad natural o adquirida de una bacteria para evitar la acción de uno o más antimicrobianos. Las consecuencias pueden ser graves, y el comienzo precoz de un tratamiento correcto es la intervención más importante para mejorar el pronóstico. En la actualidad, la resistencia antimicrobiana es una de las mayores amenazas para la salud pública, tanto a nivel mundial como a nivel europeo. Las últimas estimaciones de la European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) muestran que más de 670000 infecciones en la Unión Europea (UE) son debidas a bacterias resistentes, y que aproximadamente 33000 personas mueren como consecuencia directa de estos tipos de infección [Cassini A, *et al.*, 2019]. Los costes sanitarios en los países de la UE son de aproximadamente 1100 millones de euros según la Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) and European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

Las bacterias pueden tener una resistencia natural o intrínseca, bien por carecer de la diana de acción del antibiótico, o bien por la presencia de genes que codifican mecanismos de resistencia. Además, gracias a su enorme capacidad de adaptación, las bacterias pueden sufrir mutaciones cromosómicas o incorporar genes de resistencias de otras bacterias, dando lugar a la llamada resistencia adquirida. Si bien la resistencia adquirida por mutación cromosómica puede ir seguida de una selección darwiniana (por presión antibiótica) de las mutantes resistentes, la realmente importante es la protagonizada por la transferencia horizontal de elementos genéticos móviles (como son los plásmidos, transposones o integrones) entre bacterias. Por consiguiente, es necesario no solo un uso prudente de los antibióticos en el área médica sino en toda área que implique el uso de ellos (como el sector agropecuario, el sector veterinario y las aguas residuales de instituciones farmacéuticas, entre otras) y es necesario mejorar la práctica de medidas de prevención y control de este tipo de infecciones.

El problema de la resistencia antibiótica exige esfuerzos concertados a nivel nacional, así como una estrecha cooperación internacional. En una encuesta reciente, la mayoría de los países de la UE reconocieron haber iniciado planes de acción nacional para los microorganismos multiresistentes. Sin embargo, solo unos países publicaron objetivos en 2017 [D'Atri F. *et al.*, 2019], y solo una minoría demostró fuentes de financiación específicas para aplicar dichos planes.

2. 2. DEFINICIÓN DE ANTIBIÓTICO

Antibiótico significa etimológicamente 'relativo contra la vida' del prefijo *anti-* (opuesto), de la raíz *-bio-* (vida) y del sufijo *-tico* (relativo a).

Este significado ya se utilizaba en el siglo XIX para referirse a aquellos lugares con condiciones que se oponían al desarrollo de la vida, pero no fue hasta 1941 (trece años después del descubrimiento de la penicilina) que el microbiólogo Abraham Waksman Selman acuñó el significado farmacológico vigente: sustancia química producida por una bacteria que tiene la capacidad de inhibir el crecimiento e incluso destruir otras bacterias. Actualmente, estas sustancias también pueden obtenerse de manera sintética.

En general los antibióticos pueden dividirse en:

- **Bactericidas:** Son antibióticos que destruyen la bacteria actuando a nivel de los ácidos nucleicos (quinolonas, metronidazol y rifampicina) y de la envoltura celular (daptomicina, glucopéptidos y β -lactámicos), excepto los aminoglucósidos que a pesar de actuar sobre la síntesis de proteínas tienen efecto bactericida. Estos antibióticos solo actúan cuando la bacteria se encuentra en fase de multiplicación. En general, son antibióticos hidrosolubles que atraviesan mal las membranas plasmáticas; en consecuencia, su vía de administración fundamental va a ser intravenosa y su eliminación será renal, así que precisarán ajuste en insuficiencia renal y producirán nefrotoxicidad.
- **Bacteriostáticos:** Son antibióticos que impiden el crecimiento y la multiplicación de las bacterias antagonizando la síntesis de ácido fólico (cotrimoxazol) y la síntesis de proteínas (tetraciclinas, macrólidos, linezolid, clindamicina y cloranfenicol). Al actuar a nivel intracelular necesitan atravesar la envoltura celular; por lo tanto, tendrán propiedades liposolubles (a excepción de los aminoglucósidos), así que serán antibióticos con buena biodisponibilidad por vía oral (atraviesan bien las membranas). Su metabolismo, al ser liposolubles, será en general hepático.

Ambas características pueden verse reflejadas en dos parámetros microbiológicos: la concentración mínima inhibitoria (CMI) y la concentración mínima bactericida (CMB). La CMI corresponde a la concentración más baja de un antibiótico capaz de inhibir el crecimiento de un microorganismo en condiciones estandarizadas, y la CMB es la mínima cantidad de antibiótico capaz de destruir el 99,9% de una muestra inoculada en condiciones estandarizadas. En los antibióticos con actividad bactericida la relación entre la CMI y la CMB es similar, mientras que en los antibióticos bacteriostáticos la CMB es significativamente mayor que la CMI (es decir, es necesaria una dosis mucho mayor para matar al microorganismo que para simplemente inhibirlo). En general esta relación se cumple, pero existen tres fenómenos en los que esto no ocurre:

- **Fenómeno de tolerancia:** Es la incapacidad de matar de un antibiótico bactericida en un determinado aislamiento o especie. Se define cuando la CMB es 32 veces mayor que la CMI. En ocasiones, este fenómeno conlleva al fracaso terapéutico.
- **Fenómeno paradójico:** Es la presencia de un mayor número de bacterias supervivientes a concentraciones superiores de la CMB. No tiene transcendencia clínica.
- **Fenómeno de persistencia:** Es la resistencia de una pequeña población bacteriana (0,1%) a la acción bactericida. Aparece sobre todo en los β -lactámicos. Posible transcendencia con respecto a la resistencia por transferencia horizontal de genes.

Otra característica de los antibióticos es que su actividad puede ser concentración-dependiente o tiempo-dependiente. La actividad concentración-dependiente quiere decir que su efectividad depende del número de veces que el valor de C_{max} (la mayor concentración que se alcanza en el lugar de infección) supera la CMI, suele ir asociado a un efecto postantibiótico (EPA) prolongado. El EPA es el tiempo que persiste la actividad inhibitoria del antibiótico después de que la concentración sérica ha caído por debajo de la CMI. La actividad tiempo-dependiente significa que su efectividad depende del tiempo durante el cual el antibiótico se encuentra a concentraciones mayores del CMI ($t > CMI$), suele asociarse a un EPA corto.

La asociación de dos antibióticos puede dar lugar a cuatro situaciones:

1. **Sinergia**: La acción combinada de los antibióticos es mayor que la suma de ambas cuando se administran por separado.
2. **Antagonismo**: La acción combinada es inferior a la del producto más eficaz cuando se emplea solo.
3. **Adición**: La acción combinada es igual a la suma de las acciones independientes.
4. **Indiferencia**: La acción combinada no es más potente que la del producto más eficaz cuando se emplea solo. Este resultado es el más frecuente con diferencia.

En base al mecanismo de acción de los diferentes antibióticos, se puede anticipar una asociación antagónica entre aquellos antibióticos que actúan en la fase de multiplicación bacteriana (bactericidas) y los antibióticos bacteriostáticos. Entre antibióticos bactericidas puede ser indiferenciada o sinérgica, y entre antibióticos bacteriostáticos puede ser aditiva o indiferenciada. Además, no hay que olvidar la posible inactivación de los antibióticos si se mezclan en un mismo líquido de infusión con otros antibióticos o fármacos; por lo tanto y como norma general, hay que administrarlos por separado. Esta inactivación puede ocurrir *in vivo* cuando dos antibióticos se encuentran juntos en el mismo plasma durante un tiempo prolongado; éste es el caso de los aminoglucósidos y las penicilinas en pacientes con insuficiencia renal.

2. 3. RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Las bacterias pueden presentar resistencia natural o adquirida a los antibióticos. La resistencia natural engloba a aquellos grupos bacterianos que no son destruidos o inhibidos por los antibióticos debido a la ausencia del sitio de acción del antibiótico [Tabla 1], o a la presencia de genes que codifican mecanismos de resistencia. Por otro lado, la resistencia adquirida es debida a la modificación de la carga genética de la bacteria, y puede aparecer por mutación cromosómica o por mecanismos de transferencia genética. La primera puede ir seguida de la selección antibiótica de las mutantes resistentes, pero la realmente importante es la resistencia transmisible, estando mediada por material genético transferible, que puede pasar de una bacteria a otra. Una cepa bacteriana puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o más antibióticos llegando incluso a aislarse bacterias multirresistentes (multidrug-resistant, MDR), multirresistentes extendidas (extensively drug-resistant, XDR) y panresistentes (pandrug-resistant, PDR)

A consecuencia de la variedad en las definiciones de MDR, XDR y PDR en la literatura médica, y por iniciativa conjunta del ECDC y del Centre for Disease Control and Prevention (CDC), se creó por primera vez en 2010 una terminología internacionalmente aceptada para describir los términos; a fin de que los datos de vigilancia epidemiológica pudiesen ser recopilados y comparados de manera fiable entre los centros sanitarios y los países [Magiorakos AP *et al.*,2012]. La MDR se definió como la resistencia a uno o más antibióticos de tres o más familias antimicrobianas consideradas útiles en el tratamiento habitual. En este grupo también se incluyó la *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) pues la sola comprobación de resistencia a meticilina revela resistencia a otras familias; la XDR es la resistencia al menos a un antibiótico de todas las familias salvo a una o dos familias antibióticas; y la PDR es la resistencia a todos los antibióticos de todas las familias antimicrobianas disponibles.

Microorganismo	Antimicrobiano	Mecanismo
Bacterias Grampositivas	Polimixinas	Diana (lipopolisacárido) ausente
<i>Enterococcus</i> spp.	Cefalosporinas	PBPs de baja afinidad
Bacterias Gramnegativas	Glucopéptidos	Baja acumulación intracelular
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ,	Diversos β -lactámicos	$\beta\beta$ -lactamasa cromosómica de clase C
<i>Klbesiella</i> spp., <i>Cltrobacter koseri</i> ,	Aminopenicilinas	β -lactamasa cromosómica de clase A
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Carbapenémicos	Carbapenemasa cromosómica de clase B
Anaerobios	Aminoglucósidos	Transporte inadecuado

Tabla 1. Ejemplos de resistencia natural a los antimicrobianos. [Martínez Martínez L. 2016]

2. 4. BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR

Para facilitar la comprensión de los mecanismos de acción y resistencia de los antibióticos, es necesario conocer tres aspectos biológicos de los microorganismos, como son: la envoltura celular, la biosíntesis de peptidogucanos (PG) y la síntesis proteica.

Envoltura celular

La envoltura celular de las bacterias [Figura 1] está compuesta por una membrana plasmática y una pared celular. La membrana plasmática es una bicapa lipídica común en todas las bacterias, mientras que la pared celular es la estructura responsable de la forma de las bacterias y de su capacidad para resistir la lisis osmótica.

La pared celular es una capa compuesta principalmente de PG presente en todas las bacterias, excepto en las pertenecientes al género *Mycoplasma*. Es una cubierta rígida, exclusiva de las bacterias, que da forma y consistencia a la célula, y que la protege de medios hipotónicos. Su pérdida o su formación defectuosa da lugar a las denominadas "formas L", variantes osmóticamente inestables que no sobreviven a medios hipotónicos.

Existen diferencias notables entre la estructura de la pared bacteriana en organismos grampositivos y gramnegativos.

En las bacterias gramnegativas, la pared celular está compuesta por una membrana externa unida por lipoproteínas a una fina capa de peptidoglucano. La membrana externa es una bicapa lipídica que contiene diversas proteínas, como son los lipopolisacáridos (LPS) y las purinas. Estas últimas forman conductos de purina que permiten el paso de ciertas sustancias. La membrana externa funciona como una barrera impenetrable para algunos antibióticos. Sin embargo, ciertos antibióticos hidrófilos pequeños son capaces de difundir a través de los conductos de purina. El número y el tamaño de los poros en la membrana externa varían entre las diferentes bacterias gramnegativas, lo que proporciona un mayor o menor acceso de los antibióticos al sitio de acción. Entre la membrana externa y la membrana plasmática se encuentra un espacio virtual llamado espacio periplasmático. En el espacio periplasmático se encuentra una fina capa de peptidoglucano unida por lipoproteínas a la capa interna de la membrana externa.

En las bacterias grampositivas la pared celular está compuesta por una capa gruesa y compacta de PG con ácidos teicoicos. En las grampositivas no existe membrana externa.

Al encontrarse el PG en la capa más externa de la células, los β -lactámicos pueden penetrar fácilmente a la capa externa de la membrana plasmática y llegar a las PBP (sitio de acción).

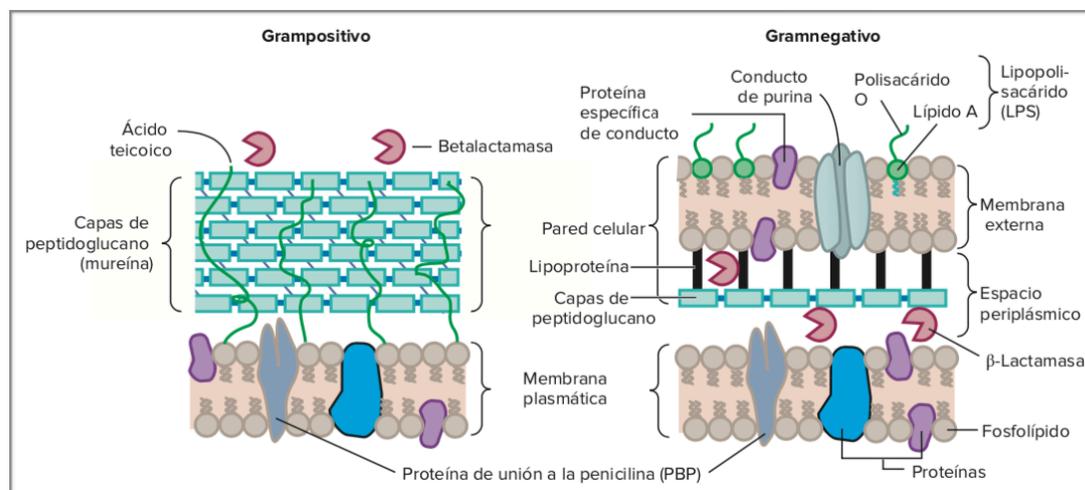


Figura 1. Estructura y composición de envolturas celulares de grampositivos y gramnegativos [Brunton L. *et al.*, 2019]

Biosíntesis de PG

El peptidoglucano está compuesto por polímeros lineales de dos aminoazúcares alternantes, N-acetilglucosamina (NAG) y N-acetilmurámico (NAM), entrecruzados por cadenas peptídicas. La biosíntesis del peptidoglucano consta de 4 fases que tienen lugar intra- y extracelularmente [Figura 2]:

- **Fase 1:** Los aminoazúcares NAG y NAM se activan en el citoplasma mediante su unión a uridín fosfato (UDP) y a cinco aminoácidos (Alanina, Glutamato, Lisina y D-alanil-D-alanina).
- **Fase 2:** El UDP-NAM-pentapéptido se une activamente (pérdida de UDP) a la capa interna de la membrana plasmática mediante el portador lipídico bactoprenol (LCP). A este complejo NAM-pentapéptido-LCP, se une también activamente (pérdida de UDP) el NAG-pentapéptido. Esta fase tiene lugar en el citoplasma y da como resultado: el LCP-NAM-NAG.
- **Fase 3:** En esta fase se produce el flip-flop del complejo LCP-NAM-NAG gracias al LCP. De modo que queda expuesto al medio exterior de la bacteria, unido a la capa externa de la membrana plasmática. Una vez aquí, se une a otro complejo LCP-NAM-NAG mediante una reacción de **transglucosidación**, que libera uno de los LCP. La repetición consecutiva de este proceso tiene como resultado la formación de polímeros largos de NAG-NAM unidos a la lámina externa mediante LCPs.
- **Fase 4:** En esta última fase se entrecruzan los polímeros lineales mediante enlaces peptídicos por una reacción de **transpeptidación**.

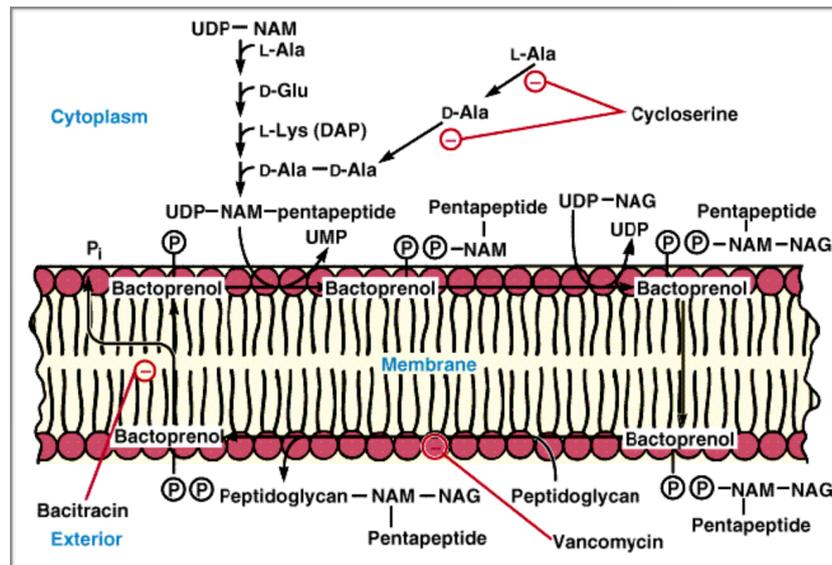


Figura 2. Síntesis de peptidoglicano. [Prescott L. et al., 1999]

Síntesis proteica

La síntesis proteica bacteriana ocurre en el citoplasma y tiene lugar en dos pasos:

1. **Transcripción:** La transcripción consiste en la formación de un ARN mensajero (ARNm) tomando como molde un segmento del ADN. Esta reacción se lleva a cabo gracias a la enzima ARN polimerasa.
2. **Traducción:** La traducción consiste en la síntesis de la proteína codificada en el ARN mensajero. Este proceso requiere de: ribosomas 70S compuestos por las subunidades ribosomales 50S y 30S; ARN transferente (ARNt); guanósín trifosfato (GTP) y de varios factores proteicos. Consta de tres fases: iniciación, elongación y terminación. En la **iniciación**, la secuencia ARN ribosómico (ARNr) 16S de la subunidad 30S junto con los factores de iniciación IF1 e IF3, se une a una región rica en purinas del ARNm llamada Shine-Dalgarno. Este alineamiento asegura que el codón de inicio AUG se encuentra en la posición correcta dentro del ribosoma. Otro factor de iniciación (IF2) lleva al ARNt iniciador cargado con el aminoácido de inicio N-Formilmetionina al codón AUG. La subunidad 50S se une al complejo, liberando los factores de iniciación. Este ribosoma 70S tiene tres sitios: el **sitio A** sirve de entrada a nuevos ARNt cargados con aminoácidos llamados aminoacil-ARNt, el **sitio P** está ocupado por el peptidil-ARNt (el ARNt transferente que lleva la cadena peptídica creciente) y el **sitio E** es la salida de los ARNt después de haber dejado el aminoácido. En la **elongación** un nuevo ARNt cargado, complementario al sitio A del ribosoma 70S, crea un enlace peptídico con el aminoácido ubicado en el sitio P. Conforme se forma el enlace peptídico, el ARNt del sitio P libera los aminoácidos al ARNt del sitio A, quedándose así vacío. Al mismo tiempo el ribosoma 70S se mueve un triplete hacia adelante del ARNm, quedando el ARNt vacío en el sitio E y el peptidil ARNt en el sitio P; este proceso se llama translocación. El sitio A se encuentra ahora listo y preparado para recibir un nuevo ARNt. El ciclo se repite para cada codón del ARNm. La **terminación** ocurre cuando en el sitio A se coloca alguno de los tres codones de parada, que son solo reconocidos por los factores de terminación. Estos factores catalizan la escisión del enlace que une el ARNt al polipéptido y la disociación del ribosoma 70S en sus subunidades 50S y 30S.

3. ANTIBIÓTICOS DE USO CLÍNICO

3. 1. AMINOGLUCÓSIDOS

Administración parenteral	Administración tópica u oral
Amikacina Estreptomina Gentamicina Tobramicina Plazomicina	Neomicina Paromomicina

Tabla 2. Clasificación de aminoglucósidos. [Mensa J, et al., 2019]

3. 1. 1. Mecanismo de acción

Los aminoglucósidos adquieren carga positiva a pH de 7,4. Este carácter catiónico permite su unión a los grupos fosfato (aniónicos) presentes en la porción externa de los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas; desplazando a los cationes divalentes (Ca^{2+} y Mg^{2+}) que ocupaban este lugar. La pared bacteriana se desestabiliza y permite el paso del aminoglucósido al espacio periplasmático a través de los conductos de purina. A continuación, el transporte de los aminoglucósidos a través de la membrana citoplasmática depende del gradiente eléctrico transmembrana que genera la cadena de transporte de electrones que, a su vez, requiere de oxígeno.

Esta primera fase puede ser bloqueada o inhibida por medios con pH inferiores a 7,4; concentraciones elevadas de Ca^{2+} y Mg^{2+} o condiciones anaeróbicas. Por consiguiente, la actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos disminuye mucho cuando algunas de estas condiciones se cumplen, como por ejemplo: frente a microorganismos anaerobios o bacterias facultativas en condiciones anaerobias; en orinas ácidas; en secreciones pulmonares o en abscesos. Por otro lado, en presencia de pus o moco, parte del aminoglucósido se inactiva al unirse a componentes aniónicos de restos celulares (ADN, fosfolípidos) o a glucopéptidos ácidos presentes en la mucina.

La segunda fase comienza en el interior de la bacteria. Una vez dentro, los aminoglucósidos se unen a la secuencia ribosomal 16S de la subunidad ribosómica 30S, lo que origina un cambio en la estructura tridimensional del ribosoma, que causa tres efectos sobre la síntesis de proteínas [Figura 3]:

- A. Bloqueo del inicio de la síntesis proteica, lo que conduce a la acumulación de complejos de iniciación anormales.
- B. Lectura errónea del ARNm, que lleva a la terminación prematura de la traducción.
- C. Incorporación de aminoácidos incorrectos, que da lugar a proteínas anómalas o no funcionales.

El mecanismo por el que este efecto resulta rápidamente bactericida es desconocido, puesto que otros antibióticos que también bloquean las actividades del ribosoma, tienen actividad bacteriostática; una hipótesis es que se deba a la desestabilización de la pared bacteriana por la acumulación de proteínas anómalas [Busse *et al.*, 1992]

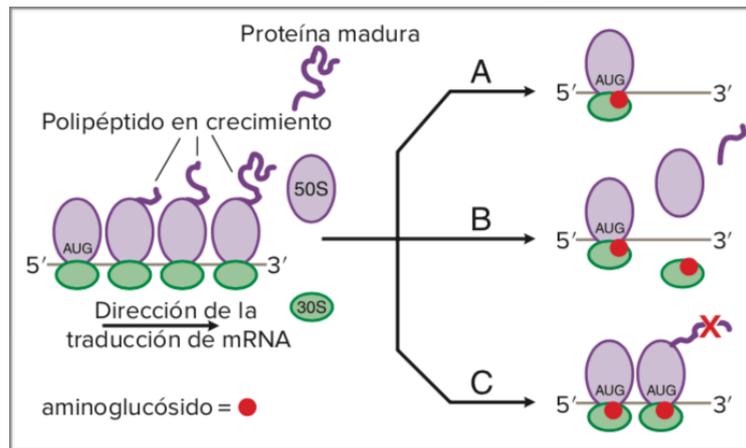


Figura 3. Efectos de los aminoglucósidos en la síntesis de proteínas. [Brunton L. *et al.*, 2019]

Los aminoglucósidos tienen actividad bactericida concentración-dependiente con efecto postantibiótico prolongado, que puede alcanzar las 7 horas. Además, las bacterias que sobreviven al efecto de los aminoglucósidos son transitoriamente resistentes a una segunda dosis de éste, esto se conoce como resistencia adaptativa y dura en torno a 5 horas. La actividad bactericida, el EPA y la resistencia adaptativa dependen de la concentración y del pH (a mayor pH alcalino, mejor)

Su espectro de actividad abarca principalmente a bacterias gramnegativas aerobias, pues su mecanismo de acción comienza con la unión a los LPS y porque su transporte a través de la membrana citoplasmática depende de la cadena de transporte de electrones que, a su vez, requiere de oxígeno.

Muestran sinergia con antibióticos que bloquean la síntesis de la pared bacteriana como son los β -lactámicos, los glucopéptidos y la fosfomicina. Sin embargo, si los aminoglucósidos y los β -lactámicos se mezclan en la misma solución, estos pueden inactivarse mutuamente; hecho que carece de importancia clínica, salvo en situaciones en las que el tiempo de contacto entre ambos antibióticos es muy prolongado como ocurre en los pacientes con insuficiencia renal. Las consecuencias de la inactivación suelen ser más significativas para el aminoglucósido puesto que su concentración sérica suele ser menor.

En cambio, la asociación con cloranfenicol, macrólidos, clindamicina o tetraciclinas puede ser antagónica. A pesar de ello, su asociación no tiene transcendencia clínica porque suelen actuar sobre microorganismo diferentes.

Algunos antibióticos pueden disminuir la nefrotoxicidad del aminoglucósido, como por ejemplo: la ticarcilina, la fosfomicina y la daptomicina.

3. 1. 2. Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia adquirida a los aminoglucósidos incluyen:

- **Enzimas que modifican la estructura del aminoglucósido:** Es el mecanismo de resistencia más frecuente y el que confiere un mayor grado de resistencia. Los genes que codifican estas enzimas se adquieren principalmente por conjugación y transferencia de plásmidos de resistencia; sin embargo, existen algunas bacterias como el *E. faecium*, que poseen enzimas inactivadoras de manera cromosómica. Estas enzimas son acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferasas, que introducen cambios en la estructura del antibiótico (acetilan grupos amino y adenilan o fosforilan

3. ANTIBIÓTICOS DE USO CLÍNICO

grupos hidroxilo específicos) suficientes para evitar su unión al ribosoma. La capacidad de estas enzimas para introducir cambios en la estructura varía según el aminoglucósido. La gentamicina y tobramicina, por ejemplo, tienen prácticamente el mismo perfil de enzimas inactivantes; y la amikacina, por otro lado, suele mantenerse sensible en cepas resistentes a varios aminoglucósidos.

- Disminución de la concentración intracelular del aminoglucósido: Este efecto origina una resistencia cruzada para todos los aminoglucósidos y se puede conseguir por reducción de la permeabilidad o por bombas de expulsión activa. La reducción de la permeabilidad se debe a mutaciones cromosómicas que alteran la cadena de transporte de electrones generando un potencial transmembrana bajo. Estas bacterias mutantes son incapaces de generar el gradiente eléctrico transmembrana requerido para el transporte de aminoglucósidos al interior de la célula. La resistencia intrínseca de las bacterias anaerobias también se debe a su incapacidad para establecer este gradiente. En la reducción de la permeabilidad por mutación cromosómica, la CMI del aminoglucósido puede llegar a ser hasta ocho veces superior a la de la bacteria progenitora. Para prevenir la selección de estas mutantes durante el tratamiento, la concentración del antibiótico en el foco de infección debe ser al menos 10 veces superior a la CMI de la bacteria original, de lo contrario, las mutantes persisten y al retirar el tratamiento la infección recidiva. Las bombas de expulsión activa son proteínas de membrana que pueden aparecer por mutación cromosómica o por adquisición de material genético transferible. Estas bombas se encargan de expulsar al exterior el aminoglucósido que se encuentra en el espacio periplasmático, evitando que llegue a su sitio de acción.
- Mutación de proteínas del ribosoma 70S: Este mecanismo de resistencia solo es trascendente como mecanismo de resistencia del género *mycobacterium* a estreptomycin y amikacina, pues el resto de aminoglucósidos tiene varios puntos de unión al ribosoma y la mutación de una sola proteína no suele afectar a su afinidad.
- Metilación del ARNr 16S: Se lleva a cabo mediante una metilasa codificada por un gen plasmídico.

3. 2. β -LACTÁMICOS

β -lactámicos (Anillo β -lactámico +/- Anillo secundario)		
Penicilinas	Anillo β -lactámico + Anillo tiazolidínico	
Cefalosporinas	Anillo β -lactámico + Anillo dihidrotiacínico	
Carbapenems	Anillo β -lactámico + Anillo pirrolínico	
Monobactámicos	Anillo β -lactámico + Ninguno	

Tabla 3. Clasificación de β -lactámicos. [Mensa J, et al., 2019]

3. 2. 1. PENICILINAS

Grupo	Actividad predominante	Agente
I. Penicilinas naturales	Cocos grampositivos	Penicilina G PenicilinaV
II. Penicilinas resistentes a la penicilinasasa	<i>Staphylococcus aureus</i> productor de penicilinasas	Meticilina Oxacilina Cloxacilina
III. Aminopenicilinas	Cocos grampositivos y algunos microorganismos gramnegativos adquiridos en la comunidad	Ampicilina Amoxicilina
IV. Carboxipenicilinas	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y algunos microorganismos gramnegativos adquiridos en el hospital	Carbenicilina Ticarcilina
V. Ureidopenicilinas	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y algunos microorganismos gramnegativos adquiridos en el hospital	Piperacilina-Tazobactam

Tabla 4. Clasificación de penicilinas. [Mensa J, et al., 2019]

3. 2. 1. 1. Mecanismo de acción

Las penicilinas se unen y bloquean irreversiblemente a las enzimas *Penicilin-Binding-Protein* (PBP) con actividad transpeptidasa, lo que impide la formación de enlaces cruzados entre los polímeros lineales de NAG-NAM en la fase 4 de la biosíntesis de PG [Figura 4]. La bacteria muere por efecto osmótico debido a la incorrecta formación de estos enlaces encargados de dar rigidez y fuerza a la pared bacteriana, y por la activación de las autolisinas bacterianas. Se cree que la incorrecta formación de los enlaces cruzados tiene efecto bacteriostático, mientras que la activación de las autolisinas por la acumulación de precursores de PG tiene efecto bactericida; esto explicaría el fenómeno de tolerancia a β -lactámicos en las bacterias carentes de autolisinas (por ej., la tolerancia de los *enterococcus* a las penicilinas).

Las penicilinas tienen actividad bactericida tiempo-dependiente y su máximo efecto se alcanza cuando los niveles de penicilina superan la CMI en torno al 50-60% del intervalo entre dosis. Al ser tiempo-dependiente, tienen un efecto postantibiótico corto, cerca de 2h en grampositivos y prácticamente inexistente en gramnegativos.

Como se comentó anteriormente, la asociación con un aminoglucósido es especialmente sinérgica y su mezcla en una misma solución puede causar inactivación mutua. Por el contrario, su asociación con tetraciclinas resulta especialmente antagónica.

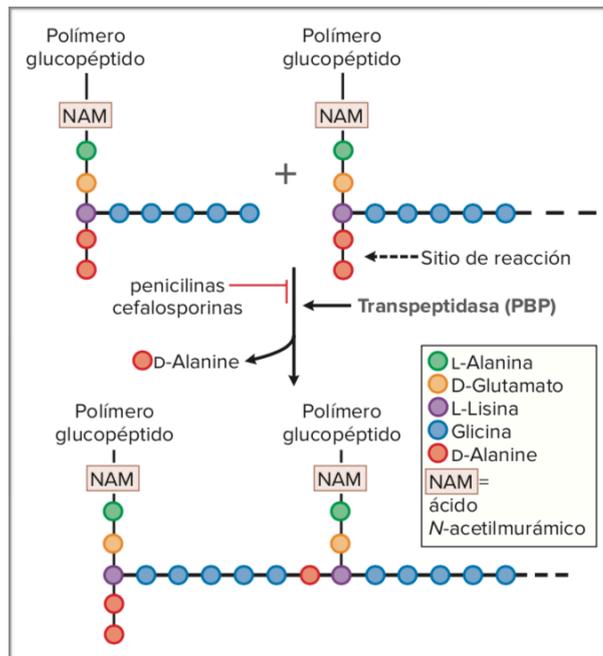


Figura 4. Acción de los β-lactámicos. [Brunton L. et al., 2019]

3. 2. 2. CEFALOSPORINAS

Generación	Actividad predominante	Agente
1ª Generación	Cocos grampositivos sensibles a meticilina	Cefazolina Cefalexina Cefadroxilo
2ª Generación	Bacterias gramnegativas (sobre todo frente a <i>enterobacteriaceae</i> y <i>bacteroides fragilis</i>)	Cefaclor Cefuroxima Cefoxitina ¹ Cefminox ¹
3ª Generación	Bacterias gramnegativas (sobre todo frente a <i>enterobacterias</i>)	Cefditoreno Cefixima Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima ²
4ª Generación	Bacterias gramnegativas (sobre todo frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Cefepima Cefiderocol Ceftazidima-avibactam Ceftolozano-tazobactam
5ª Generación	Cocos grampositivos (en especial el <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina)	Ceftarolina Ceftobiprole

Comentarios: ¹Cefamicinas. ²Actividad frente *P. Aeruginosa*

Tabla 5. Clasificación de cefalosporinas. [Mensa J, et al., 2019]

3. 2. 2. 1. Mecanismo de acción

Comparten el mismo mecanismo de acción que las penicilinas, pero a diferencia de ellas, su anillo β-lactámico está unido a un anillo dihidrotiazínico (núcleo cefem). El núcleo

cefem les otorga entre otras ventajas: resistencia íntinseca a penicilinasas, un mayor abanico de nuevas cefalosporinas y la posibilidad de atravesar con mayor facilidad la membrana externa de las bacterias gramnegativas.

La actividad bactericida es tiempo-dependiente y se alcanza su máximo efecto cuando los niveles de cefalosporinas superan la la CMI en torno al 60-70% del intervalo entre dosis.

Como ocurre con otros β -lactámicos, la asociación con aminoglucósidos es especialmente sinérgica, pero pueden inactivarse mutuamente si el tiempo de contacto entre ambos antibióticos es muy prolongado. La asociación con otros β -lactámicos puede resultar antagónica.

3. 2. 3. CARBAPENEMS

Sin actividad frente a P. aeruginosa	Activos frente a P aeruginosa
Ertapenem	Imipenem Meropenem

Tabla 6. Clasificación de carbapenems. [Mensa J, et al., 2019]

3. 2. 3. 1. Mecanismo de acción

Comparten el mismo mecanismo de acción que las penicilinas, pero bloquean preferentemente las PBP2, seguido de las 1a y 1b, y en menor medida a las PBP3.

Gracias a su estructura, son estables frente a β -lactamasas (salvo las β -lactamasas de tipo carbapenemasa) y son capaces de acceder a las PBP de las bacterias gramnegativas a través de las porinas de la membrana externa. Además, muestran mejor actividad frente a bacterias gramnegativas debido a su elevada afinidad por PBPs predominantes en gramnegativos.

La actividad bactericida es tiempo-dependiente y su máxima eficacia se obtiene cuando la concentración del antibiótico libre es superior a la CMI durante el 40% del intervalo entre dos dosis consecutivas. La asociación con aminoglucósidos es sinérgica.

3. 2. 4. MONOBACTÁMICOS

Monobactámicos	Actividad predominante
Aztreonam	Bacterias gramnegativas aeróbicas

Tabla 7. Clasificación de monobactámicos. [Mensa J, et al., 2019]

3. 2. 4. 1. Mecanismo de acción

El aztreonam es el único monobactámico comercializado. A diferencia del resto de β -lactámicos, los monobactámicos son monocíclicos: tienen únicamente el anillo β -lactámico. Esta diferencia estructural le permite atravesar con facilidad la membrana externa de las bacterias gramnegativas en presencia de oxígeno. Una vez en el espacio periplasmático, se unen con gran afinidad a las PBP3, bloqueando la fase 4 de la biosíntesis de la pared celular.

Al igual que otros β -lactámicos, su actividad bactericida es tiempo-dependiente, pero a diferencia de ellos, su espectro de actividad se limita solo a las bacterias gramnegativas aeróbicas. El aztreonam es susceptible a la mayoría de β -lactamasas, pero característicamente es resistente a las carbapenemasas de tipo metalo- β -lactamasas. La asociación con aminoglucósidos es sinérgica, mientras que su combinación con otros β -lactámicos (en especial con cefoxitina e imipenem) puede resultar antagónica.

3. 2. 5. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS β -LACTÁMICOS

La resistencia adquirida a un antibiótico β -lactámico puede deberse a:

- Modificaciones de las PBP: Puesto que los β -lactámicos inhiben muchas PBP diferentes en una sola bacteria, es necesaria la modificación de varias PBP para que el organismo sea resistente. Las PBP modificadas con afinidad disminuida por los β -lactámicos se adquieren fundamentalmente por recombinación homóloga entre los genes PBP de diferentes especies bacterianas. Una excepción es el SARM, que adquiere a través de un transposón el gen *mecA* que codifica una PBP de alto peso molecular llamada PBP2a con muy baja afinidad para la meticilina. Los *enterococcus* presentan una resistencia natural a la mayoría de β -lactámicos, especialmente cefalosporinas, debido a la baja afinidad de una de sus PBP (PBP5) que además es capaz de sustituir la actividad de las otras PBP cuando son inhibidas por estos antibióticos.
- Producción de β -lactamasas: Las β -lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo β -lactámico de estos antibióticos y los convierte en compuestos biológicamente inactivos. Estas enzimas se encuentran en el medio extracelular (grampositivas) o en el espacio periplasmático (gramnegativas). La síntesis de β -lactamasas puede estar mediada por genes cromosómicos o plasmídicos. Las β -lactamasas cromosómicas pueden sintetizarse de forma constitutiva (por ej., β -lactamasas de *E. coli* y *Shigella*) o inducible, en presencia del β -lactámico (por ej., β -lactamasas de *P.aeruginosa* y *Enterobacter*). La cefoxitina, el imipenem y las cefalosporinas de 1ª generación son inductores potentes de la síntesis de β -lactamasas cromosómicas. Las β -lactamasas se pueden clasificar según su clase molecular en cuatro grupos, de la A a la D: la A incluye entre otras las penicilinas, las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas; las B son metalo- β -lactamasas, poco frecuentes; las C son las β -lactamasa AmpC cromosómicas y la D, representadas por las OXA- β -lactamasas. Las carbapenemasas y las metalo- β -lactamasas son las más peligrosas pues aportan resistencia frente a todos los β -lactámicos, incluidos los asociados a β -lactamasas.
- Disminución de la permeabilidad: Es un mecanismo de resistencia propio de las bacterias gramnegativas que se consigue mediante la reducción de los conductos de purina de la pared celular. Es un mecanismo inespecífico de resistencia que, a menudo, produce resistencia cruzada para todos los antibióticos que usan los conductos de purina como vía de entrada a las bacterias. Las bacterias mutantes que carecen de la porina OmpC son resistentes a los β -lactámicos.
- Bombas de expulsión activa: Es otro mecanismo de resistencia propio de las bacterias gramnegativas y que también origina una resistencia cruzada para todos los β -lactámicos. Estas bombas expulsan el antibiótico desde el espacio periplasmático al exterior.

3. 3. QUINOLONAS

Generación	Actividad predominante	Agente
1 ^a Generación	Frente a <i>enterobacteriaceae</i> exclusivamente de localización urinaria	Ácido pipemídico
2 ^a Generación	Frente a bacilos gram negativos (BGN) aerobios	Norfloxacino Ciprofloxacino
3 ^a Generación	Frente a BGN y cocos grampositivos aerobios	Levofloxacino
4 ^a Generación	Frente a BGN, cocos grampositivos y microorganismos anaerobios	Moxifloxacino Nadifloxacino Delafloxacino

Tabla 8. Clasificación de quinolonas. [Mensa J, et al., 2019]

3. 3. 1. Mecanismo de acción

Las quinolonas actúan a nivel de la síntesis de ADN bacteriano, al unirse a las subunidades de la ADN-girasa y de la topoisomerasa IV, e inhibiendo su acción. Las topoisomerasas son enzimas encargadas de regular el grado de superenrollamiento del ADN, es decir, están implicadas en los procesos de transcripción, replicación, reparación y almacenamiento del ADN. En las bacterias gramnegativas, la principal diana es la ADN-girasa, formada por las subunidades A (o *gyrA*) y B (o *gyrB*) y encargada de introducir superhélices negativas en el ADN para relajar el superenrollamiento positivo y excesivo, que puede ocurrir durante la replicación. En las bacterias grampositivas, la principal diana es la topoisomerasa IV [Alovero *et al.*, 2000], formada por las subunidades ParC y ParE, y encargada de separar las moléculas de ADN tras cada replicación. Como se puede ver en la clasificación, las quinolonas de 1^a y 2^a generación son más selectivas de la ADN-girasa (más activas frente a gramnegativos), y las de 3^a y 4^a generación son más selectivas de la topoisomerasa IV (más activas frente a grampositivos)

Las quinolonas tienen actividad bactericida rápida y en relación directa con la concentración del antibiótico en el medio (C_{máx}/CMI). En medios ácidos (pH ≤ 6), las quinolonas disminuyen su actividad bactericida (la CMI aumenta) excepto en el caso de la delafloxacino; esto significa que tendrán peor eficacia en infecciones de orina y en abscesos, salvo el delafloxacino que se mostrará hasta 6 veces más activo en estos medios.

Por su carácter bactericida, cualquier combinación con otro antibiótico bacteriostático resultará antagónica. Su asociación con rifampicinas también disminuye su actividad bactericida.

3. 3. 2. Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia adquiridos a las quinolonas incluyen:

- Mutaciones del ADN-girasa o de la topoisomerasa IV: Son mutaciones cromosómicas en alguna de las subunidades del ADN-girasa o de la topoisomerasa IV, que reducen la unión de la quinolona. Este tipo de resistencia se adquiere de forma escalonada; las

mutaciones aisladas suelen tener poco efecto, pero a medida que adquieren más mutaciones se vuelven más resistentes. Pueden desarrollarse durante la terapia.

- **Bombas de expulsión activa:** Son proteínas de membrana que expulsan el antibiótico desde el espacio periplasmático al exterior. Confiere resistencia cruzada y es propia de las bacterias gramnegativas.
- **Síntesis de proteínas protectoras del ADN-girasa y de la topoisomerasa IV:** Es el mecanismo de resistencia menos frecuente y está mediado por plásmidos. La bacteria adquiere a través de plásmidos genes que codifican proteínas que se unen y protegen a la ADN-girasa y a la topoisomera IV de los efectos de las quinolonas.

3. 4. GLUCOPÉPTIDOS, LIPOPÉPTIDOS Y LIPOGLUCOPÉPTIDOS

Glucopéptidos	Lipopéptidos	Lipoglucopéptidos
Teicoplanina Vancomicina	Daptomicina ¹	Dalbavancina Telavancina Oritavancina
¹ Único miembro de su clase		
Tabla 9. Clasificación de glucopéptidos, lipopéptidos y lipoglucopéptidos. [Mensa J, et al., 2019]		

3. 4. 1. Mecanismo de acción

Los **glucopéptidos** inhiben la síntesis de PG en la fase de transglucosilación (fase 3 de la biosíntesis de PG). Se unen a los extremos D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras de los PG (LCP-NAM-NAG) e impiden que por reacciones de transglucosilación se unan a los polímeros de PG [(NAM-NAG)_n] ubicados dentro de la pared celular [Figura 5]. Su actividad bactericida es tiempo-dependiente y tiene un espectro de acción que solo incluye a los cocos grampositivos (en especial al SARM); no es activa frente a bacterias gramnegativas ya que por su gran tamaño molecular no puede atravesar la membrana externa (resistencia intrínseca). La asociación con fosfomicina, β-lactámicos, aminoglucósidos, ácido fusídico o cotrimoxazol, puede ser sinérgica frente a *Staphylococcus*. La combinación con aminoglucósidos también es sinérgica frente a *Streptococcus* y *Enterococcus*. Por otra parte, la asociación con rifampicina puede resultar antagonista, y es incompatible en la misma solución con cloranfenicol.

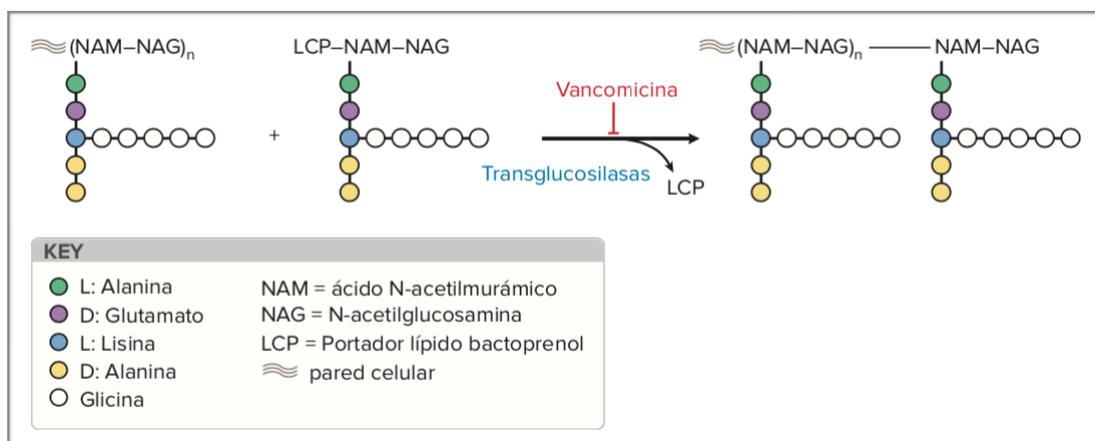


Figura 5. Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana por glucopéptidos tales como la vancomicina. [Brunton L. et al., 2019]

Los **lipoglucopeptidos** actúan igual que los glucopéptidos, pero al ser capaces de dimerizarse, anclan sus restos lipídicos a la envoltura celular bacteriana, lo que les permite una mayor unión al extremo D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras de los PG y una mayor potencia antibiótica. La telavancina y la oritavancina poseen un segundo mecanismo de acción: la interrupción directa de la envoltura celular bacteriana; este mecanismo de acción dual les confiere una actividad bactericida más rápida. En general, tienen actividad bactericida concentración-dependiente y su espectro es exclusivamente frente a bacterias grampositivas, en especial frente a SARM y ERV portador de vanB (la oritavancina también es efectiva frente a las cepas de ERV portadores de vanA) [Goldstein *et al.*, 2004]

La **daptomicina** en presencia de iones calcio forma el complejo daptomicina-calcio que se unirá a la membrana plasmática bacteriana, formando canales iónicos que despolarizan a la célula. La pérdida de potencial de membrana conduce a una rápida inhibición de la síntesis de proteínas, de ADN y de ARN, que inducen la muerte celular sin lisis. Su actividad bactericida ocurre tanto en fase de crecimiento como en fase estacionaria y es concentración-dependiente. Su espectro de actividad es principalmente frente a cocos grampositivos, en especial frente a SARM, *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA) y *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV). [Figura 6] Su combinación con rifampicina o β -lactámicos ha demostrado ser sinérgica. En el caso de los β -lactámicos, la ampicilina ha mostrado una fuerte sinergia frente a cepas ERV, incluso en aquellas resistentes a ampicilina [Rand *et al.*, 2004]; además, se ha observado sinergia con el resto de β -lactámicos para el tratamiento de las infecciones por SARM [Rand *et al.*, 2004]. También la rifampicina muestra sinergia frente a aislamientos de *E. faecium* resistentes a linezolid y vancomicina [Pankey G. *et al.*, 2005]. No se ha demostrado ningún antagonismo relevante entre la daptomicina y otros antibióticos; sin embargo, es de señalar su inactivación en presencia de surfactante pulmonar (contraindicada en el tratamiento de infecciones respiratorias)

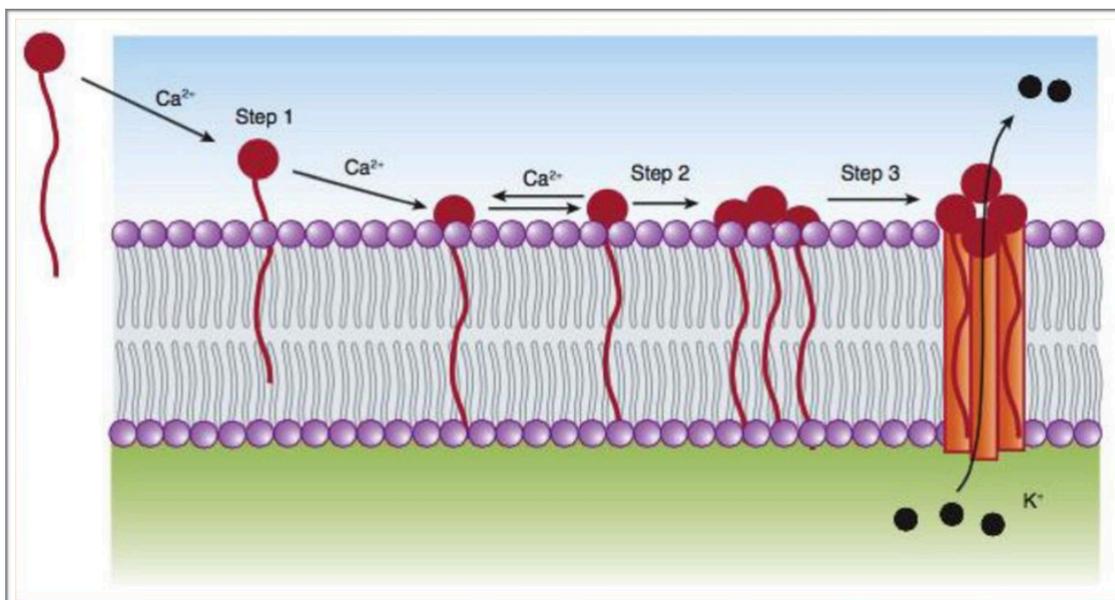


Figura 6. Formación de los canales iónicos por el complejo daptomicina-calcio. [Katzung B. *et al.*, 2014]

3. 4. 2. Mecanismo de resistencia a los glucopéptidos

El mecanismo de resistencia adquirido para los glucopéptidos se basa en la alteración de los los extremos D-alanil-D-alanina: La resistencia de los *enterococcus* a los glucopéptidos es consecuencia de la alteración de D-alanil-D-alanina a D-alanil-D-lactato o D-alanil-D-serina, los cuales se unen a los glucopéptidos de forma deficiente. Se han descrito nueve tipos de resistencia a vancomicina. En los tipos VanA, VanB, VanD y VanM, se sustituye el aminoácido alanina por el aminoácido lactato, mientras que en VanC, VanE, VanL y VanN la alanina es sustituida por una serina. Los fenotipos más frecuentes por orden de frecuencia son la VanA, VanB y VanC y se encuentran especialmente en *E. faecium* y *E. faecalis*. El fenotipo VanA confiere un alto nivel de resistencia inducible tanto a vancomicina como a teicoplanina; sin embargo, los telavancina y la oritnavicina suelen mantenerse en rango susceptible gracias su doble mecanismo de acción. El fenotipo VanB se caracteriza por un nivel variable de resistencia inducible solo para vancomicina; en estas cepas tanto la teicoplanina como los lipogluco péptidos permanecen activos. El fenotipo VanC es el menos frecuente y el de menor trascendencia clínica, solo confiere resistencia para vancomicina. En general, este tipo de resistencia se encuentra en un transposón que es fácilmente transferible de un *enterococcus* a otro y, quizás, a otras bacterias grampositivas.

3. 4. 3. Mecanismo de resistencia a los lipopéptidos

El mecanismo de resistencia adquirido por el cual son resistentes aún no está totalmente esclarecido, pero existen varias teorías, destacándose la hipótesis que postula que la bacteria adapta la superficie celular para mantener una carga más positiva con el fin de 'repeler' eléctricamente el complejo daptomicina-calcio [Jones T *et al.*, 2018]. No obstante, se han reportado aislamientos resistentes a al daptomicina sin cambios en la carga de la superficie celular, lo que sugiere que existen vías alternas para el desarrollo de resistencia. Uno de los principales genes descritos es el *mprF*, el cual codifica para una sintetasa de lisil-fosfatidilglicerol [Friedman L *et al.*, 2006]. Esta es una enzima que se encarga de la adición de lisina (aminoácido de carga positiva) a la capa externa de la membrana plasmática. Las mutaciones en el gen *mprF* pueden incrementar la actividad de esta enzima, contribuyendo al incremento de la carga positiva de la superficie celular [Jones T *et al.*, 2008]. El operón *dltABC*, responsable de la adición de D-alanina a los ácidos teicoicos (lo que aumenta la carga positiva de la mermaba), también se ha relacionado con la reducción de la sensibilidad [Yang SJ *et al.*, 2009]. Por otro lado, la resistencia a daptomicina también se ha asociado con sistemas reguladores de la respuesta al estrés de la envoltura celular y con genes que regulan el metabolismo de los fosfolípidos. Raramente las bacterias presentan resistencia a la daptomicina.

3. 5. MACRÓLIDOS

14 átomos ¹	15 átomos ¹	16 átomos ¹
Claritromicina	Azitromicina	Diacetil-midecamicina
Eritromicina		Espiramicina
Roxitromicina		Josamicina
¹ Número de átomos del anillo macrolactónico		
Tabla 10. Clasificación de macrólidos. [Mensa J, et al., 2019]		

3. 5. 1. Mecanismo de acción

Inhiben la síntesis proteica, interfiriendo directa o indirectamente en el proceso de translocación, mediante su unión reversible al dominio V del ARNr 23s de la subunidad 50S del ribosoma y a las proteínas ribosómicas [Figura 7]. En los macrólidos de menor número de átomos (por ej., la eritromicina) esta unión inhibe la fase de translocación en la que una molécula de peptidil-ARNt recién sintetizada se mueve desde el sitio A en el ribosoma al sitio P. En los macrólidos de mayor número de átomos (por ej., la espiramicina) esta unión inhibe la formación del enlace peptídico *per se* previo al paso de translocación. Estas diferencias en el mecanismo de acción se explican por la existencia de diferentes sitios de fijación: la proteína L22, a la que se unen los macrólidos de 14C, y la proteína L27, que es el lugar de fijación para los macrólidos de 16C. Ambas proteínas forman parte de la compleja estructura de la subunidad 50S del ribosoma, constituida por dos moléculas de ARN (5S rARN y 23S rARN) y 33 proteínas diferentes.

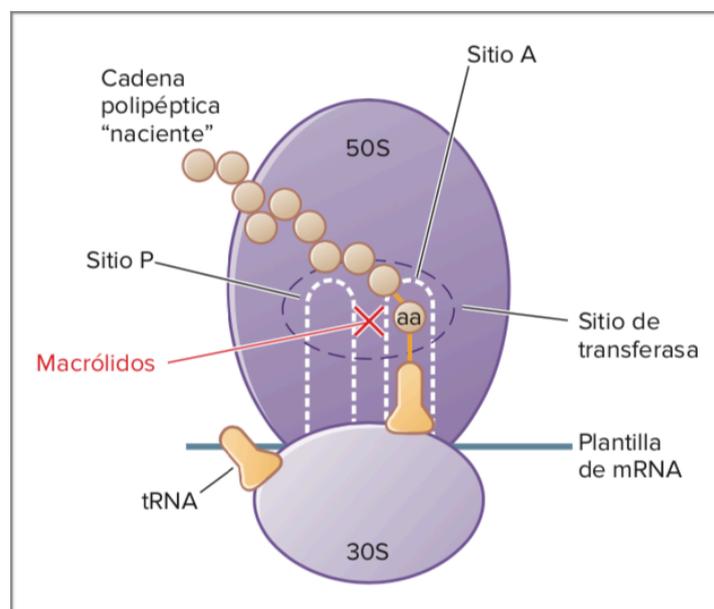


Figura 7. Inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por los antibióticos macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono. [Brunton L. *et al.*, 2019]

Tienen actividad principalmente bacteriostática. Sin embargo, a concentraciones elevadas, en medios alcalinos y frente a determinados microorganismos en fase de crecimiento logarítmico (por ej., *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*), pueden llegar a comportarse como bactericidas. Su eficacia clínica se correlaciona con el tiempo de permanencia por encima de la CMI ($t > CMI$).

Los macrólidos penetran fácilmente en el interior de las células fagocitarias, lo que les da una excelente efectividad frente a los microorganismos intracelulares (por ej., *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Brucella*). Sin embargo, la mayoría de bacterias gramnegativas son intrínsecamente resistentes debido a la dificultad del antibiótico para atravesar la membrana externa de la pared bacteriana; en las bacterias grampositivas se alcanzan concentraciones hasta 100 más altas que en las gramnegativas. Por lo tanto, son efectivas fundamentalmente frente a grampositivas y microorganismos intracelulares.

Todos los macrólidos poseen efecto antiinflamatorio (independiente de la actividad antibiótica) mediante la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias. Además,

los macrólidos de 14 y 15 átomos reducen la síntesis de exotoxinas y de alginato por *P. aeruginosa* (disminuye la formación o estabilidad de la biopelícula)

La rifampicina y la rifabutina pueden inducir el metabolismo de la eritromicina, de la claritromicina y de la espiramicina, disminuyendo así su concentración sérica en un 80%. Además, su combinación con clindamicina o cloranfenicol puede ser antagónica, ya que aunque no estén relacionados estructuralmente, actúan en lugares muy cercanos entre sí, y la unión de uno de estos antibióticos al ribosoma puede inhibir la interacción de los otros.

3. 5. 2. Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia adquirida a los macrólidos incluyen:

- **Modificaciones del ribosoma:** La alteración del lugar de unión al ribosoma puede deberse a un cambio de las proteínas L22 o L4, o a la metilación del ARNr 23S. La modificación de las proteínas L22 o L4 son debidas a una mutación cromosómica que confiere un alto nivel de resistencia y que suele seleccionarse durante la terapia. La metilación del ARNr 23S se debe a la presencia de una enzima metilasa codificada por genes *erm*, que son transferibles mediante transposones y que pueden expresarse de forma constitutiva o inducible. La resistencia constitutiva es cruzada para todos los macrólidos, la clindamicina y la estreptogramina B (fenotipo de resistencia MLS_B), mientras que la resistencia inducible solo se pone de manifiesto en los macrólidos de 14 y 15 átomos (fenotipo de resistencia iMLS_B).
- **Bombas de expulsión activa:** Estas bombas son específicas de los macrólidos de 14 y 15 átomos, no afectan a los de 16 átomos (fenotipo de resistencia M). Estas bombas de expulsión activa son codificadas por el gen *mefE*, que es transferible mediante transposones.
- **Enzimas inactivantes:** Es un tipo de mecanismo de resistencia muy raro, que consiste en la hidrólisis de macrólidos por esterazas o fosforilasas. Son producidos por las *enterobacteriaceae*.

3. 6. RIFAMICINAS

Rifamicinas			
Rifampicina	Rifapentina	Rifabutina	Rifapentina
De izquierda a derecha en orden de mayor a menor actividad inductora del citocromo P450.			
Tabla 11. Clasificación de rifamicinas. [Mensa J, et al., 2019]			

3. 6. 1. Mecanismo de acción

Las rifamicinas inhiben la síntesis de ácidos nucleicos mediante su unión a la subunidad β de la ARN polimerasa, responsable de la transcripción del ADN bacteriano a ARNm.

Su actividad es bactericida y es concentración-dependiente. Las rifamicinas inhiben el crecimiento de la mayoría de las bacterias grampositivas, así como muchos otros microorganismo gramnegativos. Forma parte del tratamiento de elección en la infección por tuberculosis, junto a la isoniazida, el etambutol y la pirazinamida.

Las rifamicinas suelen presentar un efecto antagónico en combinación con otros antibióticos (dapsona, sulfonamidas, trimetoprim, claritromicina, eritromicina, espiramicina y tetraciclinas). Esto se debe a que inducen la actividad de los citocromos P450 hepáticos e intestinales, lo que acelera el metabolismo de una gran cantidad de fármacos, disminuyendo en más de un 80% sus áreas bajo la curva. La rifampicina es la más potente y la que induce un mayor número de isoenzimas del citocromo P450.

3. 6. 2. Mecanismo de resistencia

El principal mecanismo de resistencia adquirida a las rifamicinas se debe a mutaciones en el gen *rpoB* que codifica para la subunidad β de la ARN polimerasa. El 86% de las mutaciones se encuentran en los cordones 526 y 531 del gen *rpoB* [Somoskovi *et al.*, 2001]. Esta mutación confiere resistencia cruzada para todas las rifamicinas pues todas comparten el mismo sitio de acción.

3. 7. SULFONAMIDAS

Sulfonamidas de uso sistémico	Sulfonamidas de uso tópico
Sulfadiazina ¹	Sulfacetamida
Sulfametoxazol ²	Sulfadiazina argentina
¹ Asociada a trimetoprim (cotrimacina). ² Asociada a trimetoprim (cotrimoxazol)	
Tabla 12. Clasificación de sulfonamidas. [Mensa J, et al., 2019]	

3. 7.1. Mecanismo de acción

Las sulfonamidas inhiben la síntesis de ácido fólico, sustrato imprescindible para la supervivencia de las bacterias, mediante la inhibición competitiva de la enzima bacteriana dihidropteroato sintasa. Por su estructura análoga al ácido paraaminobenzoico (PABA) compiten con el PABA en su unión con la dihidropteroato sintasa, impidiendo la formación de ácido dihidropteroico, que es el precursor inmediato del ácido fólico [Figura 8]. El resultado último de esta alteración de la síntesis de ácido fólico es una disminución de nucleótidos, que conlleva la inhibición del crecimiento bacteriano.

Los microorganismos sensibles son aquellos que deben sintetizar su propio ácido fólico; las bacterias que pueden usar folato preformado no se ven afectadas. Por esta característica, su toxicidad es selectiva para las bacterias porque las células de mamíferos usan ácido fólico preformado de la dieta, no pueden sintetizarlo y, por lo tanto, son insensibles a los fármacos que actúan mediante este mecanismo [Grayson *et al.*, 2010]

Su actividad es bacteriostática y la presencia de pus o de restos de tejido necrótico inhibe su actividad. Su espectro antibacteriano abarca una gran variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas, y poseen actividad importante contra varios parásitos (sobre todo en forma de cotrimoxazol); sin embargo, el aumento de la resistencia a sulfonamidas es tal, que pocas veces es indicación en infecciones graves.

En general, las sulfonamidas de uso sistémico se administran en **combinación con trimetoprim**, bloqueando así dos pasos secuenciales en la ruta biosintética de tetrahidrofolato. El trimetoprim es un inhibidor competitivo y altamente selectivo de la dihidrofolato reductasa microbiana, enzima que reduce el dihidrofolato a tetrahidrofolato.

De este modo, se interfiere en la formación de tetrahidrofolato y, secundariamente, en la síntesis de ácido desoxitimídilico, inhibiendo así la síntesis de ADN y de proteínas bacterianas [Figura 8]. La toxicidad del trimetoprim también resulta selectiva para bacterias porque a pesar de que los humanos poseen dicha enzima, ésta requiere de concentraciones 100.000 veces superiores para inhibirse. Aunque cada agente solo, por lo común, ejerce actividad bacteriostática, cuando el organismo es sensible a ambos agentes puede comportarse como bactericida. La combinación es mucho más efectiva que cualquiera de los agentes solos.

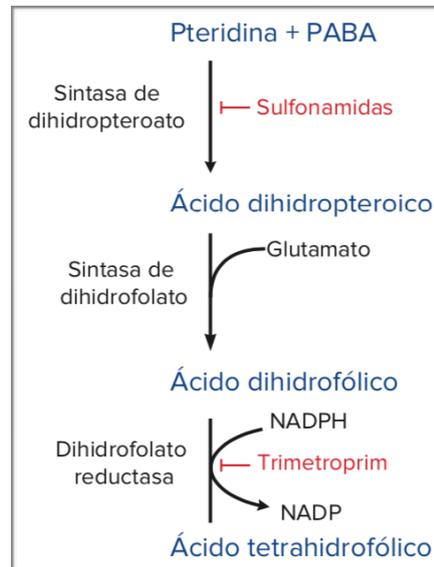


Figura 8. Pasos en el metabolismo del folato bloqueado por sulfonamidas y trimetoprim. [Brunton L. *et al.*, 2019]

3. 7. 2. Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia adquiridos confieren resistencia cruzada con el resto de sulfonamidas. Se pueden distinguir principalmente tres mecanismos:

- Disminución de la permeabilidad: Es el mecanismo de resistencia adquirido más frecuente y se adquiere por la transmisión de plásmidos llamados factores R.
- Sobreproducción de PABA: Esta sobreproducción de PABA antagoniza a las sulfonamidas, aumentando las concentraciones necesarias para inhibir la bacteria (aumenta CMI). Este tipo de resistencia se adquiere por mutaciones cromosómicas.
- Modificación de la dihidropteroato sintasa: Son modificaciones que disminuyen su afinidad por las sulfonamidas. Se adquieren por mutación cromosómica.

Los mecanismos de resistencia adquiridos confieren resistencia cruzada con el resto de sulfonamidas.

La resistencia a cotrimoxazol es menos frecuente y se debe fundamentalmente a cambios en la permeabilidad de la membrana bacteriana.

3. 8. TETRACICLINAS

1ª Generación	2ª Generación	3ª Generación
Tetraciclina	Doxiciclina	Tigeciclina
	Minociclina	

Tabla 13. Clasificación de tetraciclinas. [Mensa J, et al., 2019]

3. 8. 1. Mecanismo de acción

En las bacterias gramnegativas, las tetraciclinas atraviesan la pared externa por las porinas *OmpF* y *OmpC*. El paso se realiza en forma de complejo tetraciclina-Mg. Al entrar en el espacio periplasmático, el complejo se disocia liberando la tetraciclina, que difunde a través de la membrana plasmática mediante mecanismos de transporte activo. Una vez en el interior, la tetraciclina se une a la subunidad 30S del ribosoma y evita el acceso del aminoacil-ARNt al sitio receptor (sitio A) del complejo ribosoma-ARNm, impidiéndose así la síntesis proteica y el crecimiento celular. En el caso de las grampositivas, actúan igual pero en este caso penetran al citoplasma bacteriano por difusión pasiva [Figura 9].

De manera secundaria a la formación del complejo tetraciclina-Mg, pueden disminuir los niveles del Mg necesario para llevar a cabo funciones enzimáticas vitales para la bacteria, como es la fosforilación oxidativa responsable de la síntesis de ATP. Por lo general, este mecanismo ejerce un efecto bacteriostático, salvo a concentraciones muy elevadas en bacterias muy sensibles, que pueden comportarse como bactericidas.

Su actividad es fundamentalmente bacteriostática y se correlaciona con el tiempo de permanencia por encima de la CMI ($t > CMI$). Su espectro incluye bacterias grampositivas y gramnegativas, y algunos protozoos como el *Plasmodium*, *Entamoeba histolytica* y *Balantidium coli*. Por su mecanismo de acción pueden antagonizar el efecto de los antibióticos bactericidas, especialmente los β -lactámicos. Además, su relación con las rifamicinas es antagónica.

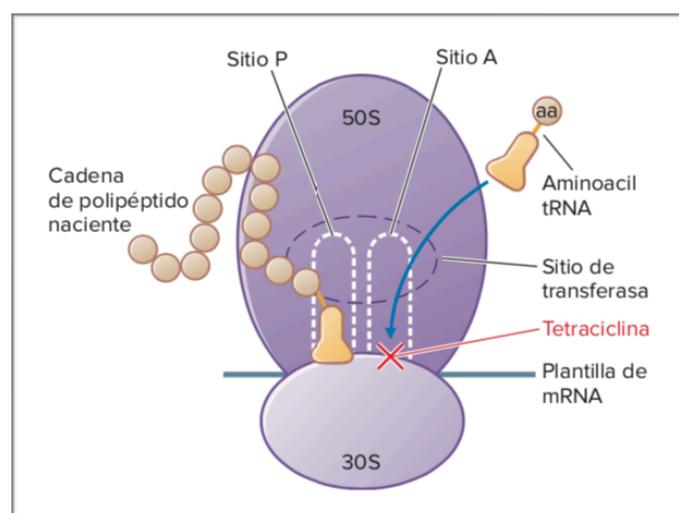


Figura 9. Inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por las tetraciclinas. [Brunton L. et al., 2019]

3. 8. 2. Mecanismos de resistencia

La resistencia suele ser cruzada para todas las tetraciclinas (excepto la tigeciclina) y la mayoría está mediada por plásmidos. Se distinguen:

- Bombas de expulsión activa: Constituyen el principal mecanismo de resistencia de las tetraciclinas y se adquiere por sobreexpresión de las bombas pertenecientes a la superfamilia MFS. La fracción glucilamido de las tigeciclinas reduce su afinidad por estas bombas de expulsión, y permanece así su actividad contra las cepas con este tipo de resistencia.
- Producción de proteínas protectoras del ribosoma 30S.
- Inactivación enzimática de las tetraciclina.

4. TÉCNICAS PARA DETERMINAR RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS

El estudio microbiológico de las bacterias permite predecir con alta probabilidad la respuesta al tratamiento antibiótico. Existen diferentes técnicas para reconocer los aspectos fenotípicos, bioquímicos o moleculares de las resistencias bacterianas.

4. 1. MÉTODOS FENOTÍPICOS

El estudio de los aspectos fenotípicos se basa principalmente en el estudio de la actividad *in vitro* de los antibióticos, empleando técnicas de antibiograma.

El antibiograma es la determinación *in vitro* de la sensibilidad de una bacteria a los antibióticos, basada en la CMI, que permite predecir con alta probabilidad el resultado clínico *in vivo* (predice mejor el fracaso que el éxito del tratamiento). Los distintos valores de CMI son interpretados en base a los puntos de corte publicados por el EUCAST, categorizando la especie bacteriana en sensibles, intermedias o resistentes. En general, la categoría de sensible señala que el tratamiento a dosis habituales es efectivo; la categoría de intermedio advierte que la eficacia clínica solo es esperable en localizaciones donde se alcancen altas concentraciones de antibióticos; y la categoría de resistente predice el fracaso clínico del antimicrobiano. Los antibióticos empleados para valorar la CMI son representantes de grupos de antimicrobianos con mecanismos de acción parecidos, existiendo un documento redactado por el Comité Español del Antibiograma (CoEsAnt) con recomendaciones de dichos representantes [Cantón R *et al.*, 2007]. De esta manera, el antibiograma no informa sobre la sensibilidad de antibióticos que puedan deducirse de los representantes ni sobre aquellos a los que el microorganismo sea intrínsecamente resistente. El medio tanto sólido como líquido más empleado es el medio de Mueller-Hinton. La CMI se puede determinar empleando fundamentalmente dos técnicas, que por lo general necesitan de 24 horas para ser interpretadas:

- Técnicas de difusión: Se emplean discos o tiras con concentraciones de antibiótico estandarizadas que se colocan sobre un medio sólido previamente inoculado. Al contacto de éstos con el agar, el antibiótico difunde e impide el crecimiento del microorganismo. Los discos forman un halo de inhibición que tiene una relación directamente proporcional con la CMI. Las tiras poseen una concentración decreciente de antibiótico, formándose una elipse de inhibición que determina directamente la CMI, siendo ésta el punto donde la elipse corta con la tira [Figura 10]. El método con tiras puede utilizarse directamente sobre muestras clínicas, permitiendo una aproximación terapéutica rápida, que siempre deberá de ser confirmada con métodos de antibiograma convencional sobre medio de cultivo.
- Técnicas de dilución: Se basa en la inoculación de la bacteria en una batería de tubos de medios de cultivo (sólido o líquido) con diferentes concentraciones del antibiótico disuelto. La CMI corresponde con la dilución más baja en la que no se observa crecimiento bacteriano. Esta técnica suele realizarse mediante microdilución en caldo con sistemas automáticos.

4. TÉCNICAS PARA DETERMINAR RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS

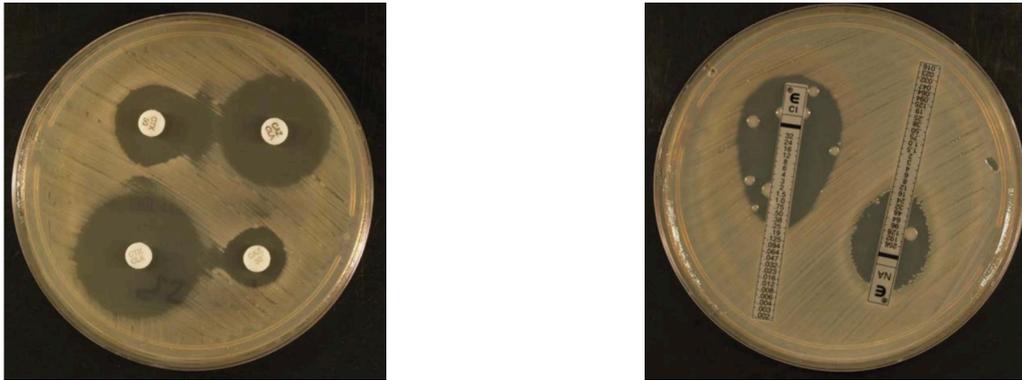


Figura 10. La imagen de la izquierda corresponde con un antibiograma mediante técnica de difusión con disco. La imagen de la derecha corresponde con la determinación de la CMI mediante tiras de gradiente de antibiótico. [Martínez-Martínez L. 2016]

4. 2. MÉTODOS BIOQUÍMICOS

Este método se basa fundamentalmente en detectar los mecanismos de resistencia *per se* mediante el empleo de técnicas cromogénicas o de técnicas de aglutinación con látex. Las técnicas cromogénicas se basan en el uso de ciertas sustancias que al ser metabolizadas por las bacterias de interés dan lugar a colonias de un color característico (por ej., los discos con nitrocefina, que al ser hidrolizados por las β -lactamasas adquieren un color rojizo característico) [Figura 11]. En la aglutinación con látex se produce una reacción entre partículas de látex recubiertas de anticuerpos y antígenos, lo que produce una aglutinación visible en muy poco tiempo (por ej., la aglutinación con látex del 'antígeno' PBP2a responsable del SARM) [Figura 12]



Figura 11. A la izquierda disco positivo que indica la producción de β -lactamasas por el microorganismo estudiado. A la derecha un disco negativo para la producción de β -lactamasas. [Duarte C. *et al.*, 2012]

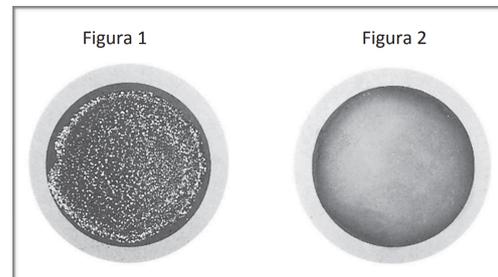


Figura 12. A la izquierda una reacción positiva con un patrón aglutinado. A la derecha una reacción negativa sin prácticamente cambios a lo largo de la prueba. Recuperado de: <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/MBD/Instructions/X7713-ES.pdf>

4. 3. MÉTODOS MOLECULARES

Este método se basa en técnicas de reacción de cadena de la polimerasa (PCR) simple o múltiple, que permite identificar genes responsables de resistencia antibiótica. La PCR simple consiste en la replicación exponencial de una región de ADN de interés, mientras que la PCR múltiple puede replicar varias regiones de ADN simultáneamente. Esta técnica es altamente rápida, sensible y específica; sin embargo, la búsqueda específica de genes de resistencia puede llevarnos a falsos negativos, en aquellos casos en los que el gen mutado sea raro o desconocido.

5. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES DE RELEVANCIA CLÍNICA

5.1 RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN EUROPA

El objetivo de esta segunda parte del TFG es proporcionar una actualización sobre la clínica, epidemiología y aproximación terapéutica de seis de los patógenos nosocomiales multirresistentes más frecuentes (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*) con la esperanza de concienciar sobre el escaso margen de maniobra frente a los microorganismos multirresistentes y de proporcionar alternativas que prolonguen la vida útil de los antibióticos actuales.

La epidemiología de dichos patógenos se ha recogido en base a los últimos datos proporcionados por la EARS-Net, que es el principal sistema de vigilancia de la UE para la resistencia de antibióticos.

5. 2. ENTEROCOCCUS SPP.

5. 2. 1. Clínica

Los *Enterococcus* son cocos grampositivos anaerobios facultativos, que pertenecen a la microbiota gastrointestinal normal de los seres humanos. Se trata de microorganismos comensales del tracto gastrointestinal que pueden causar infecciones cuando penetran en otras partes del cuerpo. Los *enterococcus* causan típicamente: ITUs, bacteriemias, endocarditis, infecciones intraabdominales e infecciones de herida quirúrgica. La gran mayoría de estas infecciones son causadas por *Enterococcus faecalis* (80-90%), sin embargo la especie *Enterococcus faecium* (5-10%) es la que con mayor frecuencia presenta multirresistencia.

Los microorganismos del género *enterococcus* se encuentran entre los principales patógenos nosocomiales debido a la dificultad de tratamiento condicionado por su resistencia intrínseca a la mayoría de los antibióticos. Los *enterococcus* presentan una moderada sensibilidad a las penicilinas y son resistentes intrínsecamente a todas las cefalosporinas, a cotrimoxazol, y a concentraciones terapéuticas de aminoglucósidos y clindamicina. Sin embargo, la combinación sinérgica entre aminoglucósidos y penicilinas o glucopéptidos constituye el tratamiento de elección para estas infecciones. La importancia clínica de los *enterococcus* erradica en que a lo largo de los años han ido adquiriendo genes que han aumentado el nivel de resistencia a penicilinas y aminoglucósidos; lo que ha provocado la pérdida del efecto sinérgico entre penicilinas y aminoglucósidos. Además, algunas cepas de *enterococcus* han adquirido resistencia a glucopéptidos.

5. 2. 2. Epidemiología

La gran mayoría de las infecciones por *enterococcus* son causadas por *E. faecalis* y *E. faecium* y, dentro de estos, las resistencias de mayor importancia clínica son frente a aminopenicilinas, aminoglucósidos y glucopéptidos. Las infecciones producidas por otras especies de *enterococcus* son poco frecuentes y generalmente son debidas a cepas que no presentan problemas de multirresistencia.

Según los datos de vigilancia de la resistencia en Europa recogidos en el informe EARS-Net de 2018, el 27,1% de las cepas de *E. faecalis* fue resistente a aminoglucósidos, mientras que la resistencia a aminopenicilinas y a glucopéptidos fue inferior al 2%. La resistencia a aminoglucósidos mostró grandes oscilaciones entre países europeos, desde

5. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES DE RELEVANCIA CLÍNICA

el 6,7% de Luxemburgo hasta el 41,6% de Polonia. La baja resistencia a aminopenicilinas y a glucopéptidos fue homogénea entre los países, a excepción de Letonia que informó de un 11,4% de cepas resistentes a glucopéptidos, y de Estonia y Lituania que informaron de un 10,2% y un 8% respectivamente de cepas resistentes a aminopenicilinas.

Por otra parte, el *E. faecium* presentó porcentajes de resistencia a aminopenicilinas, aminoglucósidos y glucopéptidos más altos que en el caso del *E. faecalis*. El informe de la EARS-Net de 2018 reflejó que la resistencia a aminoglucósidos fue del 44,2% con grandes oscilaciones entre países, desde el 4,5% en Chipre hasta el 80% en Malta. La resistencia a glucopéptidos mostró un porcentaje medio europeo del 17,3%, que probablemente se deba al amplio uso de vancomicina en la práctica clínica y a la utilización de avoparcina (glucopéptido) como promotor del crecimiento en animales de granja en el pasado [Phillips I. *et al.*, 2004] [Kühn I. *et al.*, 2005]. Actualmente el uso de promotores de crecimiento está prohibido en Europa. Los porcentajes nacionales de resistencia a glucopéptidos oscilaron desde el 0% de Luxemburgo, Eslovenia e Islandia hasta el 59,1% de Chipre. Por último, la resistencia a ampicilina del *E. faecium* alcanzó tasas de alrededor del 90%.

Concretamente en España, la resistencia de *E. faecalis* a aminoglucósidos fue la más frecuente (34,8%), seguida de las aminopenicilinas (1,5%) y de los glucopéptidos (0,4%). La resistencia más frecuente de *E. faecium* fue hacia las aminopenicilinas (87,3%), seguidas de los aminoglucósidos (35,3%) y de los glucopéptidos (2,5%).

El rápido y continuo aumento del porcentaje de resistencia a glucopéptidos en el *E. faecium* es motivo de preocupación. Un estudio de la ECDC sobre la carga sanitaria de los microorganismos resistentes estimó que el número de infecciones y muertes atribuibles a los *enterococcus* resistentes a las vancomicina (ERV) casi se duplicó entre 2007 y 2015 [Cassini A. *et al.*, 2019]. El incremento de la resistencia a vancomicina en casi un 7% con respecto al 2015 contribuye a aumentar aún más la carga sanitaria de las infecciones por ERV. La OMS ha incluido al *E. faecium* resistente a vancomicina como un patógeno de alta prioridad en su lista de prioridades mundiales de bacterias resistentes a antibióticos, lo que pone de relieve la escasez de opciones de tratamientos disponibles y eficaces.

5. 2. 3. Aproximación terapéutica

Los *enterococcus* se caracterizan por presentar intrínsecamente resistencia a un gran número de antibióticos (cefalosporinas, cotrimoxazol, aminoglucósidos y clindamicina) y por su capacidad para adquirir nuevas resistencias. Dentro de este género, el principal reto terapéutico lo representan los ERV, que tiene fenotipos bien definidos: a) VanA confiere un alto nivel de resistencia tanto a vancomicina como a teicoplanina; sin embargo, la telavancina y la oritavancina suelen mantenerse en rango susceptible gracias su doble mecanismo de acción; b) VanB se caracteriza por un nivel variable de resistencia inducible solo para vancomicina; en estas cepas tanto la teicoplanina como los lipoglucopeptidos permanecen activos; y c) VanC es el menos frecuente y el de menor trascendencia clínica, solo confiere resistencia para vancomicina.

La sospecha de una posible infección por ERV debe basarse principalmente en la valoración de la probabilidad de que el paciente esté colonizado. El riesgo de colonización por ERV puede considerarse significativo en los siguientes supuestos: a) Administración previa de antibióticos (cefalosporinas, carbapenem, vancomicina, aminoglucósidos y anaerobicidas); b) Hospitalización en unidades quirúrgicas, onco-hematológicas o UCI; c)

5. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES DE RELEVANCIA CLÍNICA

Ingresos hospitalarios prolongados; d) Pacientes con gran comorbilidad como DM, insuficiencia renal y puntuaciones altas de Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II); e) Inmunosupresión; f) Procedimientos invasivos, y e) Proximidad a pacientes colonizados o infectados por ERV [O'Dricoll T. *et al.*, 2015]

La principales alternativas antibióticas en los ERV incluyen:

- Ampicilina con aminoglucósido: Constituye una buena opción en el paciente no alérgico con infección por *E. faecalis*. Sin embargo, la resistencia a vancomicina ha aparecido preferentemente en *E. faecium*, que también posee un alto nivel de resistencia a la ampicilina, lo cual disminuye significativamente el número de casos de infección por ERV en los que se puede utilizar ampicilina.
- Daptomicina: A dosis altas, 8-12 mg/ kg [Casapao AM. *et al.*, 2013], se considera una opción de primera línea para el tratamiento en la bacteriemia por ERV, en la endocarditis, en ITUs, en infecciones intraabdominales y en infecciones de piel y partes blandas por ERV. No se aconseja su uso en monoterapia para las infecciones del SNC debido a su pobre penetración en la barrea hematoencefálica.
- Linezolid: Se considera un tratamiento de primera línea en las infecciones del SNC, en ITUs, en infecciones de piel y partes blandas y en infecciones intraabdominales por ERV. Es una alternativa en las endocarditis por ERV resistentes a ampicilina.
- Tedizolid: Tiene una CMI cuatro veces menor para el ERV en comparación con el linezolid, y tiene actividad contra las cepas resistentes al linezolid por mutación en el gen *csr*. Está aprobado para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas por ERV.
- Telavancina: Aprobada para el tratamiento de neumonías nosocomiales, neumonías asociadas a ventilador e infecciones de piel y partes blandas por ERV.
- Oritavancina: Aprobada para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas por ERV.
- Tigeciclina: Es una opción de primera línea para el tratamiento de infecciones intraabdominales polimicrobianas asociadas a ERV. No está indicado su uso en bacteriemias, infecciones de SNC, ITUs ni endocarditis por ERV.
- Nitrofurantoína: Se considera un tratamiento de primera línea para ITUs no complicadas por ERV, incluso si son resistentes a ampicilina.
- Fosfomicina: Se considera un tratamiento de primera línea para ITUs no complicadas por ERV, incluso si son resistentes a ampicilina.

El tratamiento combinado tiene el objetivo de mejorar la eficacia terapéutica en infecciones graves por ERV y disminuir la formación de resistencias. Una de las combinaciones más usadas es la asociación de la daptomicina con una cefalosporina de 5ª generación (ceftarolina y ceftobriple) o ampicilina. El mecanismo de sinergia se debe a la disminución de la carga superficial bacteriana positiva neta gracias al β -lactámico, que permite una mayor afinidad del complejo catiónico daptomicina-calcio por la membrana plasmática, aumentando así la actividad. Actualmente y debido a los escasos estudios *in vivo*, esta prometedora combinación se considera todavía un tratamiento alternativo para las infecciones graves por ERV. La gentamicina y la rifampicina han sido

5. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES DE RELEVANCIA CLÍNICA

utilizadas con éxito como un tercer antibiótico añadido después del fracaso del tratamiento inicial.

5. 3. STAPHYLOCOCCUS AUREUS

5. 3. 1. Clínica

El *S. aureus* es una bacteria grampositiva aerobia y coagulasa positiva, que coloniza frecuentemente la piel y las fosas nasales de los humanos sanos (sobre todo en pacientes hospitalizados y en personal sanitario). Se trata de un microorganismo ubicuo que causa infecciones oportunistas de origen comunitario y hospitalario. 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.

Es una de las principales causas de bacteriemia en la UE y es causa común de infecciones de piel y tejidos blandos (por ej., impétigo), osteomielitis, artritis séptica, neumonía, meningitis y endocarditis. Algunas cepas pueden producir toxinas que pueden causar toxiinfección alimentaria (gastroenteritis), síndrome de piel escaldada y síndrome de shock tóxico estafilocócico.

La principal amenaza del *S. aureus* es su cepa mutante SARM, que codifica una PBP de alto peso molecular llamada PBP2a con muy baja afinidad para la meticilina. Este mecanismo de resistencia limita la mayoría de antibióticos activos frente al *S. aureus* convirtiendo al SARM en un tipo potencialmente peligroso de bacteria estafilocócica.

5. 3. 2. Epidemiología

A nivel de la UE, el 19,3% de las cepas de *S. aureus* aisladas en 2018 eran resistentes a por lo menos una familia antibiótica en vigilancia (meticilina, quinolonas y rifampicina). El mayor porcentaje de resistencias se registró en las quinolonas (16,3%), seguidas de las SARM (13,4%) y por último la rifampicina (1%). La resistencia a 2 o más grupos de estos antibióticos fue frecuente (11%), siendo la combinación de SARM más quinolonas la más frecuente (10,9%).

El porcentaje medio de las cepas SARM a nivel europeo fue del 16,4% en 2018. Existen grandes oscilaciones entre países europeos, desde el 0% en Islandia hasta el 43% en Rumanía, objetivándose en España un 24,2%. La tendencia media europea entre 2015 y 2018 fue significativamente decreciente; en España la tendencia se mantuvo sin cambios. A pesar de esta tendencia decreciente, el SARM sigue representando una de las causas más comunes de infecciones bacterianas graves con una alta carga de morbilidad y mortalidad [Cassini A. *et al.*, 2019]

En los últimos años ha ido adquiriendo importancia la vigilancia del SARM en animales y alimentos. El SARM asociado al ganado (SARM- AG) plantea un riesgo zoonótico real de diseminación de resistencias. La ECDC documentó la creciente detección y dispersión geográfica del SARM-AG en los seres humanos entre 2007 y 2013, y destacó la importancia de la salud pública y veterinaria como una cuestión de 'Una Salud' [Kinross P. *et al.*, 2017], siendo necesarias estrategias globales de SARM dirigidas tanto a sectores sanitarios como a sectores veterinarios.

5. 3. 3. Aproximación terapéutica

El principal factor pronóstico asociado a mortalidad en infecciones de gravedad moderada o alta por SARM es la instauración de un tratamiento adecuado en las primeras 24 horas [Lodise TP. *et al.*, 2003] [Schramn GE. *et al.*, 2006]. Algunos estudios calculan que entre el 50 y el 70% de las infecciones por SARM recibieron un tratamiento inicial incorrecto [Shorr AFM. *et al.*, 2008].

Además de la terapia antibiótica, ha de considerarse el tratamiento del foco primario de infección, realizando el drenaje de cualquier colección, el desbridamiento del tejido necrótico y la retirada del material extraño, con objeto de reducir la carga bacteriana para mejorar el éxito del tratamiento antibiótico

La sospecha de una posible infección por SARM debe basarse en la valoración de la probabilidad de que el paciente esté colonizado. El riesgo de colonización por SARM puede considerarse significativo en los siguientes supuestos: a) Antecedente de colonización o infección por SARM; b) Prevalencia de infección por SARM en el centro de hospitalización mayor al 10% de los aislamiento de *S. aureus*, y c) Si cumple dos o más de los siguientes criterios: a') Antecedente de ingreso en un hospital en el último año o institucionalizado en un área endémica de SARM; b') Antecedente de tratamiento con quinolonas en los últimos 6 meses; c') Mayor de 65 años, y d') Se halla en programas de diálisis por insuficiencia renal crónica. Si el paciente no cumple ninguna de estas condiciones, el tratamiento empírico puede hacerse con un β -lactámico activo frente a *S. aureus*. Por el contrario en presencia de alguno de estos factores de riesgo, debe considerarse un tratamiento activo frente a SARM.

En infecciones leves, como un absceso cutáneo o una celulitis de extensión reducida y sin repercusión sistémica, cabe considerar como tratamientos empíricos de elección la clindamicina, el cotrimoxazol y el linezolid. La elección depende de las tasas locales de resistencia a estos antibióticos.

- Linezolid: En infecciones de piel y partes blandas y de herida quirúrgica por SARM ha demostrado tasas de curación clínica y de supervivencia significativamente mayores que las alcanzadas con vancomicina. Además, es el antibiótico de elección para el tratamiento empírico inicial de neumonías, endoftalmitis y de infecciones del SNC
- Clindamicina: Es ampliamente utilizada en infecciones por SARM de piel y partes blandas, osteomielitis, artritis séptica y neumonía.
- Cotrimoxazol: Es especialmente útil en infecciones de piel y partes blandas por SARM comunitario dada que el 95% de las cepas SARM comunitarias son sensibles a cotrimoxazol.

En infecciones de gravedad moderada o alta con sospecha de SARM, las opciones de tratamiento empírico incluyen la vancomicina, la daptomicina, el linezolid y la tigeciclina.

- Vancomicina: Ha sido considerado, durante muchos años, como el tratamiento empírico de elección para la mayoría de infecciones producidas por SARM.
- Daptomicina: Es el antibiótico de elección para el tratamiento empírico inicial de bacteriemias y de endocarditis probablemente producidas por SARM. En el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas, bacteriemias y endocarditis por

5. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES DE RELEVANCIA CLÍNICA

SARM ha demostrado resultados no inferiores a la vancomicina, con la ventaja de una mayor tasa de resolución de síntomas a las 48 horas (acción más rápida).

- Linezolid: Es el antibiótico de elección para el tratamiento empírico inicial de neumonías, endoftalmitis y de infecciones del SNC probablemente producidas por SARM.
- Tigeciclina: Es el antibiótico de elección para el tratamiento empírico inicial de infecciones polimicrobianas, infecciones intraabdominales e infecciones piel y partes blandas, con probable participación de SARM. Ha demostrado resultados similares a la asociación vancomicina-aztreonam.

La reciente aparición de cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA) o con resistencia a la vancomicina (VRSA) ha hecho que se haya empezado a cuestionar su eficacia como tratamiento empírico inicial, siendo desaconsejado su uso si se cumple alguna de las siguientes circunstancias: a) Infección que cursa con criterios de sepsis grave; b) Posibilidad de que la CMI sea $\geq 1,5$ mg/l (paciente que ha recibido vancomicina durante el mes previo o infección nosocomial en un centro donde la prevalencia de estas cepas sea superior al 10% de los aislados); c) Probable neumonía o infección del SNC y d) Infección en el paciente con un filtrado glomerular menor de 50 ml/min o en tratamiento con fármacos nefrotóxicos. Si no se cumple ninguno de estos criterios, la vancomicina sigue siendo el tratamiento empírico de elección; por el contrario, si se cumple alguno de estos criterios, el tratamiento empírico de elección es la daptomicina, el linezolid o la tigeciclina, según la localización del foco primario. La daptomicina es el antibiótico de elección en bacteriemias y en endocarditis infecciosas. El linezolid se considera el antibiótico de elección en el caso de neumonías, endoftalmitis e infecciones del SNC. La tigeciclina es el tratamiento de elección en infecciones polimicrobianas intraabdominales y de piel y partes blandas.

En los últimos años se han descubierto nuevos antibióticos activos frente a SARM como son:

- Ceftarolina: Es el único β -lactámico activo frente a SARM. Está indicado en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas y en neumonías adquiridas en comunidad por SARM con baja sensibilidad para vancomicina o daptomicina.
- Lipoglucopeptidos: La dalbavancina ha demostrado no inferioridad con respecto a la terapia estándar para las infecciones de piel y partes blandas por SARM; su larga semivida y buena penetración ósea podrían ser favorables para osteomielitis. La telavancina puede servir como tratamiento de infecciones de piel y partes blandas y de neumonías nosocomiales por SARM cuando no existen otras opciones terapéuticas.

5. 4. *ESCHERICHIA COLI*

5. 4. 1 Clínica

La *escherichia coli* es un bacilo gram negativo, perteneciente al grupo de las *enterobacteriaceae*, que se encuentra en la microbiota intestinal de manera habitual. A pesar de que la mayoría de sus variedades son inofensivas, algunas cepas han adquirido factores de patogenicidad convirtiéndose en causa común de infecciones nosocomiales y comunitarias. En la actualidad, es la primera causa de bacteriemias y de ITUs en la UE, es causa frecuente de infecciones intraabdominales y es causa a tener en cuenta ante una meningitis neonatal. Además, es responsable habitual de toxiinfecciones alimentarias (*E. coli* O157:H7, o más raramente el O104:H4)

5. 4. 2. Epidemiología

Gracias a la gran flexibilidad de su genoma, adquiere resistencias con facilidad, ya sea por mutaciones cromosómicas (como en la resistencia a quinolonas), como por adquisición de elementos genéticos móviles que codifican resistencias (por ej., la producción de β -lactamasas de espectro extendido o de carbapenemasas).

A nivel de la UE, más de la mitad (58,3%) de las cepas de *E. coli* aisladas en 2018 eran resistentes a por lo menos una familia antibiótica en vigilancia (aminopenicilinas, quinolonas, cefalosporinas de 3ª generación, aminoglucósidos y carbapenems). El mayor porcentaje de resistencias se registró en las aminopenicilinas (57,4%), seguidas de las quinolonas (25,3%), las cefalosporinas de 3ª generación (15,1%) y los aminoglucósidos (11,1%). La resistencia a los carbapenems permanece baja (<0,1%).

La resistencia a 2 o más grupos antibióticos en vigilancia también fue frecuente (23,8%), siendo de nuevo la resistencia a aminopenicilinas la más frecuente.

La tendencia entre 2015 y 2018 fue de una pequeña disminución de las resistencias a aminopenicilinas y aminoglucósidos, manteniéndose el resto de resistencias (únicas y combinadas) sin cambios significativos. Cabe destacar que aunque a nivel europeo la resistencia a carbapenem no mostró cambios significativos, los últimos datos de la European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network (EURGEN-Net) demuestran un aumento en muchos países de la UE entre 2010 y 2018 [Brolund A *et al.*, 2019]

La distribución de resistencias mostró claras variaciones entre los países de la UE en los grupos antibióticos de la Red EARS-Net (excepto la resistencia a carbapenem), notificándose porcentajes más altos en la Europa meridional y oriental. El resultado de estas variaciones fue producto del mayor consumo nacional de antibióticos en los países de Europa meridional y oriental según los datos más recientes de la European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net), y de la íntima relación que guarda el consumo de antibióticos de amplio espectro con los microorganismos resistentes.

Concretamente en España, entre el 65-70% de las cepas de *E. coli* aisladas fue resistente a por lo menos una familia antibiótica en vigilancia. La resistencia a aminopenicilinas (62,9%) fue la más frecuente, siguiendo las quinolonas (32,1%) las cefalosporinas de 3ª generación (13,8%), los aminoglucósidos (14,1%) y los carbapenems (<0,1%). Entre 2015 y 2018 se observó un pequeño pero significativo aumento del porcentaje para la resistencia a cefalosporinas de 3ª generación.

5. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES DE RELEVANCIA CLÍNICA

La *E. coli* resistente supone la primera causa de infecciones y de muertes atribuibles por microorganismo resistente (MR) en la UE según la ECDC. Dada la escasa reducción de los niveles de resistencia, el alto porcentaje de las infecciones por *E. coli* resistente de comunidad (más de la mitad) y el aumento de la *E. coli* resistente a carbapenem en varios países de la UE y en países fronterizos [World Health Organization. 2018], es evidente la necesidad de intensificar los esfuerzos de contención tanto en el área hospitalaria como en la comunitaria.

5. 5. KLEBSIELLA PNEUMONIAE

5. 5. 1. Clínica

La *Klebsiella pneumoniae* es un bacilo gramnegativo, perteneciente al grupo de las *enterobacteriaceae*, que coloniza frecuentemente el tracto gastrointestinal de personas sanas, causando raras veces infección. Su principal papel es como causa de infecciones nosocomiales en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en alcohólicos, diabéticos y EPOC. Las infecciones nosocomiales incluyen ITUs, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones por catéter intravenoso, heridas quirúrgicas, quemaduras y bacteriemias.

Las infecciones causadas por *K. pneumoniae* a menudo son intrahospitalarias y pueden propagarse rápidamente entre los pacientes a través de las manos, lo que conduce a brotes nosocomiales.

En raras ocasiones, sobre todo en personas inmunocomprometidas, produce neumonía adquirida en comunidad (NAC) grave, que tiende a la formación de abscesos y empiemas.

5. 5. 2. Epidemiología

La *k. pneumoniae* adquiere la mayoría de sus resistencias a través de plásmidos y es intrínsecamente resistente a las aminopenicilinas por una β -lactamasa de clase A codificada en su cromosoma.

A nivel de la UE, más de un tercio (37,2%) de las cepas de *k. pneumoniae* aisladas en 2018 eran resistentes a por lo menos una familia antibiótica en vigilancia (es decir, quinolonas, cefalosporinas de 3ª generación, aminoglucósidos y carbapenems). Los mayores porcentajes se registraron en las cefalosporinas de 3ª generación (31,7%), y los quinolonas (31,6%), seguidas de los aminoglucósidos (22,7%) y carbapenem (7,5%). La resistencia a carbapenem es una amenaza creciente porque confiere resistencia a prácticamente todos los β -lactámicos y porque los genes de carbapenemasas (más frecuentemente *OXA-48* y *VIM-1*) suelen estar ubicados en plásmidos que pueden intercambiarse entre una gran variedad de bacterias gramnegativas.

La resistencia a 2 o más grupos antibióticos en vigilancia (30%) fue más frecuente que la resistencia única (7,2%), siendo la resistencia combinada a quinolonas, cefalosporinas de 3ª generación y aminoglucósidos la más frecuente (19,6%).

La tendencia entre 2015 y 2018 de las resistencias a quinolonas y carbapenems fue significativamente creciente, siendo decreciente en el caso de la resistencia a aminoglucósidos.

Los porcentajes de resistencia para los grupos antibióticos sometidos a vigilancia fueron generalmente más altos en los países de Europa meridional y oriental.

5. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES DE RELEVANCIA CLÍNICA

Concretamente en España, entre el 30-35% de las cepas de *k. pneumoniae* aisladas fue resistente a por lo menos una familia antibiótica en vigilancia. La resistencia a las cefalosporinas de 3ª generación (25,5%) fue la más frecuente, siguiendo las quinolonas (23,8%), los aminoglucósidos (19,3%) y los carbapenems (3,8%). Entre 2015 y 2018 no se observaron cambios significativos.

La situación de la *k. pneumoniae* es crítica por el aumento del porcentaje de resistencia a carbapenem (a menudo asociada a la resistencia de otros antibióticos clave) y por su alta mortalidad atribuible. La ECDC estimó que el número de muertes atribuidas a *k. pneumoniae* resistente a carbapenem se multiplicó por seis entre 2007 y 2015. La resistencia a carbapenem presenta un riesgo que subraya la necesidad de una vigilancia estrecha y continua, y de mayores esfuerzos para frenar este aumento.

5. 6. APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA EN *ENTEROBACTERIACEAE* RESISTENTES

Ante el gran reto que suponen las infecciones por *enterobacteriaceae* resistentes, resulta más adecuado hablar de una estrategia global en el manejo que de la elección de un determinado tratamiento antibiótico. Gran parte de la estrategia consiste en seguir las mismas líneas de actuación que deberían de aplicarse en todas las infecciones. A continuación se exponen los principales pasos a seguir:

1. Detección de *enterobacteriaceae* resistentes: Son obligatorias las medidas de aislamiento en pacientes colonizados o infectados.
2. Colonización vs Infección: En primer lugar, es importante diferenciar la colonización de la enfermedad infecciosa. La ausencia de signos de infección y el aislamiento en lugares no estériles (heridas, catéteres de drenaje, recto...) apuntan a una colonización y no precisan de tratamiento antibiótico. Por el contrario, la presencia de signos de infección o el aislamiento en zonas estériles (sangre, líquido ascítico, líquido cefalorraquídeo...) orientan a una infección y requerirá de tratamiento antibiótico (salvo ciertas infecciones de herida quirúrgica que en ocasiones con curas locales y desbridamiento quirúrgico es suficiente)
3. Tratamiento empírico: La amplitud del espectro será elegida en base a la situación clínica del paciente y se ajustará tan pronto como se tengan los resultados microbiológicos.
4. Tratamiento dirigido: Una vez identificado el microorganismo, será posible hacer un tratamiento dirigido que será distinto en función del tipo de bacteria y de infección, pero existen ciertas recomendaciones generales:
 - Administrar el antibiótico de menor espectro según la infección, la gravedad y las características del paciente.
 - Duración del tratamiento: El hecho de tratarse de una infección por un microorganismos resistente no implica tratamientos más prolongados.
 - Tratamiento de enterobacterias BLEE: El uso de carbapenems no es imprescindible, y una alternativa a considerar son los β -lactámicos asociados a β -lactamasas (concretamente amoxicilina-clavulánico y piperacilina-tazobactam)
 - Tratamiento de *Enterobacteriaceae* productora de carbapenemasa (EPC): Consiste en un tratamiento combinado y a dosis altas, empleando carbapenem (solo si CMI

5. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES DE RELEVANCIA CLÍNICA

<8mcg/ml) junto a aminoglucósidos y/o colistina. El reciente descubrimiento de genes transferibles por plásmidos de resistencia a colistina plantea un riesgo sustancial para la salud pública porque limita aún más las opciones de tratamiento. Las enterobacteriaceae resistentes a carbapenem ha sido reconocido por la OMS como bacteria de prioridad crítica para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos.

5. 7. ACINETOBACTER SPP.

5. 7. 1. Clínica

Las especies de *Acinetobacter* son bacilos gramnegativos estrictamente aerobios, no fermentadores y oxidasa negativos. El género *Acinetobacter* consiste en un gran número de especies, pero la *A. baumannii* es la más frecuentemente aislada, la más resistente y la de mayor importancia clínica (responsable del 80% de las infecciones).

Debido a la simplicidad de sus requerimientos de crecimiento, puede encontrarse desde contaminando material hospitalario (es capaz de sobrevivir sobre superficies húmedas o secas durante un mes) hasta colonizando piel, tracto respiratorio y tracto gastrointestinal [Muñoz-Price LS *et al.*, 2008]. Es el microorganismo que con mayor frecuencia coloniza la piel del personal sanitario.

Se trata a menudo de un patógeno oportunista, sobre todo en pacientes en UCI, y por su ubicuidad es mayoritariamente responsable de infecciones nosocomiales. Es habitual que algunas de estas infecciones aparezcan en forma de brotes.

Las infecciones nosocomiales más comunes son las infecciones del tracto respiratorio (en especial, la neumonía asociada a ventilación invasiva), las infecciones de herida quirúrgica, las infecciones del tracto urinario y las bacteriemias asociadas a neumonía o a catéter intravenoso. Cabe señalar que las especies del género *Acinetobacter* pueden causar infecciones supurativas en cualquier órgano o aparato.

Con menor frecuencia, produce infecciones adquiridas en la comunidad (neumonías en el 85% de los casos), sobre todo en alcohólicos, fumadores, diabéticos, EPOC y residentes de países tropicales en vías de desarrollo.

En raras ocasiones, causa infecciones del SNC (particularmente después de intervenciones neuroquirúrgicas), infecciones valvulares, infecciones oculares, infecciones óseo-articulares, y abscesos hepáticos y pancreáticos.

5. 7. 2. Epidemiología

Uno de los principales problemas del *Acinetobacter* es su rapidez para desarrollar mecanismos de resistencia bajo presión antibiótica. Esta habilidad se debe principalmente a la estructura de su genoma, que le permite adquirir mecanismos de resistencia mediante elementos genéticos móviles con mayor probabilidad que otras bacterias. La multitud de especies del género *Acinetobacter*, muchas de localización ubicua, dotan de un gran reservorio de genes de resistencia transmisibles horizontalmente [Bonomo RA *et al.*, 2006]. La mayoría de mecanismos de resistencia adquiridos se deben al contacto con bacterias del ambiente [Gombac F *et al.*, 2006] [Oh JY *et al.*, 2002].

A nivel de la UE, más de la mitad (56,4%) de las especies de *Acinetobacter* aisladas en 2018 eran resistentes al menos a una familia antibiótica sometida a vigilancia (es decir,

5. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES DE RELEVANCIA CLÍNICA

quinolonas, aminoglucósidos y carbapenems). Los mayores porcentajes se registraron en las quinolonas (36,2%), seguidas de los aminoglucósidos (31,9%) y los carbapenem (31,9%).

La resistencia a uno o dos grupos antibióticos fue considerablemente menos frecuente que la resistencia combinada a los tres grupos antibióticos en vigilancia (28,8%).

Entre 2015 y 2018 las resistencias a los grupos antimicrobianos no mostraron cambios significativos.

Se encontraron diferencias geográficas en los porcentajes de resistencia, siendo más altos en países de Europa meridional y oriental, que en países de Europa septentrional. Esta diferencia está relacionada con el mayor uso de antibióticos de amplio espectro en estos países. De todos los microorganismos bajo vigilancia por la EARS-Net, el *Acinetobacter* es el que presenta una mayor variación en los porcentajes de resistencia entre países. El porcentaje de aislados que resisten al menos a un grupo antibiótico en vigilancia oscila entre el 0% y el 96,1%.

Concretamente en España, entre el 60-65% de las cepas de *Acinetobacter* aisladas fue resistente a por lo menos una familia antibiótica en vigilancia. La resistencia a quinolonas (56,8%) fue la más frecuente, siguiendo los carbapenem (54,3%) y los amigolucósidos (49,4%). La resistencia combinada se halló en un 44,4% de las especies de *Acinetobacter* aisladas. Entre 2015 y 2018 los antibióticos vigilados por la EARS-Net no mostraron cambios significativos.

El género *Acinetobacter* supone una alarma sanitaria mundial por sus altos niveles de multirresistencia y por su capacidad de sobrevivir en entornos húmedos o secos durante largos periodos de tiempo. Estas características limitan gravemente las opciones de tratamiento y aumentan indudablemente la morbimortalidad del paciente. La mortalidad asociada con la infección de *Acinetobacter* es muy variable (19-54%) y dependerá del estado clínico del paciente.

El *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem es uno de los microorganismos reconocidos por la OMS como bacteria de prioridad crítica para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos.

5. 7. 3. Aproximación terapéutica

Las especies del género *Acinetobacter* son intrínsecamente resistentes a la mayoría de antibióticos debido a su permeabilidad selectiva, pero el mayor peligro de este microorganismo es su gran capacidad para adquirir genes de resistencia a través de elementos genéticos móviles (plásmidos, transpones e integrones).

Una vez aislado el *Acinetobacter* es preciso identificar la fuente de origen y establecer su posible cadena epidemiológica para así prevenir la diseminación. Las principales medidas de prevención son: la higiene de manos en los cinco momentos (antes de tocar al paciente, antes de realizar una tarea limpia/ séptica, después del riesgo de exposición a líquidos corporales y después del contacto con el entorno del paciente); las medidas de aislamiento; la descontaminación ambiental (desinfección de la habitación y del equipamiento médico contenido en ella); altas precoces de pacientes colonizados; control del uso de antibióticos e identificación precoz de nuevos casos.

5. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES DE RELEVANCIA CLÍNICA

Tras las medidas de prevención, es necesario determinar si se trata de una infección, una colonización o una contaminación de la muestra clínica para evitar el mal uso de antibióticos. Por regla general solo las infecciones recibirán terapia antibiótica.

Antes de disponer de los resultados del antibiograma, las posibles antibióticos activos incluyen:

- Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación: Si es sensible constituye el tratamiento de elección.
- Carbapenem: Durante años fue considerado el tratamiento de elección en infecciones graves y como tratamiento empírico, pero la creciente aparición de cepas resistentes a carbapenemasas (sobre todo carbapenemasas clase B y D) ha obligado la utilización de otros antibióticos.
- Sulbactam: Es un inhibidor de β -lactamasas con acción bactericida frente a *Acinetobacter*. Se administra habitualmente con un β -lactámico (ampicilina, imipenem). No se recomienda su uso en monoterapia en infecciones graves. Es una de las opciones terapéuticas frente a *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos.
- Aminoglucósidos (sobre todo amikacina): Tiene acción bactericida frente a *Acinetobacter baumannii*. Son opciones terapéuticas en cepas sensibles, pero dadas sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas se deben usar en combinación con otros antibióticos (excepto en ITUs).
- Quinolonas: Si es sensible, tiene acción bactericida frente a *Acinetobacter*.
- Colistina: Tiene actividad bactericida frente a las diferentes especies de *Acinetobacter* y es una de las opciones terapéuticas frente a *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos. Su principal inconveniente es la nefrotoxicidad, que aparece durante los primeros días de tratamiento y puede mantenerse hasta 15 días tras interrupción. Además, la colistina tiene una pobre penetración en líquido ceforraquídeo (LCR) y parénquima pulmonar; en estos casos será necesaria la administración vía intratecal o intraventricular, así como el uso de nebulizaciones.
- Tigeciclina: La resistencia a tigeciclina se mantiene rara. Está contraindicado su uso en monoterapia por la aparición de resistencias durante el tratamiento.

La aparición de nuevas cepas resistentes limitan la disponibilidad antibiótica al mínimo, obligando en algunos casos la utilización combinada de antibióticos como carbapenem o ampicilina-sulbactam con colistina. Esta combinación ha demostrado una mayor supervivencia que la colistina en monoterapia, pero la falta de ensayos clínicos controlados y la variabilidad de resistencias entre países, hace difícil elegir la mejor combinación [Shields RK *et al.*, 2012]. La combinación de colistina con rifampicina o fosfomicina no ha demostrado una disminución de la mortalidad con respecto a la colistina en monoterapia [Durante-Mangoni E *et al.*, 2012].

El tratamiento empírico deberá basarse en el patrón de sensibilidad del centro, en el riesgo que tiene el paciente de haber adquirido una cepa resistente y en la gravedad del paciente. Los factores de riesgo que predisponen al paciente para la infección por *Acinetobacter* resistente, incluyen: factores dependientes del huésped (cirugía mayor reciente, traumatismo, quemaduras) y factores externos (estancia hospitalaria prolongada, ingreso hospitalario en UCI, ventilación mecánica, uso de dispositivos intravasculares,

5. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES DE RELEVANCIA CLÍNICA

sonda vesical, tubos de drenaje, uso de antibióticos de amplio espectro) [Playford EG et al., 2005].

5. 8. *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

5. 8. 1. Clínica

La *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo gramnegativo estrictamente aerobio, no fermentador y oxidasa positivo. Esta especie es ubicua y prefiere los ambientes húmedos. A nivel individual suele colonizar la piel normal de la zona axilar, inguinal y anogenital; a nivel ambulatorio u hospitalario suele encontrarse en aseos y recipientes para orina. Se trata de un patógeno oportunista, especialmente de pacientes neutropénicos, y mayoritariamente intrahospitalario.

Las infecciones más frecuentes son las infecciones de piel y partes blandas (ectima gangrenoso, otitis externa maligna, foliculitis del jacuzzi, heridas punzantes profundas en pies y quemaduras), las infecciones de vías aéreas (en España es la 1ª causa de neumonía en UCI y de neumonía en pacientes con ventilación invasiva; también es causa frecuente de bronquitis en pacientes con fibrosis quística), ITUs (sobre todo en sondados y en post-quirúrgicos con antibiótico de amplio espectro) y bacteriemias.

En escasas ocasiones, producen infecciones oculares (por úlceras corneales o contaminación de lentes de contacto), infecciones gastrointestinales (sobre todo abscesos rectales en inmunodeprimidos), infecciones del SNC (en especial después de intervenciones neuroquirúrgicas) e infecciones valvulares (sobre todo tras cirugías cardíacas abiertas o en válvulas naturales de adictos a droga por vía parenteral, ADVP).

5. 8. 2. Epidemiología

La *P. aeruginosa* es un microorganismo difícil de tratar porque presenta resistencia intrínseca a varios grupos de antimicrobianos. Esta resistencia natural se debe sobre todo a la baja permeabilidad de su membrana externa (su porina principal limita significativamente el paso de antimicrobianos) y a sus sistemas de expulsión activa. Además, casi la totalidad de las cepas expresan una β -lactamasa cromosómica de clase C (AmpC, no inhibible por β -lactamasas habituales, como el ácido clavulánico)

A nivel de la UE, casi un tercio (32,1%) de las cepas de *P. aeruginosa* aisladas en 2018 eran resistentes al menos a una familia antibiótica sometida a vigilancia (es decir, quinolonas, aminoglucósidos, piperacilina-tazobactam, ceftazidima y carbapenems). Los mayores porcentajes se registraron en las quinolonas (19,7%) y la piperacilina-tazobactam (18,6%), seguidas de cerca por los carbapenem (17,2%), la ceftazidima (14,1%) y los aminoglucósidos (11,8%).

La resistencia a 2 o más grupos antibióticos en vigilancia se observó en el 19,2% de las cepas aisladas.

La tendencia entre 2015 y 2018 fue significativamente decreciente en las resistencias aisladas de aminoglucósidos y carbapenems; y en la resistencia combinada (resistencia a tres o más antibióticos en vigilancia)

Los porcentajes de resistencia de los grupos antibióticos sometidos a vigilancia fueron generalmente más altos en los países de Europa meridional y oriental. Este hallazgo se atribuye a un mayor consumo de antibióticos de amplio espectro.

5. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES DE RELEVANCIA CLÍNICA

Concretamente en España, la resistencia a quinolonas (20,1%) fue la más frecuente, siguiendo los carbapenem (18,6%), los aminoglucósidos (11,6%), la piperacilina-tazobactam (10,9%) y la ceftazidima (8,7%). La resistencia combinada se halló en un 10,9% de las cepas aisladas. Entre 2015 y 2018 se observaron tendencias decrecientes tanto en las quinolonas, los aminoglucósidos y los carbapenem, como en la resistencia combinada; el resto de antibióticos vigilados por la EARS-Net no mostraron cambios significativos.

La presencia de *P. aeruginosa* resistente se asocia a un aumento de la mortalidad y la estancia hospitalaria, principalmente en UCI. Estas consecuencias se han de abordar con una correcta prevención (respetando meticulosamente las prácticas de control de infecciones) y con nuevos antibióticos activos (la OMS reconoce a la *P. aeruginosa* resistente a carbapenem como bacteria de prioridad crítica para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos)

5. 8. 3. Aproximación terapéutica

La *P. aeruginosa* puede adquirir resistencias mediante múltiples mecanismos (varias clases de β -lactamasas, mutaciones de las dianas antibióticas, pérdida de porinas, bombas de expulsión activas, etc. Estas cepas resistentes suponen un desafío para encontrar un tratamiento empírico inicial apropiado.

Los grupos antimicrobianos que permanecen activos incluyen:

- **Penicilinas**: Las únicas con actividad antipseudomonas son la ticarcilina-clavulánico y la piperacilina-tazobactam.
- **Cefalosporinas**: Las únicas con actividad antipseudomonas son la ceftazidima (unida a avibactam es también activa frente a cepas de *P. aeruginosa* con producción de β -lactamasas de clase A, C y D), la cefepima, el ceftolozano-tazobactam y el ceftobiprole. La ceftazidima y la cefepima son de elección cuando se demuestra su sensibilidad en el antibiograma.
- **Carbapenem**: Su amplio espectro obliga a desescalar en función de los resultados del antibiograma. Es preferible evitar el uso de imipinem porque se ha asociado con la selección de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* resistentes.
- **Monobactámicos**: El único disponible es el aztreonam. Es útil en pacientes con infecciones graves y alérgicos a β -lactámicos; en resistencias mediadas por carbapenemasas de clase B; y en sinergia con aminoglucósidos.
- **Aminoglucósidos (sobre todo amikacina, gentamicina y tobramicina)**: Evitar su uso en monoterapia ya que se asocia a selección de cepas resistentes. Su combinación con β -lactámicos suele ser el tratamiento de elección.
- **Quinolonas**: Es preferible el sitafloxacino sobre el levofloxacino y el ciprofloxacino para evitar la selección de cepas resistentes.
- **Polimixinas**: La colistina es una buena opción como tratamiento de rescate en cepas altamente resistentes.
- **Rifampicina**: Debe utilizarse siempre en combinación, especialmente indicada en casos de bacteriemias refractarias.

5. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES DE RELEVANCIA CLÍNICA

Las pautas de tratamiento dependen del sitio y la gravedad de la infección, y del antibiograma. En líneas generales se diferencian cuatro grandes grupos:

- Infecciones localizadas sin tratamiento antibiótico: No requieren tratamiento antibiótico ni la foliculitis del jacuzzi ni la bacteriurias asintomáticas (salvo en pacientes de riesgo o antes de una intervención quirúrgica)
- Infecciones localizadas con tratamiento antibiótico: Los tratamiento tópicos u orales solo están indicados en infecciones localizadas (otitis externas, úlceras corneales y algunas infecciones de partes blandas), que no sean graves.
- Infecciones sistémicas: Recientemente, se ha demostrado que la terapia parenteral con un solo fármaco β -lactámico con actividad antipseudomonas o una quinolona, sensibles en el antibiograma, son equivalentes a la clásica terapia combinada (un aminoglucósido más un β -lactámico con actividad antipseudomonas) en infecciones graves y en pacientes neutropénicos febriles. A veces en las infecciones de vías respiratorias se combina la terapia sistémica con terapia inhalatoria.
- Tratamiento empírico: El tratamiento de las infecciones con sospecha de *P. aeruginosa* resulta complejo y requiere de terapias combinadas, empleando fármacos con diferentes mecanismos de acción o resistencia. Es muy importante la adaptación de dicha pauta según el antibiograma. La combinación más empleada es piperacilina-tazobactam más amikacina.

6. CONCLUSIONES

La amenaza de la resistencia antibiótica es solucionada temporalmente con el desarrollo de nuevos antibióticos. En base al fenómeno constante de 'nuevo antibiótico-nueva resistencia' es de prever una carrera entre la humanidad y las bacterias. Con objeto de sacar ventaja, es necesaria una comprensión completa de los mecanismos de acción y resistencia de los antibióticos que ayuden el diseño de nuevas estrategias novedosas que prolonguen la vida útil de los antibióticos actuales, y que eviten un uso inadecuado de los mismos.

Pese al esfuerzo de este TFG por proporcionar aproximaciones terapéuticas en base a los antibióticos actualmente aprobados, es imperativo señalar la necesidad urgente y de carácter inmediato de nuevos antibióticos; de nuevos programas para regularizar todas las áreas que impliquen el uso de estos medicamentos, incluido el manejo de sus aguas residuales, y de optimizar las medidas de prevención y control de este tipo de infecciones.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Alovero FL, *et al.* Engineering the specificity of antibacterial fluoroquinolones: benzenesulfonamide modifications at C-7 of ciprofloxacin change its primary target in *Streptococcus pneumoniae* from topoisomerase IV to gyrase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:320–325.
- Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(2): S49-S56
- Brolund A, Lagerqvist N, Byfors S, Struelens MJ, Monnet DL, Albiger B, *et al.* Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries. *Euro Surveill.* 2019;24(9)
- Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollman B. Goodman and Gilman: Las Bases farmacológicas de la terapéutica. 13^a ed. México: McGraw Hill Interamericana; 2019.
- Busse HJ, *et al.* The bactericidal action of streptomycin: membrane permeabilization caused by the insertion of mistranslated proteins into the cytoplasmic membrane of *Escherichia coli* and subsequent caging of the antibiotic inside the cells due to degradation of these proteins. *J Gen Microbiol.* 1992;138:551–561.
- Cantón R, Alós JI, Baquero F, *et al.*; Grupo de Consenso de Recomendaciones para Selección de Antimicrobianos y Concentraciones en Estudio de Sensibilidad in vitro con Sistemas Automáticos y Semiautomáticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:394-400
- Casapao AM, Kullar R, Davis SL, *et al.* Multicenter study of high-dose daptomycin for treatment of enterococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(9):4190–4196.
- Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56-66.
- Cercenado E, Saavedra-Lozano J, *et al.* El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I). *An Pediatra Contin.* 2009;7(4): 214-217.
- D'Atri F, Arthur J, Blix HS, Hicks LA, Plachouras D, Monnet DL, *et al.* Targets for the reduction of antibiotic use in humans in the Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) partner countries. *Euro Surveill.* 2019;24(28).
- Duarte C, Rodríguez M, Sanabria O, Realpe M. Procedimientos para el diagnóstico de neumonías y meningitis bacterianas y la caracterización de cepas de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* SIREVA II. Pan American Health Organization. 2012;64.
- Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, *et al.* Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious

infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. Clin Infect Dis 2013;57:349-355.

- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 3ª ed. Barcelona: Masson SA; 1997.
- Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2006;6:2137–2145
- Goldstein EJ, *et al.* *In vitro* activities of the new semisynthetic glycopeptide telavancin (TD-6424), vancomycin, daptomycin, linezolid, and four comparator agents against anaerobic gram-positive species and *Corynebacterium spp.* Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:2149–2152.
- Gombac F, Riccio ML, Rossolini GM, Lagatolla C, Tonin E, Monti-Bragadin C, *et al.* Molecular characterization of integrons in epidemiologically unrelated clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from Italian hospital reveals a limited diversión of gene cassette arrays. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:3665-8
- Grayson ML. Kucers' The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs. 6ª ed. London: Hodder Arnold; 2010.
- Jones T, Yeaman MR, Sakoulas G, Yang SJ, Proctor RA, Sahl HG, *et al.* Failures in clinical treatment of *Staphylococcus aureus* infection with daptomycin are associated with alterations in surface charge, membrane phospholipid asymmetry and drug binding. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:269–278.
- Katzung B, Trevor A, Kruidering M. Basic and clinical pharmacology. 13ª ed. California: McGraw Hill; 2014.
- Kinross P, Petersen A, Skov R, Van Hauwermeiren E, Pantosti A, Laurent F, *et al.* Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among human MRSA isolates, European Union/European Economic Area countries, 2013. Euro Surveill. 2017;22(44).
- Kühn I, Iversen A, Finn M, Greko C, Burman LG, Blanch AR, *et al.* Occurrence and relatedness of vancomycin-resistant enterococci in animals, humans, and the environment in different European regions. Appl Environ Microbiol. 2005;71:5383-5389.
- Lee S, Kim NJ, Choi S, Kim TH, Chung JW, Choo EJ, Kwak YG *et al.* Risk factors for acquisition of Imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:224-228
- Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2003;36:1418-1423

- 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;18:268-281
- Martínez Martínez L. Detección de microorganismos multirresistentes. *Rev Med Valdecilla.* 2016;1(1): 17-25.
- Martínez Martínez L. Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. *Rev Med Valdecilla.* 2016;1(1): 7-16.
- Mensa J, Barberán J, Llinares P, *et al.* Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21(4): 234-258
- Mensa J, Soriano A, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F, *et al.* Guía de terapéutica antimicrobiana 2019. Barcelona: Antares; 2019.
- Muñoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 2008;358:1271-81
- O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist.* 2015;8:217-230.
- Oh JY, Kim KS, Jeong YW, Cho JW, Park JC, Lee JC: Epidemiological typing and prevalence of integrons in multiresistant *Acinetobacter* isolates. *APMIS* . 2002;110:247-52
- Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) and European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial Resistance. Tackling the burden in the European Union. Briefing note for EU/EEA countries. Paris: OECD/ECDC 2019.
- Pankey, G., Ashcraft, D., Patel, N. In vitro synergy of daptomycin plus rifampin against *Enterococcus faecium* resistant to both linezolid and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:5166- 5168
- Phillips I, Casewell M, Cox T, De Groot B, Friis C, Jones R, *et al.* Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:28-52.
- Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect.* 2007;65:204-211
- Prescott L, Harley J, Klein D. *Microbiology.* 4^a ed. Boston: McGraw Hill; 1999.
- Rand, K.H., Houck, H. Daptomycin synergy with rifampicin and ampicillin against vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53 530-532.
- Rand KH, Houck HJ. Synergy of daptomycin with oxacillin and other β -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48: 2871-2875

- Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med*. 2006;34:2069-2074
- 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 although solid organ transplant recipients. *PloS one*. 2012;7(12).
- Shorr AFM, Micek STP, Kollef MHM. Inappropriate therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resource utilization and cost implications. *Crit Care Med*. 2008;36:2335-2340.
- Somoskovi A, *et al.* The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Res*. 2001;2:164–168.
- World Health Organization. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual Report 2018. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018.
- Yang SJ, Kreiswirth BN, Sakoulas G, Yeaman MR, Xiong YQ, Sawa A, *et al.* Enhanced expression of *dltABCD* is associated with the development of daptomycin nonsusceptibility in a clinical endocarditis isolate of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*. 2009;192:1916–1920.