

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

Antiguos Anales de la Casa de Salud Valdecilla

Volumen 1 | Número 1 | Junio 2016

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

SUMARIO REV MED VALDECILLA. 2016:1 (1).

Pág. 5 EDITORIAL

Los microorganismos multirresistentes como problema de salud pública

Rodríguez-Baño J.

Pág. 7 Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos

Martínez-Martínez L.

Pág. 17 Detección de microorganismos multirresistentes

Martínez-Martínez L.

Pág. 26 Epidemiología de los gérmenes multirresistentes

Rodríguez-Cundín P, Antolín F, Wallmann R, Fabo M, Portal T, Rebollo-Rodrigo H.

Pág. 31 Prevención y control de infecciones por microorganismos multirresistentes

Wallmann R, Rodríguez-Cundín P, Antolín F, Valle T, Aja A, Rebollo-Rodrigo H.

Pág. 35 Uso racional de los antibióticos y multirresistencia. Nuevos antimicrobianos

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

Pág. 44 Aproximación terapéutica a las infecciones por microorganismos multirresistentes

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

Pág. 57 Definición de Microorganismo Multirresistente e Indicación para la Aplicación de Medidas de Vigilancia y Control (marcadores de aislamiento) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España.

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

Junta Directiva

Director Honorífico:

Dr. Jesús Flórez Beledo.

Director:

Dr. José Manuel Rabanal Llevot.

Subdirectores:

Dr. Jesús González Macías.

Dr. Miguel Ángel Piris Pinilla.

Dr. Javier Adín Ibarra.

Secretarios:

Dra. Concepción Fariñas Álvarez.

Dr. Marcos López Hoyos.

Dr. Juan Francisco Nistal Herrera.

Comité Editorial

Editores:

Dr. José Antonio Amado Señaris.

D. Mario Corral García.

Consejo de Redacción

Dr. M. Arias Rodríguez.

Dr. J. Arrizabalaga Aguirreazaldegui.

Dr. F.J. Blanco García.

Dr. A. Carracedo Álvarez.

Dr. J. del Castillo Diego.

Dr. J. Castillo Sánchez.

Dra. M.J. Caveró Pérez.

Dr. J.M. Cifrián Martínez.

Dra. M.A. de Cos Cossío.

Dr. B. Crespo Facorro.

Dr. J. Crespo García.

Dr. M. Delgado Rodríguez.

Dr. A. Díez Pérez.

Dra. M.C. Fariñas Álvarez.

Dra. E. Gallardo Agromayor.

Dr. L. García-Castrillo Riesgo.

Dr. F.J. Gómez Cimiano.

Dr. M.A. González-Gay Mantecón.

Dr. M.A. Hernández Hernández.

Dra. A. de Juan Ferré.

Dra. L. López de Munáin.

Dr. M. López-Botet Arbona.

Dr. S. Maldonado Vega.

Dr. L. Martínez Martínez.

Dr. J.R. de Miguel Sesmero.

Dr. C. Morales Angulo.

Dr. J.M. Odriozola Feu.

Dr. J.M.Dr. J.A. Portillo Martín.

Dra. M.J. Sedano Tous.

Dr. J.M. de la Torre Hernández.

Dr. A. Vázquez Barquero.

Dra. L. Yáñez San Segundo.

La Revista Médica Valdecilla (Rev Med Valdecilla) nace por iniciativa de la Dirección Médica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Revista científica de acceso abierto en español o inglés y periodicidad cuatrimestral (tres números al año). Es continuación de los Anales de la Casa de Salud Valdecilla (1930-1936, 1944-1969, 1974).

Disponible en internet: www.humv.es

Copia en papel disponible para consulta en la Biblioteca Marquesa de Pelayo.

Contacto: macorral@humv.es

ISSN: 2444-3840

Depósito legal: SA 70-2015

CC BY NC ND

IMPRESA 10/928

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

EDITORIAL

Los microorganismos multirresistentes como problema de salud pública.

Dr. Jesús Rodríguez-Baño

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla. Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI).

Ya nadie duda que la resistencia a los antibióticos es un problema de salud pública global. En los últimos años, todas las instituciones relevantes (Organización Mundial de la Salud, *European Centre for Disease Prevention and Control and Prevention*, *Centers for Disease Control and Prevention*) han publicado documentos explicando la trascendencia y alcances del problema. El riesgo de infecciones causadas por microorganismos intratables amenaza la cirugía, los trasplantes, la quimioterapia anticancerosa, el uso de inmunosupresores... la medicina moderna. Sin embargo, no se termina de afrontar el problema de manera decidida. Esta situación recuerda inevitablemente (y sin pretender comparar la magnitud de ambos problemas ni sus consecuencias) a la situación del calentamiento global: parece haber acuerdo en la gravedad de la situación pero las medidas que se toman no son acordes con la misma.

Solemos definir como multirresistentes a los microorganismos que presentan resistencia a fármacos de al menos 3 familias a los que naturalmente serían sensibles. En realidad, de lo que se trata es de decir que son microorganismos para los que tenemos dificultades reales de tratamiento. En los últimos 20 años hemos asistido a una diseminación muy rápida de estos microorganismos; entre ellos podemos destacar algunas bacterias grampositivas, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina; el primero de estos tuvo una diseminación en los hospitales muy importante durante los años 80 y 90, y desde entonces la situación se ha estabilizado probablemente por la actividad de los programas de control en los hospitales y también por cambios en los clones predominantes. El segundo de estos patógenos no ha sido hasta ahora un gran problema en España pero lo ha sido en algunos centros

concretos, y lo es en Estados Unidos y otros países, y desde luego hay que mantenerse alerta.

Sin embargo, el mayor problema presente es el causado por las bacterias gramnegativas. La rápida diseminación de beta-lactamasas (de espectro extendido, AmpC plasmídicas y, más recientemente, carbapenemasas) en todo el mundo conforma la epidemia perfecta. Se trata de un problema complejo. Sus causas son multifactoriales, incluyendo el uso de antibióticos en agricultura y ganadería, además de en mascotas y humanos, la transmisión en hospitales y centros sociosanitarios con niveles insuficientes de control de la transmisión, o la interconexión mundial a través de los millones de viajeros o transporte de alimentos. Está claro que el problema no puede abordarse con medidas sencillas y unitarias, pero las medidas que deben implantarse (de nuevo, como ocurre en el calentamiento global) no son baratas: inversión en investigación, en conseguir un cambio cultural, en medios humanos y materiales que posibiliten un control eficaz del uso de antibióticos y de la transmisión a todos los niveles.

España es, entre los países desarrollados y como ocurre con otros países del sur de Europa, uno de los más afectados por el problema de la resistencia. Estos países compartimos determinadas costumbres, algunas de las cuales hacen de nuestra forma de vida algo envidiable. Pero también compartimos una inadecuada cultura higiénica, una insuficiente formación sobre el uso de antibióticos, una falta de recursos endémica para afrontarlo. Pero la cosa tiene solución: si hemos sido capaces de dejar de fumar en establecimientos públicos o reducido la tasa de accidentes de tráfico de forma drástica a niveles de los países del norte de Europa, por hablar de dos males que considerábamos endémicos, está claro que esto también podemos hacerlo.

De hecho, España, como país, ocupa los puestos 4º y 6º en investigación en las áreas de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, respectivamente¹. El conocimiento es el mejor aliado en las situaciones de crisis sanitaria. Por eso la inversión en investigación es tan importante. El conocimiento profundo de las bases moleculares de la resistencia, que permita identificar nuevas dianas y estrategias, el desarrollo de nuevos fármacos (antibióticos y no antibióticos), la reevaluación de antibióticos olvidados, la identificación de las claves epidemiológicas o la comprobación de la eficacia de distintas estrategias para mejorar el uso de antibióticos y las medidas de control son las herramientas que, más allá de su valor académico, contribuirán a solucionar o paliar el problema. Siempre, claro está, que luego sean aplicadas en la práctica real. Este monográfico de la Revista Médica Valdecilla es oportuno y necesario para situar el problema en su verdadera dimensión, examinar sus claves y plantear lo que podemos y debemos hacer aquí y ahora.

Reconocimientos

JRB recibe financiación para la investigación del Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III - cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional "Una manera de hacer Europa" FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD12/0015), y de la *Innovative Medicines Initiative, European Union's Seventh Framework Programme and EFPIA partners*.

Referencias

Ramos JM, González-Alcaide G, Gutiérrez F. Análisis bibliométrico de la producción científica española en Enfermedades Infecciosas y en Microbiología. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:166-176.

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos.

Martínez-Martínez L.

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Biología Molecular, Universidad de Cantabria. Santander.

Palabras clave:

Resistencia,
Antimicrobianos,
 β -lactamasas,
Porinas, Diana,
Plásmidos,
Integrones,
Transposones,
Bacteriófagos.

Keywords:

Resistance,
Antimicrobial agents,
 β -lactamases,
Porins, Target,
Plasmids, Integrons,
Transposons,
Bacteriophages.

Resumen:

La resistencia a los antimicrobianos es en la actualidad un grave problema de salud. Estos compuestos seleccionan las bacterias resistentes que aparecen en las poblaciones bacterianas como consecuencia de errores en la replicación del ADN; algunos de ellos son capaces de inducir una respuesta bacteriana al estrés, ocasionando un incremento de la tasa de mutación que indirectamente puede favorecer el aumento de mutantes resistentes. A nivel bioquímico ello se traduce en distintos tipos de mecanismos: disminución de la acumulación intracelular (pérdida o alteración de porinas,...), hidrólisis o modificación (múltiples tipos de β -lactamasas, de enzimas modificadoras de aminogluósidos,...), eliminación activa por bombas de expulsión, alteración, protección o hiperproducción de la diana (diversos ejemplos, como producción de la proteína fijadora de penicilina 2^a en cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, genes en mosaico de *Streptococcus pneumoniae* resistente a β -lactámicos, alteraciones de topoisomerasas de clase II en cepas resistentes a quinolonas, modificación del lipopolisacárido en bacterias gramnegativas resistentes a polimixinas, proteínas Qnr, hiperproducción de dihidropteroatosintetasa que causa resistencia a sulfamidas) y aparición de nuevas vías metabólicas que suplen las que se bloquean por acción del antimicrobiano. Las bases genéticas del proceso son muy complejas y dependen de la aparición de mutaciones, de procesos de reorganización genética y de adquisición de genes por transferencia horizontal. Las secuencias de inserción, los diversos tipos de transposones y varias clases de integrones (en especial las clase 1, 2 y 3) son elementos genéticos relacionados con la resistencia. La adquisición de genes por transferencia horizontal puede tener lugar por medio de conjugación (asociada a ciertos tipos de plásmidos; el proceso más importante desde el punto de vista clínico), transducción (dependiente de bacteriófagos) o transformación (captura de ADN del medio externo). El conocimiento de todos estos mecanismos es importante para el control de la resistencia a los antimicrobianos.

Abstract:

Antimicrobial resistance is currently a major health problem. Antimicrobial agents select for resistant bacteria appearing as a consequence of mistakes occurring during DNA replication; some compounds are also able of inducing the SOS response, which determines an increased mutation rate and indirectly allow for the emergence of a higher number of resistant mutants. From a biochemical point of view this translates into different mechanisms, including: decreased intracellular accumulation (lost or altered porins,...), hydrolysis or modification (multiple β -lactamases, diverse aminoglycoside-modifying enzymes,...), active elimination by efflux pumps, alteration, protection or target hyperproduction (multiple examples, such as production of the penicillin-binding protein 2a in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, mosaic genes in β -lactam resistant *Streptococcus pneumoniae*, altered class II topoisomerases in quinolone-resistant bacteria, lipopolysaccharide modification in gramnegative organisms resistant to polymyxins, Qnr proteins, hyperproduction of dihydropteroate synthetase causing resistance to sulfamides) and creation of new metabolic pathways bypassing those blocked by antimicrobial agents. The genetic aspects of these mechanisms are very complex, being related to mutation, genetic reorganization and horizontal gene transfer. Insertion sequence, diverse types of transposons and several classes of integrons (particularly class 1, 2 and 3) are key elements related to resistance. Acquisition of resistance genes by horizontal transfer may occur by three different processes: conjugation (due to some plasmids; this is the most important process from a clinical point of view), transduction (related to bacteriophages) or transformation (capture of naked DNA from the environment). Improving our knowledge about these mechanisms is of great importance for the control of bacterial resistance to antimicrobial agents.

Correspondencia: lmartinez@humv.es

Introducción

La resistencia a los antimicrobianos representa en la actualidad uno de los principales problemas de salud, que afecta no solo al entorno del hospital sino también al resto del sistema sanitario¹.

El estudio de las bases bioquímicas y genéticas de este problema es uno de los aspectos claves para su adecuado control; dicha cuestión será el objeto de esta revisión. En la misma se abordará la resistencia en bacterias, pero realmente, también es preocupante la situación en hongos, virus y parásitos de interés clínico.

En los últimos años se está teniendo acceso a la información genética de miles de bacterias, gracias a las técnicas de secuenciación masiva². Esta tecnología ha permitido corroborar que la práctica totalidad de los microorganismos analizados presentan cierto grado de resistencia natural (intrínseca) a los antimicrobianos, bien por la presencia de genes que codifican mecanismos de resistencia, o bien porque carecen de la diana de acción donde deben actuar algunos antibióticos (Tabla 1). Además, los microorganismos pueden sufrir mutaciones o incorporar genes procedentes de otros microorganismos resistentes, sobreviniendo en este caso la denominada resistencia adquirida; esta última es aún más importante en clínica, por ser menos predecible que la resistencia intrínseca. Si, como consecuencia de la expresión de estos mecanismos, el microorganismo puede sobrevivir a las concentraciones que el antimicrobiano alcanza en el foco de la infección, la resistencia natural alcanza trascendencia clínica. Por tanto, desde este último punto de vista, el concepto de resistencia es relativo, implicando tanto al microorganismo, como al antimicrobiano como al paciente.

Una cuestión conceptual clave en el problema de la resistencia a los antimicrobianos es que las

poblaciones bacterianas pueden incluir individuos que, como consecuencia de errores no corregidos del proceso de replicación del ADN adecuadamente, contienen mutaciones capaces de otorgar una ventaja selectiva en presencia de antimicrobianos, precisamente porque dichas mutaciones se traducen en un mecanismo de resistencia. De este modo, los antimicrobianos eliminan a todos los individuos sin mutación (sensibles) y seleccionan los mutantes. Dicho de otro modo: las bacterias resistentes aparecen con independencia de que exista o no antimicrobiano en el entorno, pues este es solamente el elemento que lleva a cabo el proceso darwiniano de selección. También se ha demostrado que algunos antimicrobianos (fluoroquinolonas, trimetoprim,...) son capaces de inducir una respuesta bacteriana al estrés (respuesta tipo SOS, así denominada en referencia a la sencilla señal de socorro del código Morse ampliamente utilizada a nivel internacional) en la que se activan genes que codifican polimerasas de baja fidelidad (esto es, cometen más errores durante el proceso de replicación del ADN); como consecuencia de ello, las tasas de mutación se incrementan, y como algunas de estas mutaciones son beneficiosas para proteger a la bacteria del antimicrobiano que indujo SOS, en última instancia la presencia de ese antibiótico acaba generando más mutantes frente al mismo que cuando la bacteria crece en ausencia del mismo³; como puede entenderse, el antimicrobiano tiene una acción indirecta en este proceso, y tampoco podría considerarse que sea la causa primaria de la aparición de mutantes resistentes.

En los últimos años está adquiriendo especial importancia el concepto de multiresistencia a los antimicrobianos. Sorprendentemente, hasta no hace mucho no se había establecido una definición internacionalmente aceptada para este término⁴. En la actualidad se considera que un microorganismo presenta multiresistencia adquirida (*multidrug*

Tabla 1. Ejemplos de resistencia natural (intrínseca) a los antimicrobianos.

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>Citrobacter koseri</i> ,...	Aminopenicilinas	β -lactamasa cromosómica de clase A
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Carbapenémicos	Carbapenemasa cromosómica de clase B
Anaerobios	Aminoglucósidos	Transporte inadecuado

Tabla 2. Mecanismos bioquímicos de resistencia a los antimicrobianos.

Tipo de mecanismo	Ejemplos
Disminución de la permeabilidad	Pérdida o modificación estructural de las porinas
Modificación del antimicrobiano	β -lactamasas; enzimas modificadoras de aminoglucósidos; Acetiltransferasa de cloranfenicol,...
Expulsión activa	Bombas de expulsión activa
Alteración, protección o hiperproducción de la diana	PBP2a de <i>S. aureus</i> resistente a meticilina PBPs en mosaico de <i>S. pneumoniae</i> Alteraciones de las topoisomerasas Alteración del peptidoglucano en <i>Enterococcus</i> resistentes a glucopéptidos Metilasas ribosómicas Proteínas Qnr Hiperproducción de dihidrofolato sintetasa
Nuevas vías metabólicas	Auxotrofismo de timina

resistant, en la nomenclatura inglesa, MDR) cuando al menos es resistente a un antimicrobiano de tres o más familias consideradas útiles en el tratamiento habitual del agente infeccioso en cuestión. Si solamente quedan representantes de dos familias de antimicrobianos como opciones terapéuticas, se dice que el microorganismo presenta multiresistencia extendida (*extensively drug-resistant*, XDR). Finalmente, si la bacteria es resistente a todos los antimicrobianos de todas las familias de antibióticos disponibles, se la considera panresistente (*pandrug resistant*, PDR)⁴.

Mecanismos bioquímicos de resistencia

Las bacterias disponen de múltiples mecanismos que desembocan en la incapacidad de los antimicrobianos para inhibir su crecimiento o causar su muerte. A continuación se presentan, de forma sucinta, estos mecanismos (Tabla 2).

1. Disminución de la acumulación intracelular de antimicrobiano.

Las bacterias gramnegativas presentan una membrana externa constituida por un bicapa atípica, pues su hoja interior está formada por fosfolípidos (como es habitual en otras membranas biológicas) pero su capa externa corresponde mayoritariamente a lipopolisacárido (LPS), lo que contribuye a una baja permeabilidad para compuestos hidrófilos, como son la mayoría de los antimicrobianos. Solo unos pocos antimicrobianos atraviesan de forma eficiente esta barrera lipopolisacárida. Por otra parte, las bacterias poseen canales proteicos (porinas) a través de los cuales diversos nutrientes alcanzan el interior del

microorganismo y (secundariamente para la bacteria) la mayoría de los antimicrobianos. En muchas enterobacterias, una pérdida o una modificación estructural de las porinas (por mutaciones, deleciones o inserciones en los correspondientes genes estructurales o en genes reguladores de los mismos), se traduce en una disminución de la permeabilidad que afecta a un amplio número de familias de antibióticos (β -lactámicos, quinolonas,....)⁵. En *P. aeruginosa*, la pérdida de la porina específica OprD (cuya función natural es facilitar la entrada de aminoácidos dibásicos y de otros compuestos), afecta de forma singular a los carbapenémicos (pero no a otros β -lactámicos ni a otras familias)⁶. Las causas genéticas de esta última circunstancia son similares a las que se han indicado para las enterobacterias.

Algunos trastornos de la cadena respiratoria dificultan el paso de los aminoglucósidos, un proceso dependiente de oxígeno. Por esa razón, estos compuestos son ineficaces a las dosis habituales (o como monoterapia) frente a anaerobios, *Streptococcus* spp. y *Enterococcus* spp.

2. Hidrólisis o modificación del antimicrobiano.

La causa más importante de resistencia a los β -lactámicos es la hidrólisis por enzimas genéricamente denominadas β -lactamasas del anillo propio de estos compuestos⁷. Este mecanismo es fundamental en bacterias gramnegativas y también tiene importancia en bastantes bacterias grampositivas (en estas últimas, como se verá, hay también otros mecanismos de mayor trascendencia clínica). Se conocen cientos de variantes de

β -lactamasas, que pueden clasificarse en cuatro grandes clases (A, B, C y D) atendiendo a la secuencia de los genes que las codifican. Las enzimas de las clases A, C y D hidrolizan sus sustratos gracias a un residuo de serina en su sitio activo, mientras que las de clase D necesitan iones de cinc para llevar a cabo su función y por eso se denominan genéricamente metalo- β -lactamasas (MBL). Los genes que codifican las β -lactamasas pueden ser cromosómicos o plasmídicos. Por otra parte, el espectro hidrolítico de diversas variantes enzimáticas es muy variable, y abarca desde solamente las aminopenicilinas hasta los carbapenémicos.

Algunas enterobacterias, *P. aeruginosa* y otros no fermentadores producen una β -lactamasa de clase C (AmpC) codificada por un gen cromosómico⁸. AmpC es una cefalosporinasa, pero también afecta a las penicilinas; no se inhibe por ácido clavulánico ni por otros inhibidores similares, es muy poco activa frente a cefalosporinas de cuarta generación (cefepima) y frente a carbapenémicos, pero cuando en el mismo microorganismo la presencia del enzima se acompaña de pérdida de porinas, también puede presentarse resistencia a estos últimos compuestos. Su producción está estrictamente regulada en la mayoría de los casos⁹ (*Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii*, y algunas otras enterobacterias, *P. aeruginosa*...), de tal forma que en ausencia de antimicrobiano la cantidad de enzima producida es (muy) baja, pero en presencia del mismo se produce una inducción del gen bla_{AmpC} y la cantidad aumenta considerablemente. En estas especies, además, pueden ocurrir mutaciones en los genes reguladores de la expresión de bla_{AmpC} que acusan una hiperproducción enzimática incluso en ausencia de β -lactámicos (cepas con producción desreprimida). En el caso particular de *E. coli*, la producción de AmpC no está sometida a este complejo sistema regulador que se ha comentado, pero también puede sobreexpresarse como consecuencia de mutaciones del promotor o del atenuador del gen estructural.

Las enterobacterias pueden producir también un enzima de clase C a partir de un gen localizado en un plásmido. En la mayoría de estos casos, las β -lactamasas de tipo AmpC plasmídicas no son inducibles, pero su producción basal es elevada y el nivel de resistencia que se observa en los correspondientes microorganismos es alto. En nuestro país se han llevado a cabo estudios que han permitido conocer que las AmpC plasmídicas más frecuentes son CMY-2 y DHA-1¹⁰.

Hay otras enzimas de codificación cromosómica intrínseca en diversos microorganismos como *Klebsiella* (un enzima que causa resistencia a amino y carboxipenicilinas) y en *Proteus vulgaris* (una

cefalosporinasa). En ambos casos la β -lactamasas corresponde a la clase A (las enzimas de este tipo, a diferencia de las clase C, sí se inhiben por ácido clavulánico).

En la actualidad los dos principales problemas de resistencia relacionados con las β -lactamasas son las β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs) y con las carbapenemasas. Las BLEEs degradan penicilinas, cefalosporinas (salvo cefamicinas, como cefoxitina o cefotetan) y monobactámicos (aztreonam); en cambio no hidrolizan los carbapenémicos. Hay múltiples familias de BLEEs, pero las de mayor relevancia clínica por su frecuencia son las de tipo TEM, SHV o CTX-M; durante los últimos años en España y en otros muchos países la importancia de las BLEEs de la familia TEM ha disminuido en favor de las de la familia CTX-M (en particular CTX-M-15, CTX-M-14,...)^{11,12}. Los genes que codifican las BLEEs suelen estar localizados en plásmidos y probablemente se han originado a partir de genes cromosómicos de microorganismos ambientales, poco frecuentes en clínica, que se han movilizadado a plásmidos conjugativos. Aunque inicialmente las cepas con BLEEs (en especial *K. pneumoniae*, en menor medida *E. coli*, *Enterobacter* spp.) eran más frecuentes en el entorno del hospital, desde hace ya años también son importantes en el medio extrahospitalario (sobre todo *E. coli* productor de CTX-M).

Las carbapenemasas, un variado grupo de enzimas así denominado por su capacidad de hidrolizar con más o menos eficacia los carbapenémicos, corresponden a las clases A (familias KPC, GES,...), B (grupo de las MBL, que incluyen las familias NDM, VIM, IMP,...) y D (enzimas intrínsecos o adquiridos de *Acinetobacter* spp. y enzimas adquiridas como las del grupo de OXA-48)¹³. Estas enzimas suponen un alarmante problema por cuanto hidrolizan los β -lactámicos de mayor espectro actualmente disponibles. Aunque algunas nuevas combinaciones de cefalosporinas de amplio espectro con un nuevo inhibidor (avibactam) son activas frente a carbapenemasas de clases A y D, las enzimas de clase B (MBL) siguen causando resistencia frente a estas combinaciones. En España, la carbapenemasa de mayor importancia clínica por su frecuencia es OXA-48, producida por diversos clones de *K. pneumoniae* (más infrecuentemente en otras enterobacterias), que están ampliamente distribuidos por todo el país¹⁴; también se han descrito casos y brotes de cepas con KPC, con VIM,... Por otra parte, las carbapenemasas son también muy importantes en *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (OXA-23, OXA-24, OXA-51,...) y en *Pseudomonas* spp. (VIM-2,...)¹⁵, aunque en este último microorganismo la resistencia a carbapenémicos en muchos países

(incluida España) depende más de la pérdida de la porina OprD asociada a otros mecanismos de resistencia (producción de AmpC, sobreexpresión de bombas de expulsión activa) que de la presencia de carbapenemasas¹⁶.

No todas las carbapenemasas son enzimas eficientes desde el punto de vista hidrolítico (p. e j. OXA-48) y en ocasiones solamente producen ligeros incrementos de resistencia a los carbapenémicos. Además de las implicaciones clínicas derivadas de ello (no del todo bien conocidas por el momento), esta situación dificulta su detección en el laboratorio clínico, habiéndose diseñado diferentes métodos para resolver esta cuestión, tanto fenotípicos moleculares.

La resistencia a los aminoglucósidos¹⁷ está determinada por múltiples mecanismos, de los que la producción de enzimas modificadores es de gran importancia¹⁸. Se distinguen tres familias de enzimas, dependiendo del tipo de modificación que estas llevan a cabo: N-acetilación, O-nucleotidilación y O-fosforilización. En cada familia hay un amplio número de proteínas codificadas por diferentes genes, que pueden ser tanto cromosómicos como plasmídicos y que con cierta frecuencia forman parte de integrones y transposones. No es fácil inferir qué enzima concreto puede tener un determinado microorganismo, pues el mismo aminoglucósido puede ser modificado por enzimas distintos y una bacteria dada puede expresar más de un enzima, o incluso expresar mecanismos de resistencia adicionales para este grupo de compuestos. En estas circunstancias, por el momento, la caracterización del enzima o los enzimas implicados en un cierto fenotipo de resistencia se debe llevar a cabo empleando métodos moleculares.

Una variante de una acetiltransferasa de aminoglucósidos [Aac(6')-Ib-cr] tiene la capacidad de modificar también algunas quinolonas como ciprofloxacino. Este enzima está codificado por

un gen que con frecuencia (pero no siempre) se encuentra en plásmidos, y supone uno de los mecanismos plasmídicos de resistencia a quinolonas más frecuentes.

La acetil-transferasa de cloranfenicol y las enzimas inactivantes de macrólidos, lincosamidas y estreptograminas son ejemplos adicionales de resistencia por modificación enzimática de los sustratos.

3. Eliminación activa.

Las bacterias poseen proteínas en la membrana citoplásmica que utilizando energía procedente de la hidrólisis del ATP o de la fuerza motriz de protones son capaces de expulsar nuevamente al medio externo las moléculas de antibióticos que hubieran penetrado previamente¹⁹. En la actualidad se conocen seis grandes familias de bombas de expulsión activa: ABC ("ATP-binding cassette"), MFS ("major facilitator superfamily"), SMR ("small multidrug resistance"), RND ("resistance-nodulation-division"), MATE ("multidrug and toxin extrusion") y PACE: ("Proteobacterial antimicrobial compound efflux"); de esta última familia se conoce una bomba que elimina clorhexidina, pero (que se sepa por el momento) no expulsa antibióticos (Tabla 3). Algunas de estas familias incluyen decenas de proteínas diferentes.

Desde el punto de vista funcional, algunas bombas tienen un reducido espectro de sustrato (p. ej. bombas tipo TET que eliminan tetraciclinas) mientras que otras denominadas bombas de expulsión multidroga poseen la capacidad de eliminar muchos tipos de compuestos.

Las bombas de la familia RND de bacterias gramnegativas²⁰ están asociadas funcionalmente a otras dos proteínas, una de las cuales forma un canal en la membrana externa por donde se elimina el antimicrobiano y otra que conecta la bomba y el canal (proteína de fusión de membrana, PFM). En muchos

Tabla 3. Familias de bombas de expulsión activa de antimicrobianos de uso clínico.

Familia	Fuente de energía	Ejemplos	Sustratos
MFS	Fuerza motriz de protones	Bombas TET, QacA, NorA	CLP, FQ
SMR	Fuerza motriz de protones	Smr, EmrE	CLP, TET
RND	Fuerza motriz de protones	AcrAB-TolC MexAB-OprM y otras	TET, ERI, BL, FQ,... TET, ERI, BL, FQ, CLO, AMG...
MATE	Fuerza motriz de protones	YdhE	FQ, AMG
ABC	Hidrólisis del ATP	McbF	FQ

^aAMG: Aminoglucósidos; CLO: cloranfenicol, CLP: Cationes lipofílicos, ERI: Eritromicina, BL: β -lactámicos, FQ: Fluoroquinolonas, TET: tetraciclinas.

casos los genes que codifican las tres proteínas de este tipo de sistemas forman parte de un mismo operón (p. ej. en varias de las bombas RND de *P. aeruginosa*), aunque en el caso de la principal bomba de expulsión de *E. coli* y otras enterobacterias, la bomba (AcrB) y la PFM (AcrA) se codifican por un operón y el canal de membrana (TolC) por un gen localizado en otra región del cromosoma²¹.

Como en el caso de la resistencia debido a alteraciones de las porinas, las bombas de expulsión causan habitualmente un bajo nivel de resistencia, pero estos sistemas (que pueden expresarse de forma intrínseca) pueden asociarse a la expresión de otros mecanismos de resistencia y contribuir así a la resistencia clínicamente relevante.

4. Alteración, protección o hiperproducción de la diana.

En las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), el principal mecanismo de resistencia a β -lactámicos es la producción de la proteína fijadora de penicilina 2a (PBP2a, de las siglas en inglés *penicillin-binding protein*), que está codificada por el gen *mecA*²². Este gen es parte de un elemento denominado SCC ("*staphylococcal chromosomal cassette*"), del que se conocen múltiples variantes moleculares. La PBP2a no existe en las cepas sensibles, y a diferencia de las PBPs habituales de esta especie, no se inhibe por la gran mayoría de β -lactámicos disponibles, con excepción de algunas nuevas cefalosporinas como ceftarolina o ceftobiprole. Recientemente, se han descrito cepas con un gen relacionado, pero diferente de *mecA*, conocido como *mecC*²³, responsable igualmente de resistencia a meticilina.

La práctica totalidad de las cepas de SARM son multirresistentes, porque además de la resistencia a la práctica totalidad de β -lactámicos disponibles, frecuentemente contienen genes de resistencia para otras familias de antimicrobianos (quinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas,... etc).

Algunas cepas de SARM lo son por mutaciones en los genes que codifican las PBPs habituales de *S. aureus*. Se ha descrito²⁴, por ejemplo, resistencia a cefalosporinas (incluyendo ceftarolina) por alteraciones en la PBP4.

En *Streptococcus* (con particular importancia en *S. pneumoniae*), la resistencia a β -lactámicos se debe a la existencia de genes en mosaico, adquiridos por transformación natural, que codifican PBPs con baja afinidad por sus inhibidores²⁵. Estas PBPs híbridas contienen algunos fragmentos de la PBP original de la cepa sensible y otros procedentes de cepas originalmente resistentes a β -lactámicos.

Las modificaciones ribosómicas causadas por metilasas en la subunidad 50S del 23SARN que afectan a sitio de unión de algunos antimicrobianos son una causa importante de resistencia (simultánea) en grampositivos a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas de clase B (fenotipo MLS_B)²⁶. Las alteraciones del ARN ribosómico también causan resistencia a las oxazolidinonas o a las tetraciclinas, y las mutaciones que afectan a los genes que codifican las proteínas ribosómicas son otras causas de resistencia a aminoglucósidos o a macrólidos.

En *Enterococcus*, la resistencia a glucopéptidos es consecuencia de alteraciones de la diana de estos antimicrobianos. Las cepas sensibles a vancomina y teicoplanina contienen D-alanina-D-alanina en el peptidoglucano, mientras que en las cepas resistentes este polímero contiene D-alanina-D-lactato o D-alanina-D-serina, con una afinidad disminuida por los glucopéptidos²⁷. Se han descrito múltiples variantes de este mecanismo, de las cuales las del tipo A (relacionadas con el gen *vanA*) o B (gen *vanB*) son las de mayor relevancia desde por su frecuencia en aislamientos clínicos. Las bases genéticas del proceso son muy complejas, pues hacen falta múltiples genes que no solamente codifiquen las modificaciones antes indicadas, sino que también impidan la incorporación de los componentes naturales del peptidoglucano. Por el momento, la importancia de este problema es menor en España que en otros países europeos o en EE.UU. También se han descrito unas pocas cepas de *S. aureus* que expresan el gen *vanA*²⁸.

Se conocen múltiples mecanismos de resistencia a quinolonas, algunos mediados por genes cromosómicos y otros por genes plasmídicos. De entre los mecanismos cromosómicos, el más importante corresponde a las alteraciones en las dianas de estos antimicrobianos (las topoisomerasas de clase II: la ADN-girasa o topoisomerasa II y la topoisomerasa IV) como consecuencia de mutaciones en los genes *gyrA* y *parC* que codifican las subunidades A de las citadas enzimas (con menor importancia clínica, las mutaciones en *gyrB* y *parE*, que codifican las subunidades B)²⁹. Estas mutaciones se acumulan de forma preferente en ciertas posiciones de una pequeña región de los citados genes denominada QRDR (del inglés: *quinolone-resistance determining region*). En bacterias gramnegativas, inicialmente, una sola mutación en *gyrA* causa un bajo nivel de resistencia a fluoroquinolonas, que no siempre sobrepasa el punto de corte aceptado como indicador de resistencia clínica, pero el acúmulo de mutaciones en *gyrA/parC* se traduce en incrementos crecientes del nivel de resistencia. En bacterias grampositivas ocurre algo análogo, aunque en este caso las primeras mutaciones suelen ocurrir en

parC, y con posterioridad en *gyrA*. Las mutaciones en las regiones QRDR suelen coincidir con otras que afectan a porinas o a bombas de expulsión activa, con las que interactúan para incrementar aún más el nivel de resistencia³⁰.

La resistencia a quinolonas también puede deberse a un mecanismo de protección (en vez de modificación) de la diana, llevado a cabo proteínas de la familia Qnr. Este mecanismo se descubrió inicialmente en relación con genes codificados por plásmidos³¹, pero también se conocen proteínas codificadas por genes cromosómicos. Se conocen varias familias de genes *qnr* (*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *QnrS*,...) que son más frecuentes en enterobacterias. De nuevo en este caso, la resistencia determinada por Qnr es de bajo nivel y se relaciona con fenotipos infrecuentes en los que (a diferencia de lo que sucede por mutaciones que afectan a las topoisomerasas) hay solo un moderado impacto en la actividad del ácido nalidíxico.

La resistencia a polimixinas depende de la modificación del lípido A (uno de los componentes del LPS), lo que ocasiona una disminución de su afinidad por estos compuestos³². Habitualmente, la resistencia se debe a mutaciones en sistemas de doble componente (PmrAB, PhoPQ) o en un regulador negativo codificado por *mgrB*, que regulan la capacidad del microorganismo para añadir al lípido A restos de fosfoetanolamina o 4-amino-4-arabinosa. Con menos frecuencia, se produce la pérdida del LPS por mutaciones en los genes estructurales de la vía metabólica de este compuesto. Recientemente, se ha descrito un gen plasmídico (*mrc-1*) que codifica también una fosfoetanolamino transferasa³³.

Las mutaciones en gen *rpoB*, que codifica la subunidad beta de la ARN polimerasa son responsables de la resistencia a rifampicina. La hiperproducción de dihidropteroatosintetasa o dihidrofolatoreductasa, por su parte, se traduce en resistencia a las sulfamidas y al trimetoprim, respectivamente.

5. Nuevas vías metabólicas.

Probablemente desde el punto de vista clínico esta posibilidad es la menos relevante. El mejor ejemplo conocido es el de los mutantes auxotrofos dependientes de timina que son resistentes a sulfamidas, al poder incorporar directamente del medio los sustratos cuya síntesis depende enzimas inhibidas por estos antimicrobianos.

Bases genéticas de la adquisición de resistencias

Las bacterias se hacen resistentes a los antimicrobianos por distintos procesos genéticos: aparición de mutaciones en genes cromosómicos o plasmídicos, reorganización genética y adquisición

de genes de resistencia mediante procesos de transferencia horizontal.

Una vez que un microorganismo ha adquirido un gen de resistencia, este puede mutar como ocurre con los genes del genoma bacteriano original.

Las mutaciones bacterianas son consecuencia de los errores no corregidos del proceso de replicación del ADN. Se estima que para cada gen y por término medio se produce una mutación en cada 10⁸ microorganismos de una población bacteriana. En presencia del antimicrobiano las mutantes sobrevivirán y, como siguen creciendo en presencia del antibiótico al que son resistentes, con el tiempo acabará reemplazando a la población original.

En la Tabla 4 se recogen algunos ejemplos de resistencia a los antimicrobianos causada por mutaciones en genes de bacterias inicialmente sensibles.

La reorganización genética se relaciona con secuencias de inserción, transposones e integrones. Las secuencias de inserción (*insertion sequences*, IS) son elementos genéticos de pequeño tamaño (no suelen tener más de 2500 pares de bases) con un gen que codifica una proteína responsable de un proceso de transposición del propio elemento y otro que codifica un elemento regulador de la transposición³⁴. La IS suele poseer en sus extremos secuencias repetidas inversas. Las IS pueden interrumpir genes que cuando se pierden (ej., los que codifican porinas) causan resistencia, o bien proporcionan nuevos promotores a genes que, al aumentar su expresión, elevan el nivel de resistencia.

Los transposones carecen de la posibilidad de replicación autónoma, pero gracias a un proceso de transposición mediado por una transposasa se movilizan entre los elementos del genoma bacteriano³⁵⁻³⁷. Hay transposones (compuestos) que estructuralmente se corresponden con dos ISs que flanquean uno o varios genes accesorios (p. ej., de resistencia a los antimicrobianos); en otros casos el transposón carece de IS flanqueantes. Algunos transposones son conjugativos, pudiendo transferirse entre genomas de dos bacterias distintas, siendo de especial interés en algunas bacterias grampositivas como *Enterococcus* y *Streptococcus*. Por otro lado, los transposones no conjugativos pueden integrarse en plásmidos movilizables e, indirectamente, diseminarse entre microorganismos. Algunos transposones se movilizan directamente a una nueva localización genómica, por lo que no aumentan el número total de copias del mismo en la bacteria, pero otros sufren un proceso de transposición no conservadora que en ocasiones acaba generando una nueva copia del transposón en el sitio diana, y al

Tabla 4. Ejemplos de resistencia codificada por mutaciones cromosómicas.

Antimicrobiano	Gen	Mecanismo
Rifampicina	<i>rpoB</i>	Modificación de la subunidad β de la ARN polimerasa
Quinolonas	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> , <i>parC</i> , <i>parE</i>	Modificación de las topoisomerasas de clase II
Aminoglucósidos	<i>rpsL</i>	Modificaciones de las proteínas ribosómicas
Quinolonas, cloranfenicol, tetraciclinas, etc.	<i>acrR</i>	Mutación en el regulador AcrB que determina la sobreproducción de la bomba de expulsión AcrAB
β -lactámicos	<i>ampD</i>	Hiperproducción de la β -lactamasa AmpC
Carbapenémicos	<i>oprD</i>	Ausencia de la porina de <i>P. aeruginosa</i> para la entrada de carbapenémicos
Oxazolidinonas	<i>rrn</i>	Modificación del 23S rARN

mismo tiempo permite conservar una copia en el sitio inicial donde se encontraba el elemento genético.

Los integrones³⁸ son estructuras genéticas de captura y expresión de genes exógenos, que aseguran su movilidad cuando están inmersos en transposones o plásmidos. Poseen un gen (*intl*) que codifica una integrasa, la cual permite la recombinación entre un casete genético (un elemento exógeno correspondiente a un marco de lectura abierta más un elemento conocido como *attC*) y un sitio de recombinación denominado *attI*; el marco de lectura abierta así integrado se expresa como un gen a partir de un promotor del integrón. Todos estos componentes forman parte de una región constante localizada en el extremo 5'. Muchos de los casetes génicos de los integrones se corresponden con genes de resistencia (para una infinidad de antimicrobianos distintos). Dependiendo de la secuencia de *Intl*, se conocen varias clases de integrones, de los que

las clases 1, 2 y 3 son las más frecuentes y las de mayor interés en relación con la resistencia a los antimicrobianos. Los integrones de clase 1 poseen una segunda región constante en el extremo 3', que contiene un fragmento del gen *qacE1* (resistencia a compuestos de amonios cuaternarios) y el gen *sul1* (responsable de resistencia a sulfamidas); entre ambas regiones constantes se encuentra una región variable con uno o más genes (casetes génicos) de resistencia, cuya expresión es mayor cuanto más cerca estén del promotor del integrón.

La transferencia genética horizontal por la que las bacterias adquieren genes de resistencia exógenos puede ocurrir por tres vías: conjugación, transformación o transducción, de las que la más importante, tanto por su frecuencia como por las consecuencias clínicas que ocasiona, es la primera³⁹.

La conjugación ocurre por el paso de cierto tipo de plásmidos presentes en bacterias donantes

Tabla 5. Ejemplos de resistencia codificada por genes plasmídicos.

Antimicrobiano	Proteína	Mecanismo	Especies
β -lactámicos	β -lactamasas	Hidrólisis del anillo β -lactámico	Múltiples
Aminoglucósidos	Enzimas modificadoras de aminoglucósidos	Acetilación, fosforilación, adenilación	Múltiples
	Metilasas	Metilación del rARN	Gramnegativos
Quinolonas	Proteínas Qnr	Protección de las topoisomeras de clase II	Enterobacterias y otros gramnegativos
Glucopéptidos	Varias	Modificación del peptidoglucano	<i>Enterococcus</i> spp., otros grampositivos
Macrólidos	Metilasas	Metilación del rARN	Grampositivos
Tetraciclinas	Expulsión activa		Múltiples

a otras bacterias (receptoras) que carecían del mismo. Los plásmidos⁴⁰ son fragmentos de ADN extracromosómico con replicación propia, habitualmente circulares y con un tamaño muy variable (desde unos pocos miles de pares de bases hasta los 400 kb). Una misma bacteria puede tener varios tipos de plásmidos y de cada uno de ellos puede haber una o múltiples copias. No son capaces de replicarse porque necesitan la maquinaria del cromosoma bacteriano. Los denominados plásmidos conjugativos (que pueden contener genes de resistencia) codifican proteínas que aseguran su paso de una bacteria a otra. En algunos casos, ciertos plásmidos que no son estrictamente conjugativos también se pueden movilizar entre bacterias si son capaces de aprovechar la maquinaria de otro plásmido conjugativo que coexista en la misma bacteria donante. Los genes de resistencia codificados por plásmidos (que a su vez pueden estar formando parte de integrones o transposones) pueden luego integrarse en otros plásmidos o incluso en el cromosoma de la bacteria. Hay una amplísima variedad de plásmidos, pudiendo hacerse una clasificación en función de la incompatibilidad (un plásmido de un determinado grupo no puede, en principio, coexistir con otro plásmido de ese mismo grupo en la misma bacteria) o de la secuencia de la proteína relaxasa, implicada en el paso del ADN plasmídico desde la bacteria donante a la receptora^{41,42}. En la Tabla 5 se recogen algunos ejemplos de mecanismos de resistencia codificados por plásmidos.

El proceso de transformación permite a algunas bacterias incorporar de forma natural moléculas de ADN del entorno, que luego son integradas en su genoma mediante recombinación. La transformación es responsable de nuevas propiedades en la bacteria (un ejemplo clásico es el de la modificación del tipo capsular en *S. pneumoniae*). La resistencia a penicilina *S. pneumoniae* sobreviene por la recombinación entre genes que codifican PBPs de una determinada bacteria y genes de igual función que proceden de otros clones de esta misma especie o incluso de otras especies de *Streptococcus*. Los genes en mosaico que se originan así codifican PBPs que tienen menor afinidad por los β -lactámicos que las proteínas originales⁴³.

Finalmente, la transducción es un proceso que depende de bacteriófagos. Estos virus bacterianos en ocasiones incorporan a su genoma porciones de ADN (en el caso que nos importa, genes de resistencia) presentes en una bacteria que hayan invadido con anterioridad; de esta forma, cuando parasitan a otro huésped son capaces de transferir el ADN bacteriano a la nueva bacteria. Se sabe que mediante este proceso se pueden adquirir, entre

otros, genes que codifican β -lactamasas (penicilinasas de *S. aureus*, β -lactamasas de espectro extendido, carbapenemasas) o proteínas Qnr⁴⁴.

Bibliografía

1. Nathan C, Cars O. Antibiotic resistance--problems, progress, and prospects. *N Engl J Med*. 2014;371:1761-1763.
2. Punina NV, Makridakis NM, Remnev MA, et al. Whole-genome sequencing targets drug-resistant bacterial infections. *Human Genomics*. 2015;9:19.
3. Baharoglu Z, Mazel D. SOS, the formidable strategy of bacteria against aggressions. *FEMS Microbiol Rev*. 2014;38:1126-1145.
4. 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.
5. Martínez-Martínez L. Extended-spectrum beta-lactamases and the permeability barrier. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14 Suppl 1:82-89.
6. Ocampo-Sosa AA, Cabot G, Rodríguez C, et al; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Alterations of OprD in carbapenem-intermediate and -susceptible strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with bacteremia in a Spanish multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:1703-1713.
7. Bush K. The ABCD's of β -lactamase nomenclature. *J Infect Chemother*. 2013;19:549-559.
8. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:161-182.
9. Hanson ND, Sanders CC. Regulation of inducible AmpC beta-lactamase expression among Enterobacteriaceae. *Curr Pharm Des*. 1999;5:881-894.
10. Miró E, Agüero J, Larrosa MN, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC β -lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:253-259.
11. Díaz MA, Hernández-Bello JR, Rodríguez-Baño J, et al; Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH). Diversity of *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain: second nationwide study. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2840-2845.
12. Ruiz de Alegría C, Rodríguez-Baño J, Cano ME, et al; Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH). *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain: microbiological and clinical features. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1134-1136.
13. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: types and molecular epidemiology. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2014;32 Suppl 4:4-9.
14. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, et al; GEIH-GEMARA (SEIMC) and REIPI. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:3406-3412.
15. Ocampo-Sosa AA, Guzmán-Gómez LP, Fernández-Martínez M, et al. Isolation of VIM-2-producing *Pseudomonas monteilii* clinical strains disseminated in a tertiary hospital in northern Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:1334-1336.
16. Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Tubau F, et al; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Overexpression of AmpC and efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from bloodstream infections: prevalence and impact on resistance in a Spanish multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:1906-1911.
17. Becker B, Cooper MA. Aminoglycoside antibiotics in the 21st century. *ACS Chem Biol*. 2013;8:105-115.

18. Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat.* 2010;13:151-171.
19. Delmar JA, Su CC, Yu EW. Bacterial multidrug efflux transporters. *Annu Rev Biophys.* 2014;43:93-117.
20. Alvarez-Ortega C, Olivares J, Martínez JL. RND multidrug efflux pumps: what are they good for? *Front Microbiol.* 2013;4:7.
21. Nikaïdo H, Zgurskaya HI. AcrAB and related multidrug efflux pumps of *Escherichia coli*. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2001;3:215-218.
22. Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Biochem.* 2015;84:577-601.
23. Paterson GK, Harrison EM, Holmes MA. The emergence of mecC methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* 2014;22:42-47.
24. Greninger AL, Chatterjee SS, Chan LC, Hamilton SM, Chambers HF, Chiu CY. Whole-genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to fifth-generation cephalosporins reveals Potential non-mecA mechanisms of resistance. *PLoS One.* 2016, 11:e0149541.
25. Brückner R, Nuhn M, Reichmann P, et al. Mosaic genes and mosaic chromosomes-genomic variation in *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Med Microbiol.* 2004;294:157-168.
26. Roberts MC. Update on macrolide-lincosamide-streptogramin, ketolide, and oxazolidinone resistance genes. *FEMS Microbiol Lett.* 2008;282:147-159.
27. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 1:S25-34.
28. Périchon B, Courvalin P. VanA-type vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4580-4587.
29. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1354:12-31.
30. Martínez-Martínez L, Pascual A, Conejo Mdel C, et al. Energy-dependent accumulation of norfloxacin and porin expression in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and relationship to extended-spectrum beta-lactamase production. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:3926-3932.
31. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet.* 1998;351:797-799.
32. Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol.* 2014;5:643.
33. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:161-168.
34. Siguier P, Gourbeyre E, Chandler M. Bacterial insertion sequences: their genomic impact and diversity. *FEMS Microbiol Rev;*38:865-891.
35. Roberts AP, Mullany P. Tn916-like genetic elements: a diverse group of modular mobile elements conferring antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35:856-871.
36. Nicolas E, Lambin M, Dandoy D, et al. The Tn3-family of Replicative Transposons. *Microbiol Spectr.* 2015;3: MDNA3-0060-2014.
37. Haniford DB, Ellis MJ. Transposons Tn10 and Tn5. *Microbiol Spectr.* 2015;3(1):MDNA3-0002-2014.
38. Gillings MR. Integrons: past, present, and future. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014;78:257-277.
39. von Wintersdorff CJ, Penders J, van Niekerk JM, et al. Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer. *Front Microbiol.* 2016;7:173.
40. Mathers AJ, Peirano G, Pitout JD. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:565-591.
41. Carattoli A, Bertini A, Villa L, et al. Identification of plasmids by PCR-based replicon typing. *J Microbiol Methods.* 2005;63:219-228.
42. Alvarado A, Garcillán-Barcia MP, de la Cruz F. A degenerate primer MOB typing (DPMT) method to classify gamma-proteobacterial plasmids in clinical and environmental settings. *PLoS One.* 2012;7:e40438.
43. Sibold C, Henrichsen J, König A, et al. Mosaic pbpX genes of major clones of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* have evolved from pbpX genes of a penicillin-sensitive *Streptococcus oralis*. *Mol Microbiol.* 1994;12:1013-1023.
44. Brown-Jaque M, Calero-Cáceres W, Muniesa M. Transfer of antibiotic-resistance genes via phage-related mobile elements. *Plasmid.* 2015;79:1-7.

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

Detección de microorganismos multirresistentes.

Martínez-Martínez L.

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Biología Molecular, Universidad de Cantabria. Santander.

Palabras clave:

Antibióticos,
Multirresistencia,
Antibiograma,
Métodos
moleculares, Medios
cromogénicos.

Keywords:

Antibiotics,
Multiresistance,
Antibiogram,
Molecular methods,
Chromogenic media.

Resumen:

El estudio de la actividad in vitro de los antimicrobianos (antibiograma) permite predecir con alta probabilidad la respuesta al tratamiento anti-infeccioso. El antibiograma se puede realizar empleando técnicas de difusión o de dilución. En el primer caso, se emplean discos o tiras con antimicrobiano que se colocan sobre una placa de medio de cultivo sólido previamente inoculada, y en la que tras su incubación podrá observarse la inhibición del crecimiento bacteriano; en el segundo caso el antimicrobiano se incorpora directamente al medio de cultivo (agar o medio líquido). Muchos servicios de microbiología clínica emplean en la actualidad para estos fines sistemas (semi)automáticos basados en la técnica de microdilución. De este modo, se pueden conocer el valor de la "concentración mínima inhibitoria" (CMI, menor concentración de antibiótico que inhibe el crecimiento bacteriano), así como otros parámetros de interés clínico (concentración mínima bactericida, tolerancia, efecto paradójico, efecto postantibiótico,...). Los valores de CMI (o de halos de inhibición cuando se emplea la difusión con disco) se interpretan, siguiendo los criterios de comités de expertos, como categorías clínicas: sensible, intermedio o resistente. La categoría de resistente se aplica a los microorganismos que no se inhibirán con las concentraciones que habitualmente se alcanzan in vivo o que poseen un mecanismo de resistencia cuya presencia es causa de fracaso terapéutico. Una vez conocido el perfil de resistencia a diversos antimicrobianos, puede establecerse si un determinado microorganismo es multirresistente, empleando una definición de referencia. Desde el punto de vista clínico, tiene gran interés la detección de bacterias resistentes directamente en las muestras clínicas, mediante técnicas fenotípicas o por métodos moleculares; cuando esto no es posible o adecuado, puede detectarse el mecanismo de resistencia en bacterias cultivadas, de nuevo mediante técnicas fenotípicas o moleculares, y en algunos casos mediante ensayos bioquímicos.

Abstract:

The study of the in vitro activity of antimicrobial agents (antibiogram) is a reliable predictor of the efficacy of anti-infective agents. There are two major methodological approaches for antibiogram techniques: diffusion and dilution assays. For diffusion methods, discs or strips with antibiotic are placed on the surface of a previously inoculated agar plate, and after the plate is incubated, bacterial growth inhibition will be evident; for dilution methods, the antibiotic is directly incorporated into the culture medium (either solid or liquid). Most clinical microbiology laboratories are currently using (semi)automatic methods based on the microdilution assay for performing antibiograms. Using the indicated techniques, it will be possible to define the "minimal inhibitory concentration" (MIC, the lowest concentration of antimicrobial agent inhibiting bacterial growth), and other clinically relevant parameters, such as minimal bactericidal concentration, tolerance, paradoxical effect, post-antibiotic effect, etc. MIC values (or diameters of inhibition zones when using disk-diffusion assays) will be translated into clinical categories (susceptible, intermediate, resistant) using the criteria established by expert committees. A microorganism will be considered resistant when it will not be inhibited with the concentrations usually achieved in vivo or when it contains a mechanism of resistance responsible of therapeutic failure. Once the resistance profile to multiple antibiotics has been defined, it would be possible to consider an organism as multiresistant, applying a reference definition for this purpose. From a clinical point of view, it is particularly important to detect resistant bacteria directly in clinical samples using phenotypic or molecular methods, and when this is not possible or adequate, it is possible to detect resistance mechanisms in cultured bacteria, again using phenotypic or molecular methods or, in some cases, biochemical assays.

Correspondencia: lmartinez@humv.es

DetECCIÓN DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS: Conceptos generales

Una de las principales actividades de los servicios de microbiología clínica es el estudio de la actividad *in vitro* de los antimicrobianos empleando técnicas de antibiograma, gracias a las cuales se define si una bacteria es o no resistente a los antimicrobianos, lo que a su vez resulta de gran ayuda para un adecuado tratamiento antimicrobiano. Desde este punto de vista, el antibiograma ha demostrado tener gran valor clínico, porque predice con bastante fiabilidad la respuesta terapéutica, de éxito para las infecciones causadas por bacterias sensibles y de fracaso para las causadas por bacterias resistentes. En cualquier caso, con esta metodología sólo se están considerando dos de los elementos (el antimicrobiano y el microorganismo) a tener en cuenta en este análisis, y al no considerar directamente al paciente, el valor de la predicción siempre podrá tener algunas limitaciones.

La realización de un antibiograma se considera adecuado en alguna de estas circunstancias: a) cuando se trata de microorganismos que presumiblemente tienen valor etiológico en el proceso infeccioso considerado; b) en estudios de portadores colonizados por microorganismos potencialmente resistentes y c) como ayuda en la identificación de algunos microorganismos.

Existe una amplia diversidad de metodologías que permiten definir una bacteria como resistente a los antimicrobianos. Algunas se basan en métodos fenotípicos, mientras que otras son ensayos moleculares. Los primeros han tenido tradicionalmente una mayor implantación, y mediante algunos de ellos se define uno de los parámetros claves en los estudios de sensibilidad: la concentración mínima inhibitoria (CMI), que corresponde a la menor concentración (medida en mg/l o en µg/ml) de antimicrobiano que es capaz de inhibir el crecimiento visible de un microorganismo en condiciones estandarizadas. También se pueden realizar ensayos en los que se determine la capacidad de matar (en vez de inhibir) las bacterias, definiendo la concentración mínima bactericida (CMB), que es la menor concentración de antimicrobiano capaz de producir *in vitro* en condiciones estándares la muerte del 99,9% de un inóculo bacteriano.

Cuando los valores de CMI y de CMB de un antimicrobiano son iguales o muy similares se considera que el mismo es bactericida; por el contrario, cuando la CMB es significativamente mayor que la CMI (esto es, tiene que haber mucho más antimicrobiano para matar al microorganismo que para simplemente inhibirlo) se dice que el compuesto es bacteriostático.

En algunas ocasiones, y para compuestos que son habitualmente bactericidas, se produce un fenómeno atípico, en el que para algunos microorganismos, la CMB del antimicrobiano es al menos 16-32 veces mayor que la CMI; en esta situación se dice que la bacteria es tolerante al antimicrobiano¹. Más inusual aún es el denominado efecto paradójico (descrito inicialmente por Harry Eagle, por lo que también se conoce como efecto Eagle)², en el que al incrementarse la concentración de antimicrobiano la tasa de muerte celular disminuye. Las bases bioquímicas y moleculares tanto de la tolerancia como del efecto paradójico son aún mal conocidas.

A concentraciones por debajo de la CMI (sub-CMI), la bacteria puede sufrir diversas alteraciones, que sin llegar a causar la inhibición de su crecimiento, sí pueden comprometer su viabilidad o su patogenicidad³. Aunque las concentraciones sub-CMI pueden ser beneficiosas desde el punto de vista terapéutico, también se ha demostrado que cuando las bacterias se encuentran en esas condiciones puede favorecerse la expresión de mecanismos de resistencia, que podrían comprometer la actividad del antimicrobiano⁴.

Cuando un cultivo bacteriano se somete a la acción de un antimicrobiano y tras ello el compuesto se elimina (por dilución, hidrólisis, inactivación...), es necesario un tiempo hasta que el cultivo vuelve a recuperar su tasa habitual de crecimiento. Dicho tiempo se denomina efecto postantibiótico, que por tanto se mide en minutos u horas⁵. El efecto postantibiótico tiene importancia para entender la farmacodinamia de los antimicrobianos, y es clínicamente relevante para considerar pautas (dosis, intervalos entre dosis,...) de algunos antimicrobianos como los aminoglucósidos⁶.

Como no es razonable estudiar *in vitro* todos los antimicrobianos actualmente disponibles, existen recomendaciones de qué compuestos deberían estudiarse para cada microorganismo considerado. En general, se escoge un representante de un grupo y se asume que otros antimicrobianos del mismo grupo, con igual mecanismo de acción y frente a los que los mecanismos de resistencia bacteriana son similares, tendrán una actividad igual o muy similar. Un grupo de consenso español ha publicado directrices generales para ayudar en esta selección⁷; este documento está siendo actualizado por el Comité Español del Antibiograma (Coesant, <http://coesant-seimc.org/>). En última instancia, la selección final se debería establecer por acuerdo entre el servicio de microbiología clínica y los demás actores implicados en el uso de los antimicrobianos, tomando en consideración los criterios del Comité de Infecciones y Política Antibiótica de cada centro.

Algunos antimicrobianos deben estudiarse e informarse de forma habitual, porque son opciones terapéuticas relevantes y porque ayudan al microbiólogo en el proceso de la lectura interpretada del antibiograma. En otros casos, aunque sea recomendable estudiar ciertos compuestos, el informe de los correspondientes resultados debe hacerse de forma selectiva considerando el tipo de paciente, la infección que este sufre y los mecanismos de resistencia que se hayan inferido o detectado; por estas mismas razones otros antibióticos solo deben estudiarse en algunos casos. Finalmente, hay compuestos que solo tienen interés clínico en el contexto de las infecciones urinarias y otros que aun cuando se estudien no se deben informar porque no son de uso clínico y solo sirven de ayuda al microbiólogo para analizar el fenotipo de resistencia del microorganismo evaluado.

Técnicas de antibiograma convencional

La mayoría de los laboratorios de microbiología clínica determinan la sensibilidad o la resistencia de los microorganismos empleando técnicas fenotípicas en las que se mide directamente la interacción entre microorganismo y antimicrobiano. Para ello recurren a métodos de difusión, en los que el antimicrobiano se encuentra en un disco, una tableta o una tira que al ser colocado sobre un medio de cultivo donde crecerá la bacteria forma un gradiente de concentración, o métodos de dilución, en los que el antimicrobiano se incorpora al medio de cultivo donde crece la bacteria⁹. Además, cada vez son más frecuentes los ensayos en los que se estudia si un microorganismo tiene un determinado mecanismo bioquímico o uno o más genes de resistencia.

Atendiendo a criterios técnicos, hay múltiples factores que influyen en el resultado del antibiograma, incluyendo el medio de cultivo, el inóculo bacteriano, la atmósfera y la temperatura de incubación de los cultivos una vez inoculados, el tipo de crecimiento bacteriano (hay notables diferencias al considerar bacterias dispersas en un medio líquido o adheridas a un sustrato formando biocapas), y en el caso del método de difusión con disco, el contenido de este^{10,11}. El medio de cultivo ideal para realizar pruebas de sensibilidad *in vitro* debería tener una composición definida (peptonas, agar, electrolitos,...) que permita el crecimiento rápido de la mayoría de los microorganismos y la adición de los suplementos (sangre, etc.) necesarios para el crecimiento de microorganismos fastidiosos; debe tamponar los exoproductos bacterianos y no debe ejercer un efecto antagónico con ningún antimicrobiano; finalmente tiene que asegurar la reproducibilidad del ensayo. El medio más empleado en microbiología clínica para la realización

del antibiograma es el medio de Mueller-Hinton, en su versión sólida (con agar) o líquida (con concentraciones ajustadas de cationes para asegurar la reproducibilidad de los valores de CMI de aminoglucósidos frente a *Pseudomonas aeruginosa* y de tetraciclinas frente a la gran mayoría de microorganismos)¹⁰. Se dispone de varios documentos donde se recogen las especificaciones técnicas que aseguran la estandarización (y la reproducibilidad) de este tipo de estudios¹²⁻¹⁵.

1. Técnicas de difusión.

Las técnicas de difusión son bastante sencillas de realizar. El método disco-placa se basa en los estudios que a mediados del siglo pasado completaron Bauer, Kirby y colaboradores^{16,17} y consiste en colocar discos de papel secante (o tabletas de material poroso) con una concentración definida de antibiótico sobre una placa de agar, que previamente ha sido sembrada con un inóculo estandarizado de la bacteria a estudiar. Cuando el disco entra en contacto con el medio de cultivo (con cierta proporción de agua), el antibiótico que contiene difunde al medio y a su alrededor crea un gradiente de concentración. Si la bacteria se inhibe en presencia de alguna de las concentraciones de dicho gradiente, cuando haya crecimiento en la placa agar se producirá una zona (halo) de inhibición (Figura 1). Dependiendo del par microorganismo-antimicrobiano, el tamaño del halo es indicador del nivel de sensibilidad de la bacteria.

Este método se suele llevar a cabo empleando agar Mueller-Hinton y es útil para el estudio de la sensibilidad de bacterias de crecimiento rápido (*Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.*, etc.) y empleando el medio y las condiciones de incubación adecuados también se puede destinar para muchos microorganismos de crecimiento fastidioso (*Haemophilus spp.*, *Neisseria spp.*, *Streptococcus spp.*, etc.).

La lectura de los halos de inhibición se suele hacer a las 16-20 horas de incubación, pero en determinados casos debe retrasarse hasta las 24 horas para asegurar la correcta identificación de las cepas resistentes, que podrían no ser evidentes antes de ese plazo.

En vez de usar discos de papel o tabletas, cabe la posibilidad de emplear tiras que contienen a lo largo de la misma un gradiente de antimicrobiano que abarca un amplio rango de concentraciones, como el que puede emplearse en las técnicas de dilución que se comentan posteriormente. El proceso es similar al que se ha descrito para la difusión con discos. La cantidad de antimicrobiano incorporado a la tira va creciendo a lo largo de la misma, lo que determina

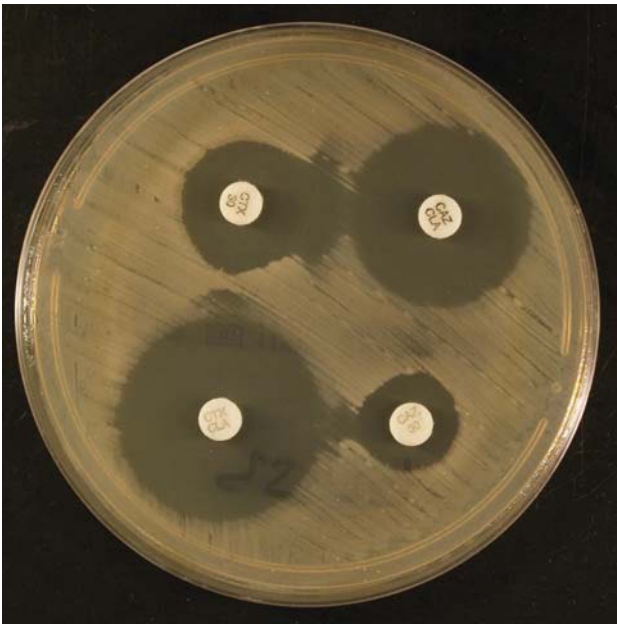


Figura 1. Antibiograma mediante la técnica de difusión con disco. Se muestran los resultados para *Escherichia coli* y los antibióticos cefotaxima (CTX 30), ceftacidima (CAZ 30), cefotaxima más ácido clavulánico (CTX CLA) y ceftacidima más ácido clavulánico (CAZ CLA). El valor numérico "30" de los discos de CTX y CAZ indica la cantidad (microgramos) estandarizada de antibiótico en el disco. Los diámetros de los halos de inhibición son indicadores del nivel de sensibilidad del microorganismo. Además, el aumento de tamaño de los halos de CAZ CLA y de CTX CLA en comparación con CAZ 30 y CTX 30 es indicador de que la cepa produce una betalactamasa de espectro extendido.

que el gradiente que se crea en la placa una vez que se coloca la tira no sea lineal sino exponencial; por ello tras, la incubación de la placa y la consiguiente (en su caso) inhibición del crecimiento se forma una zona de inhibición con aspecto piriforme (algunos autores lo describen como elipsoidal). El método ha sido calibrado de tal forma que el punto de contacto entre la tira y la zona donde se inicia la inhibición del crecimiento corresponde con la CMI del antimicrobiano (Figura 2). El método ha sido evaluado con éxito para una infinidad de microorganismos, habiendo estudios que indican su posible utilidad para bacterias de crecimiento lento, levaduras y hongos filamentosos. Su principal inconveniente es el precio de las tiras, muchísimo más caras que los discos o tabletas.

2. Técnicas de dilución.

Están basadas en valorar la inhibición del crecimiento bacteriano en una batería de tubos o placas con medio de cultivo que representan un rango de concentraciones del antimicrobiano a estudiar. A tal efecto, se preparan en el medio de cultivo adecuado (caldo o agar) diluciones del antimicrobiano, habitualmente en una escala discontinua de progresión geométrica en base 2; con posterioridad se inoculan

los tubos o placas para permitir el crecimiento, y tras ello se realiza la lectura observando en qué concentración sobreviene la inhibición del microorganismo, lo que permite definir la CMI del antimicrobiano en cuestión^{13,14}. Cuando se emplea un medio líquido, además, se puede determinar la actividad bactericida realizando un subcultivo de los medios sembrados previamente en un medio de cultivo nuevo que no tenga antimicrobiano.

En la variante de macrodilución en caldo se emplea por cada bacteria y antibiótico a estudiar una batería de tubos, en la que cada uno de ellos contiene una concentración creciente de antimicrobiano. Como se requiere gran cantidad de material para llevar a cabo el ensayo, y este es complejo metodológicamente, se recurre con frecuencia al método de microdilución con caldo, en el que cada batería de tubos es sustituida por una fila (o una columna) de una placa de microtitulación con fondo en "U"; el uso de micropipetas de dispensación múltiple facilita muchísimo el manejo de las placas y disminuye considerablemente la cantidad de material (caldo, antimicrobiano,...) que se requiere en las mismas; todo ello, junto con la posibilidad de hacer lectura automática de las placas una vez se haya producido el crecimiento (o la inhibición) del microorganismo ha popularizado el uso de este método.

En el mercado existen diversos proveedores que además de suministrar placas de microdilución (pa-



Figura 2. Determinación de la CMI mediante tiras de gradiente de antibiótico. Se muestran los resultados para una cepa de *Klebsiella pneumoniae* y los antibióticos ciprofloxacino (CI; CMI: 0.25 mg/L) y ácido nalidíxico (NAL; CMI: 16 mg/L). Las colonias que crecen en el interior de los halos son mutantes seleccionadas por los antimicrobianos.

neles o tarjetas) aportan sistemas (semi)automáticos de microdilución que permiten una fácil inoculación de los mismos, la posterior incubación de los paneles en el propio sistema y la lectura automatizada de los resultados obtenidos, que gracias a un *software* propio permiten generar un informe completo de valores de CMI y de interpretación de categorías clínicas (ver posteriormente)^{19,20}. Además, esta información se puede transmitir a un sistema de gestión de laboratorio y almacenarse en el propio equipo. Casi todos estos proveedores también incorporan en sus equipos programas informáticos (sistemas expertos) que pueden reconocer ciertos mecanismos de resistencia o la inconsistencia en los resultados obtenidos mediante el análisis fenotípico de la información generada²¹. Una limitación de estos sistemas es su elevado precio y, hasta cierto punto, la necesidad de emplear paneles “cerrados”, con antimicrobianos y concentraciones de los mismos decididos por el proveedor (que, en todo caso, procura atender las necesidades de sus clientes).

Como alternativa a la macrodilución en caldo, y antes del desarrollo de la técnica de microdilución en medio líquido, se empleó con frecuencia (y aún se sigue usando) el método de dilución en agar, en el que los tubos de la batería de macrodilución son sustituidos por placas de medio sólido, cada una con una concentración diferente de antimicrobiano que es añadido al medio antes de que este se solidifique. Una de las placas, sin antimicrobiano, se emplea como control de crecimiento (todos los microorganismos deben crecer en la misma). En cada placa se pueden sembrar simultáneamente muchos microorganismos (habitualmente entre 32 y 36, pero hay más formatos), empleando para ello un replicador de Steers²². Tras la correspondiente incubación de las placas, se observa a simple vista en qué placa con más baja concentración se produce la ausencia de crecimiento del microorganismo, obteniéndose así el valor de la CMI.

3. Interpretación de resultados del antibiograma.

Los datos crudos del antibiograma se interpretan en forma de categorías clínicas aplicadas a los microorganismos estudiados, de las que habitualmente se manejan tres: sensible (S), intermedio (I) y resistente (R)¹²⁻¹⁵. Estas categorías se establecen por comités de expertos, de los que los de mayor influencia en la actualidad son el *European Committee of the Antibiogram*, (EUCAST, www.eucast.org) y el *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI, <http://www.clsi.org>). En España, el Coesant promueve la utilización de los criterios de EUCAST en la práctica clínica y colabora con dicho comité en el desarrollo de normativas sobre metodología e interpretación del antibiograma. Estos comités contemplan aspectos microbiológicos

(agente etiológico considerado, valores de CMI o de diámetros de halo de inhibición, mecanismos de resistencia,...), farmacológicos (parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos) y clínicos (resultados de ensayos en animales, de ensayos clínicos...) para definir puntos de corte, esto es, valores de CMI o de diámetro de halo que separan las mencionadas categorías clínicas.

De forma muy genérica, la categoría de “sensible” indica que el microorganismo está causando una infección que puede tratarse adecuadamente con las dosis habituales de antimicrobiano. La categoría de “intermedio”, que en sangre o tejidos se alcanzan concentraciones cercanos a los valores de CMI y que es de esperar eficacia clínica si la infección se localiza donde se alcanzan altas concentraciones de antimicrobiano (p. ej. orina) o cuando se emplean dosis más elevadas de lo habitual; tradicionalmente, la categoría de “intermedio” también se emplea para incluir valores de CMI o halos de inhibición que pudieran estar influidos por pequeños errores técnicos durante el desarrollo del ensayo pero que se traducirían en cambios importantes de interpretación en la categoría clínica. La bacteria será “resistente” cuando no es de esperar que se inhiba con las concentraciones de antimicrobiano que se alcanzan habitualmente in vivo; también se aplica la categoría de “resistente” a las bacterias que poseen un mecanismo de resistencia específico para el que se ha demostrado que su presencia es causa de fracaso terapéutico²³.

Tras haber definido las categorías clínicas de los antimicrobianos que se hayan estudiado *in vitro* frente a un microorganismo concreto, podrán definirse los conceptos de multiresistencia (resistencia a tres o más grupos de compuestos), resistencia extrema (resistencia a todos los antimicrobianos disponibles salvo dos grupos) y panresistencia (resistencia a todos los antimicrobianos disponibles), siguiendo los criterios de Magiorakos y col.²⁴.

El problema de la multiresistencia puede afectar a una amplia variedad de microorganismos, pero algunos de ellos tienen tal trascendencia epidemiológica y clínica que se les presta una especial atención. En la Tabla 1, basada en la información recogida en el “Protocolo de vigilancia y control de microorganismos multiresistentes” del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander²⁵, se recogen los patógenos más relevantes. Aunque tradicionalmente estos agentes han sido de mayor importancia en el contexto de la infección nosocomial, varios de ellos (sobre todo *S. aureus* resistente a metilina y enterobacterias productoras de BLEEs) también son ya una causa muy importante de infección en el entorno extrahospitalario. Podrían considerarse otros muchos agentes que también pueden presentar

Tabla 1. Principales microorganismos multirresistentes de especial relevancia clínica.

MICROORGANISMO	MARCADORES DE RESISTENCIA
Enterococcus faecalis, E. faecium	Resistencia a glucopéptidos
Staphylococcus aureus	Resistencia a meticilina
	Resistencia a glucopéptidos
Enterobacterias	Productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)
	Productoras de AmpC plasmídica o hiperproductores de AmpC cromosómica
	Productoras de carbapenemasas
Pseudomonas aeruginosa Acinetobacter baumannii complex	Resistencia al menos a un antibiótico de TRES de los siguientes grupos: a) Cefepime, ceftazidima, piperacilina/tazobactam b) Ciprofloxacino, levofloxacino c) Amikacina, tobramicina, gentamicina d) Imipenem, meropenem
Stenotrophomonas maltophilia	Multirresistencia intrínseca

multirresistencia, tales como diversas especies de *Staphylococcus coagulasa-negativa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridium difficile*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Burkholderia* spp. y otros muchos bacilos gramnegativos no fermentadores de la glucosa, etc.

Detección específica de microorganismos resistentes

Teniendo en cuenta que la detección de resistencia predice con mucha fiabilidad el fracaso terapéutico, se ha puesto especial énfasis en determinar lo más rápidamente tanto la posible presencia de microorganismos resistentes en muestras clínicas (obviamente, lo más interesante) como la resistencia a uno o más antimicrobianos en bacterias que ya han sido cultivadas^{26,27}. Tanto en un caso como en otro se puede recurrir a métodos fenotípicos (basados en cultivo) como a métodos genéticos; además, en el caso de bacterias ya crecidas, se puede recurrir a la detección de la(s) proteína(s) responsable(s) de la resistencia empleando métodos bioquímicos.

1. Detección en muestras clínicas.

Para detectar fenotípicamente cepas resistentes en muestras clínicas, estas deben sembrarse en medios que contengan antimicrobianos que inhiban el crecimiento de las cepas sensibles y permitan el crecimiento de las resistentes. Desde el punto de vista del diagnóstico etiológico, la muestra a sembrar será la más adecuada en función del tipo de infección considerado; cuando se trate de hacer estudios epidemiológicos para el control de bacterias multirre-

sistentes se pueden considerar las muestras que se recogen en la Tabla 2^{28,29}.

Puede hacerse una preincubación en medio líquido con antimicrobiano para luego hacer un subcultivo en medio sólido (también, habitualmente, con antimicrobiano).

Para facilitar el reconocimiento de las bacterias resistentes se emplean cada vez más medios cromogénicos³⁰. Dichos medios contienen ciertas sustancias que al ser metabolizadas por la(s) bacteria(s) de interés dan lugar a colonias de un color característico para cada una de las principales especies objeto de estudio. La identificación se basa, por tanto, en observación de la placa de cultivo, por lo que no es necesario un equipamiento complejo; además, al disponer del cultivo, pueden hacerse estudios adicionales (comprobación de la identificación o del fenotipo, estudios moleculares para definir a nivel genético el mecanismo de resistencia, tipificación molecular,...). Existe una amplia variedad de medios cromogénicos disponibles comercialmente que permiten la detección de *S. aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus* resistentes a glucopéptidos, enterobacterias productoras de BLEE o de carbapenemasas y *A. baumannii*³¹⁻³⁵.

Los métodos moleculares permiten una identificación rápida (incluso en 1 a 3 horas) de microorganismos resistentes en muestras clínicas, lo cual es de gran importancia para un mejor control de las infecciones que estos microorganismos puedan ocasionar. Estos métodos están basados en la detección de uno o más genes de resistencia, frecuentemente

empleando técnicas de amplificación mediante PCR a tiempo real, aunque también hay ensayos (incluso más rápidos) basados en otras tecnologías³⁶.

Los métodos moleculares suelen tener mayor sensibilidad que los métodos basados en cultivo para la detección del mecanismo considerado. Sin embargo, su gran especificidad implica que algunas causas de resistencia que puedan existir en las bacterias consideradas no serán detectadas, y para realizar estudios adicionales (antibiograma, tipificación molecular, etc.) seguirá siendo necesario hacer un cultivo convencional. Por otra parte, es importante considerar que el coste de esta metodología es prácticamente siempre superior a la de los métodos basados en cultivo, por lo que en cada escenario conviene hacer el oportuno análisis que garantice la eficiencia de su empleo.

2. Detección de mecanismos de resistencia en bacterias cultivadas.

Como se ha indicado previamente la detección habitual de la resistencia, una vez que la bacteria ha sido cultivada, se basa en las técnicas de antibiograma. Se están empleando algunas variaciones de los métodos clásicos de antibiograma para confirmar la presencia de determinados mecanismos de resistencia. Por ejemplo, la resistencia a cefoxitina es un buen marcador de la resistencia a meticilina en *S. aureus* (y para este fin, tiene menos problemas metodológicos el uso de cefoxitina que el de la propia meticilina o la oxacilina). La comparación de la sensibilidad a cefalosporinas de amplio espectro solas o en combinación con ácido clavulánico es la referencia fenotípica para la comprobación de la presencia de BLEEs en enterobacterias (Figura 2); igualmente la comparación de la actividad de meropenem de forma aislada o en combinación con ciertos inhibidores

de betalactamasas permite la detección de carbapenemasas en bacterias gramnegativas.

Estas aproximaciones fenotípicas permiten reconocer la existencia de un determinado mecanismo de resistencia, pero como el mismo mecanismo puede tener una base genética muy diversa, la definición precisa del gen o los genes implicados requiere métodos moleculares.

Se ha venido considerando durante años que el método de referencia para la detección de resistencia a meticilina en *S. aureus* es la detección mediante PCR del gen *mecA*, que codifica la proteína PBP2a (responsable de la resistencia). El reciente descubrimiento del gen *mecC*³⁷, también responsable de resistencia a meticilina y la infrecuente posibilidad de que dicha resistencia pueda ser consecuencia de la hiperproducción de la betalactamasa de *S. aureus*, resaltan la importancia del uso adecuado de los métodos moleculares para resolver problemas clínicos de causa multifactorial. Se han diseñado métodos de PCR sencilla o múltiple para detectar los principales genes de resistencia a los antimicrobianos de interés clínico, incluyendo los que codifican resistencia a cefalosporinas de amplio espectro, carbapenémicos, quinolonas, aminoglucósidos... etc. Los amplicones obtenidos se pueden (en ocasiones, se deben) secuenciar para definir el alelo de resistencia implicado en cada caso. En los últimos años se está empezando a prestar atención a la detección de genes de resistencia en genomas bacterianos analizados mediante técnicas de secuenciación masiva³⁸; por el momento, el coste y las dificultades del análisis bioinformático han limitado la implementación de esta metodología en los servicios de microbiología clínica, pero es posible que una vez superados estos dos inconvenientes, esta nueva aproximación encuentre su aplicación en la práctica diaria.

Tabla 2. Muestras clínicas de mayor interés para la detección de microorganismos multirresistentes con fines epidemiológicos (Adaptado de 28 y 29).

MICROORGANISMO	RECTAL/ HECES	PERINEAL	FARINGE	NASAL	OTRAS MUESTRAS CLÍNICAS
Staphylococcus aureus resistente a meticilina	-	+	3+	4+	Aspirado traqueal, heridas, úlceras, (orina)
Enterococcus resistente a glucopéptidos	4+	4+	-	-	Heridas, úlceras, orina
Enterobacterias multirresistentes	4+	4+	+	-	Orina, (heridas, úlceras)
Acinetobacter baumannii complex	4+	4+	4+	-	Aspirado traqueal, heridas, úlceras, orina
Pseudomonas aeruginosa multirresistente	3+	3+	4+	-	Aspirado traqueal, heridas, úlceras, orina

Una vez crecida la bacteria, cabe también la posibilidad de detectar directa o indirectamente la(s) proteína(s) responsables del mecanismo de resistencia. Esta posibilidad no ha logrado el mismo nivel de desarrollo metodológico que las basadas en cultivo o en métodos moleculares, pero también se emplea en ciertas ocasiones en el laboratorio clínico. En general, estos métodos son también muy rápidos, y su precio no suele ser tan elevado como el de los métodos enfocados en la detección de genes de resistencia. La proteína PBP2a, antes referida, se puede detectar mediante aglutinación con partículas de látex o por inmunocromatografía. También se puede detectar betalactamasa empleando discos con nitrocefina: al inocular el disco con la bacteria a estudiar, la presencia en esta última de una betalactamasa hidroliza la nitrocefina y aparece como consecuencia de ello un metabolito de color rojizo característico. Siguiendo un principio similar a este último, se han desarrollado varios métodos colorimétricos que permiten la detección de BLEEs y de carbapenemasas: al añadir a una solución de antibiótico tamponada y con un indicador de pH, una suspensión de un microorganismo problema, si este tiene una betalactamasa que hidroliza el antibiótico en cuestión, se genera un metabolito ácido que cambia el color del indicador de pH, facilitando la lectura de la reacción³⁹. También se han diseñado métodos⁴⁰ que detectan mediante MALDI-Tof (del inglés, *matrix-assisted laser desorption ionization - time of flight*) los productos de hidrólisis de carbapenémicos o cefalosporinas por carbapenemasas o por BLEEs, respectivamente, o que permiten la detección directa de algunas betalactamasas, con la gran ventaja de la rapidez (los resultados están disponibles en minutos) que aporta la detección con este sistema.

Bibliografía.

- Morosini MI, Cantón R. Tolerancia y heterorresistencia en microorganismos Gram-positivos. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(3):16-22.
- Eagle H. A Paradoxical zone phenomenon in the bactericidal action of penicillin in vitro. *Science*. 1948;107:44-45.
- Odenholt I. Pharmacodynamic effects of subinhibitory antibiotic concentrations. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17:1-8.
- Sandegren L. Selection of antibiotic resistance at very low antibiotic concentrations. *Ups J Med Sci*. 2014;119:103-107.
- MacKenzie FM, Gould IM. The post-antibiotic effect. *J Antimicrob Chemother*. 1993;32:519-537.
- Pagkalis S, Mantadakis E, Mavros MN, et al. Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides. *Drugs*. 2011;71:2277-2294.
- 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. 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.
- Cox G, Wright GD. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int J Med Microbiol*. 2013;303:287-292.
- Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1749-1755.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Quality control for Commercially Prepared Microbiological Culture Media; Approved Standard. Third Edition. CLSI document M22-A3. Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004.
- Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014;78:510-543.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard. Twelfth Edition. CLSI document M02-A12. Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Approved Standard. Tenth Edition. CLSI document M07-A10. Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
- International Organization for Standardization. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems- susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. Part 2: evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. ISO 20776-2. Geneva: International Organization for Standardization; 2007.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-sixth Informational Supplement CLSI document M100-S26. Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
- Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, et al. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol*. 1966;45:493-496.
- Ericsson HM, Sherris JC. Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1971;217(B):1-90.
- Baker CN, Stocker SA, Culver DH, et al. Comparison of E-test to agar dilution, broth microdilution, and agar diffusion susceptibility testing techniques by using a special challenge set of bacteria. *J Clin Microbiol*. 1991;29:533-538.
- Nielsen LE, Clifford RJ, Kwak Y, et al. An 11,000-isolate same plate/same day comparison of the 3 most widely used platforms for analyzing multidrug-resistant clinical pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;83:93-98.
- Jin WY, Jang SJ, Lee MJ, et al. Evaluation of VITEK 2, MicroScan, and Phoenix for identification of clinical isolates and reference strains. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70:442-447.
- Barry J, Brown A, Ensor V, et al. Comparative evaluation of the VITEK 2 Advanced Expert System (AES) in five UK hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:1191-1202.
- Steers E, Foltz EL, Graves BS. An inocula replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics. *Antibiot Chemother*. 1959;9:307-311.
- EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance [Internet]. [Acceso 20/05/2016]. Disponible en: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf.
- 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.

25. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Protocolo de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes. 2ª edición. Santander: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; 2016.
26. Doern GV, Vautour R, Gaudet M, et al. Clinical impact of rapid in vitro susceptibility testing and bacterial identification. *J Clin Microbiol.* 1994;32:1757–1762.
27. Tenover, F. C. Potential impact of rapid diagnostic tests on improving antimicrobial use. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010;1213:70-80.
28. Cano ME, Domínguez MA, Ezpeleta-Baquedano C, et al. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2007.*
29. Bou G, Chaves F, Tabla 2. Muestras clínicas de mayor interés para la detección de microorganismos multirresistentes con fines epidemiológicos (Adaptado de 28 y 29). Oliver A, et al. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2015.*
30. Perry JD, Freydière AM. The application of chromogenic media in clinical microbiology. *J Appl Microbiol.* 2007;103:2046-2055.
31. Dodémont M, Verhulst C, Nonhoff C, et al. Prospective Two-Center Comparison of Three Chromogenic Agars for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Screening in Hospitalized Patients. *J Clin Microbiol.* 2015;53:3014-3016.
32. Suwatarat N, Roberts A, Prestridge J, et al. Comparison of five chromogenic media for recovery of vancomycin-resistant enterococci from fecal samples. *J Clin Microbiol.* 2014;52:4039-4042.
33. Willems E, Cartuyvels R, Magerman K, et al. Evaluation of 3 different agar media for rapid detection of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* from surveillance samples. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76:16-19.
34. Pence MA, Hink T, Burnham CA. Comparison of chromogenic media for recovery of carbapenemase-producing enterobacteriaceae (CPE) and evaluation of CPE prevalence at a tertiary care academic medical center. *J Clin Microbiol.* 2015;53:663-666.
35. Barsoumian A, Calvano T, Markelz AE, et al. Variations of CHROMagar *Acinetobacter* to detect imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex. *Scan J Infect Dis.* 2013;45:446-452.
36. Ledeboer NA, Hodinka RL. Molecular detection of resistance determinants. *J Clin Microbiol.* 2011;49(9):S20-S24.
37. Paterson GV, Harrison EM, Holmes MA. The emergence of *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* 2014;22:42-47.
38. Köser CU, Ellington MJ, Peacock SJ. Whole-genome sequencing to control antimicrobial resistance. *Trends Genet.* 2014;30:401-407.
39. Poirer L, Nordmann P. Rapidec Carba NP test for rapid detection of carbapenemase Producers. *J Clin Microbiol.* 2015;53:3003-3008.
40. Zboromyrska Y, Ferrer-Navarro M, Marco F, Vila J. Detección de resistencia a agentes antibacterianos mediante MALDI-TOF espectrometría de masas. *Rev Esp Quimioter.* 2014;27:87-92.

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

Epidemiología de los Gérmenes Multirresistentes.

Rodríguez-Cundín P, Antolín F, Wallmann R, Fabo M, Portal T, Rebollo-Rodrigo H.

Servicio de Medicina Preventiva y Seguridad del Paciente, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Palabras clave:

Epidemiología,
Infección cruzada,
Multirresistencia
antibiótica.

Keywords:

Epidemiology,
Cross Infection,
Multidrug-resistant.

Resumen:

Los gérmenes multirresistentes constituyen en la actualidad una de las principales amenazas para la salud pública a nivel mundial. En los últimos años, se han producido cambios en la epidemiología de la resistencia a antimicrobianos. Este problema que antes quedaba circunscrito a los hospitales ha traspasado la barrera hospitalaria, se produce el tránsito de patógenos hospitalarios a centros sociosanitarios, lo que convierte a estos centros en reservorio de estos microorganismos; además ha aparecido alguna bacteria multirresistente, que se comporta como patógeno comunitario. Desde el año 2001 las políticas de vigilancia y control de este tipo de gérmenes se han incrementado, y eso ha hecho que en algunos casos como el estafilococo aureus resistente a la meticilina (SARM) la incidencia haya descendido.

Abstract:

Multidrug-resistant pathogens have become one of the most important threats to public health worldwide. In recent years, there have been changes in the epidemiology of antimicrobial resistance. This problem which was previously confined to hospitals, has crossed the hospital barriers. Transit of hospital pathogens occurs to nursing homes for the elderly, which makes these centers reservoir of these microorganisms. Some multidrug-resistant bacteria, as community pathogens, have also appeared. Since 2001, policies of surveillance and control of this type of germs have increased, and that has meant that in some cases such as Methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA), incidence has declined.

Correspondencia: mparodriguez@humv.es

Introducción

Las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IRAS) constituyen uno de los mayores problemas de la asistencia médica debido a su considerable morbi-mortalidad y elevado coste económico.

En la última década la resistencia bacteriana a los antibióticos ha aumentado de forma realmente dramática, alcanzando niveles sin precedentes. Esto ha afectado de forma muy importante a la práctica clínica, convirtiéndose en una amenaza para la salud pública en Europa y en el mundo. Por ello, no es de extrañar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) considere las infecciones ocasionadas por microorganismos multirresistentes como una de las enfermedades emergentes^{1,2}.

Los gérmenes multirresistentes, epidemiológicamente se definen como aquellos gérmenes que son

resistentes a una o más familias de antibióticos. La resistencia combinada a múltiples antibióticos está aumentando en los últimos años y nos limita de manera importante las armas terapéuticas frente a las infecciones producidas por estos microorganismos.

No existe una definición universalmente aceptada de bacteria multirresistente que sea aplicable a todos ellos; el concepto puede tener matices diferentes en función de que el enfoque sea clínico, microbiológico o epidemiológico.

Se han propuesto conceptos para definir la multirresistencia como la resistencia a al menos un antibiótico de tres o más familias diferentes. Subiendo de nivel, se define como resistencia extensa, a la ausencia de sensibilidad a al menos un antibiótico de todas las familias excepto una o dos. Por último, la panresistencia se define como la ausencia de sensibilidad a todos los antibióticos

de todas las familias habitualmente utilizadas en el tratamiento empírico para el microorganismo.

Es importante tener en cuenta que esta resistencia debe tener relevancia clínica (que suponga o pueda suponer una dificultad para el tratamiento) y epidemiológica (posibilidad de brotes epidémicos, transmisión del mecanismo de resistencia, etc.)^{3,4}.

La multiresistencia afecta tanto a bacterias grampositivas, entre las que se incluyen el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) o *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina, como a las gramnegativas, por ejemplo las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o productoras de carbapenemasas.

En los últimos tiempos, tienen un especial interés las bacterias de resistencia extensa o panresistencia, en especial *Pseudomonas aeruginosa* y algunas especies de enterobacterias, como la *Klebsiella pneumoniae*.

Además, se suele calificar como multiresistentes a otras bacterias que intrínseca o naturalmente son resistentes a múltiples antimicrobianos, como *Stenotrophomonas maltophilia*.

La multiresistencia aparece como consecuencia de mecanismos bioquímicos codificados a nivel del cromosoma o por diversos elementos móviles. Esta última posibilidad añade mayor gravedad al problema, pues la diseminación del correspondiente elemento móvil favorece la aparición de brotes nosocomiales. El mayor impacto clínico de las bacterias multiresistentes ocurre dentro del hospital por la mayor susceptibilidad y la patología de base de los pacientes afectados.

De forma general, la probabilidad de presentar resistencia a los antimicrobianos es mayor entre las bacterias productoras de las infecciones nosocomiales que entre las comunitarias. Sin embargo, en los últimos años en la comunidad, la resistencia a los antimicrobianos de patógenos comunes se ha incrementado. Esto demuestra que el ámbito hospitalario no es la única fuente para la aparición y transmisión de resistencia. En general, nos enfrentamos a unas bacterias con alta capacidad de diseminación epidémica y ya no sólo dentro del hospital, sino fuera de él^{3,4}.

Es importante resaltar que en la diseminación de estos microorganismos no intervienen sólo los pacientes infectados sino también los que se encuentran únicamente colonizados por ellos. Por esta razón, controlar la diseminación se complica y las actividades de contención deben tener en cuenta ambos grupos de pacientes⁵.

La cadena epidemiológica de las infecciones por gérmenes multiresistentes

Los tres eslabones clásicos de la cadena epidemiológica son:

- **Reservorio / Fuente:**

Reservorio es el lugar donde el agente se perpetúa durante un periodo de tiempo definido, y fuente de infección es el lugar donde posibilita el paso hasta el sujeto susceptible, ya sea de forma directa o indirecta.

Los reservorios son principalmente los pacientes colonizados, pero el personal sanitario, que puede estar colonizado de forma permanente o temporal, también puede actuar como tal.

Algunos ejemplos de reservorios / fuentes con sus microorganismos son:

- Nasal, faríngeo y lesión cutánea (sólo si es foco de la infección): el *Staphylococcus aureus* *meticilin / vancomicin* resistente (SARM / SARV).
- Faríngeo, rectal y lesión cutánea (sólo si es foco de la infección): los bacilos gram negativos multiresistentes, *Acinetobacter baumannii* y *Streptococcus pneumoniae*;
- Rectal: el *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina.

- **Mecanismo de transmisión:**

La transmisión se produce fundamentalmente de forma cruzada, a través de las manos. No obstante, no hay que olvidar, aunque con menor importancia, el papel que juega el propio ambiente hospitalario (superficies, objetos de uso común, etc.).

Una vez introducido un microorganismo multiresistente, la transmisión y persistencia del mismo dependerá:

- De la susceptibilidad de los pacientes.
- De la presión ejercida por el uso de antimicrobianos.
- Del número de pacientes infectados/colonizados que actuarán como fuentes de transmisión.
- Del impacto y adherencia a las medidas de prevención.

- **Huésped susceptible:**

Existen varios factores de riesgo que son comunes tanto para la colonización como para la infección, y estos son:

- Tratamiento prolongado con antibióticos, especialmente cefalosporinas de tercera o cuarta generación, quinolonas y carbapenems.

- Padecer ciertas enfermedades: insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, fibrosis quística, dermatitis o lesiones cutáneas crónicas.
- Diálisis.
- Presencia de dispositivos invasivos (catéteres venosos, drenajes, sondaje urinario...).
- Reingresos hospitalarios frecuentes o residentes en instituciones sociosanitarias.
- Colonización previa por microorganismos multirresistentes.

Formas clínicas

- **Estado de portador/colonizado:**

El portador asintomático puede serlo de forma transitoria o permanente y habitualmente es desconocedor, en la mayoría de los casos, de su condición de portador.

Es especialmente importante en el caso del SAMR, ya que la colonización puede ser muy duradera y dos tercios de los pacientes previamente colonizados que reingresan en el hospital siguen colonizados cuando se estudian en el reingreso.

Se dispone de escasa información sobre la persistencia de colonización para enterobacterias productoras de BLEE y productoras de carbapenemasas, pero parece razonable asumir la posibilidad de persistencia de colonización al menos 3-6 meses desde el alta.

- **Estado de infección:**

Significa que el microorganismo está presente en el organismo y está causando enfermedad.

En la práctica están muy interrelacionadas, ya que el estado de colonización está considerado como un factor de mayor riesgo para desarrollar infecciones por estos microorganismos⁶.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS GÉRMENES MULTIRRESISTENTES A NIVEL EUROPEO

Ante el importante incremento de incidencia de este tipo de gérmenes, en 2001 la Comisión Europea presentó su "Estrategia comunitaria contra la resistencia a los antimicrobianos". Se propusieron 15 acciones en las áreas de vigilancia, prevención, cooperación internacional e investigación y desarrollo de nuevos agentes antibacterianos⁷.

En 2007, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Red Internacional de Acción sobre Resistencia a los

Antibióticos (REACT), emitieron un informe que revisó y documentó la brecha entre las infecciones causadas por multirresistentes en la UE y el desarrollo de nuevos antibióticos para su tratamiento⁸.

En el último informe del año 2014, sobre datos del 2008-2012, se muestra que existen grandes diferencias entre países, tanto en la incidencia de infecciones por gérmenes multirresistentes como en el uso clínico de los antibióticos⁹.

Cabe destacar que en 2012 el SARM se había estabilizado o incluso había disminuido en varios países europeos, sin embargo el porcentaje de SARM entre todos los aislamientos de *Staphylococcus aureus* continuaba estando por encima del 25% en 7 de los 29 países de la UE.

Durante los últimos 4 años se ha producido un significativo incremento de resistencias combinadas para la *Escherichia Coli* y *Klebsiella pneumoniae* en más de un tercio de los países de la UE. Para varios de estos microorganismos, el gradiente geográfico es evidente, con porcentajes de resistencia que generalmente son menores en los países del norte de Europa comparados con los del este y sur. Estas diferencias geográficas podrían reflejar variaciones en el uso de antibióticos y en la aplicación de las medidas de control de la infección.

Los resultados de la vigilancia del ECDC que resaltan el incremento de resistencias en los gram-negativos pueden ilustrar la continua pérdida de eficacia de los tratamientos antimicrobianos y enfatiza la necesidad de estrategias que den respuesta eficaz a este problema.

La alta proporción de microorganismos productores de BLEE y el incremento de los productores de carbapenemasas observados recientemente limita el número de tratamientos disponibles para estos pacientes. Estas cepas multirresistentes son frecuentemente adquiridas por medio de determinantes de resistencia mediados por plásmidos que pueden diseminarse entre bacterias de la misma especie e incluso entre diferentes especies. El movimiento de pacientes entre fronteras dentro y fuera de la UE se muestra como un factor de riesgo documentado para la introducción de bacterias que portan estos elementos genéticos.

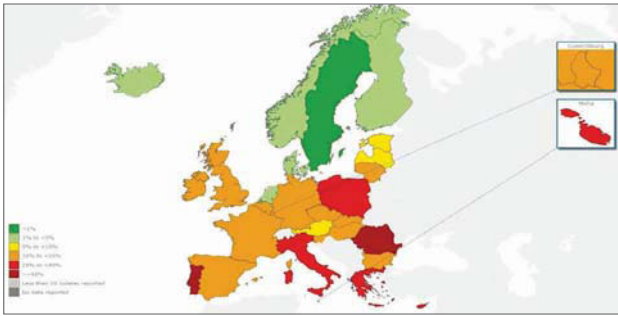
El problema de las resistencias antimicrobianas requiere de una cooperación internacional además de esfuerzos en cada país. Las políticas de vigilancia y control puestas en marcha desde 2001 han conseguido en ciertos aspectos reducir la selección y mejorar el control de la transmisión de estos gérmenes pero continúa siendo una amenaza para la salud pública europea.

Problemática por germen

- ***Staphylococcus aureus resistente a meticilina.***

El SARM es una de las causas más importantes de IRAS en el mundo. La pasada década varios países europeos implementaron planes nacionales específicos para reducir su diseminación.

Figura 1: Porcentaje (%) de aislamientos por SARM en la Unión europea, 2012.



Fuente: Annual epidemiological report 2014. ECDC.

- ***Klebsiella pneumoniae.***

Es un germen que fácilmente puede diseminarse a nivel hospitalario, causando brotes con relativa frecuencia. El porcentaje más alto de resistencias a este germen se encuentra en los países del sur y este de Europa. Lo más preocupante es la tendencia al alza de las resistencias a carbapenems.

Figura 2: Porcentaje (%) de aislamientos por *Klebsiella pneumoniae* (KP) resistentes a carbapenems en la Unión europea, 2012.



Fuente: Annual epidemiological report 2014. ECDC.

- ***Escherichia coli.***

En 2012 el porcentaje de *Escherichia coli* resistentes a cefalosporinas de 3ª generación fue de un 11,9% (según el país 4.4%-38.9%). Dentro de estos, los productores de BLEE se han incrementado en los últimos años hasta alcanzar, en algunos casos, una proporción del 100%. Las resistencias a carbapenems en Europa continúan siendo bajas (0-2.6% según el país).

- ***Pseudomonas aeruginosa.***

Las resistencias combinadas fueron frecuentes, existiendo un 14% con resistencia de más de 3 familias de antibióticos. A pesar de esto, las tendencias 2009-2012 se mostraron bastante estables.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA A NIVEL NACIONAL

El Estudio de Prevalencia de la Infecciones Nosocomiales en los hospitales Españoles (EPINE), es un estudio anual llevado a cabo desde 1990 y muestra que en los últimos años se está produciendo un aumento en las resistencias a antimicrobianos de numerosos microorganismos: *Acinetobacter baumannii*, Bacilos gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa*, etc.¹⁰

Entre los microorganismos en los que se ha observado un aumento de la resistencia a lo largo de los años cabe destacar el SARM hasta el año 2011, fecha en que, al igual que en otros países europeos y gracias al desarrollo de los programas de vigilancia y control, las cifras han disminuido. El *Staphylococcus aureus* es una bacteria que puede llegar a encontrarse hasta en un 30% de los adultos sanos en fosas nasales y con frecuencia también en la piel. Se ha evidenciado que la capacidad de diseminación de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina comunitario (SARM-CO) es muy notable; SARM-CO afecta en general a personas jóvenes, sin enfermedades de base. La introducción de cepas de SARM-CO en los hospitales a través de algún paciente colonizado o infectado puede desencadenar brotes epidémicos nosocomiales¹.

Figura 3: Evolución del porcentaje de SARM en infección nosocomial en España.

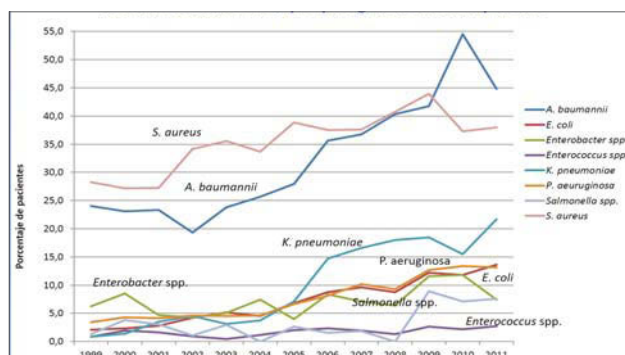


Fuente: 1990-2011: Protocolo EPINE. 2012-2015: Protocolo EPINE-EPPS

Las enterobacterias productoras de BLEE y más recientemente de carbapenemasas, y cepas panresistentes de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* se han convertido en el problema más importante en la actualidad, situación similar al resto de países mediterráneos.

La figura 4 nos muestra la evolución de algunos microorganismos a lo largo de los años y según el estudio EPINE.

Figura 4: Evolución de la Prevalencia de IN por patógenos seleccionados EPINE 1990-2011.



Fuente: Alicia González Antelo, Hospital Universitario de la Vall d'Hebron. Tesis 2015.

PROBLEMÁTICA EN CENTROS SOCIO-SANITARIOS/ LARGA ESTANCIA

En la actualidad numerosos estudios señalan las residencias de ancianos y otros centros de larga estancia como reservorio o lugar de permanencia de gérmenes multirresistentes¹¹.

Los pacientes mayores son más vulnerables por pluripatología, polimedicación, a veces úlceras por presión y dispositivos médicos.

En relación a los centros gerontológicos y sociosanitarios, la información epidemiológica es muy escasa. Cabe destacar un estudio llevado a cabo durante el año 2007 en 9 centros geriátricos de Cataluña y las Islas Baleares, en donde se observó una prevalencia global del SARM del 17%, con una variabilidad del 7 al 35% entre centros.

Por otro lado, hay que dar a conocer que el perfil epidemiológico de los residentes está comenzando a cambiar en la actualidad, ya que desde los hospitales de agudos se está derivando a los centros sociosanitarios otros patógenos multirresistentes como las enterobacterias productoras de BLEE o el *Acinetobacter baumannii*, entre otros. Por ello, es necesario ir diseñando, consensuadamente, programas específicos de vigilancia y control, ya que dichos microorganismos pueden persistir como colonizantes durante largos períodos de tiempo pudiendo generar brotes epidémicos.

Los residentes colonizados por SARM tienen 6 veces más probabilidades de contraer una infección y es un indicador de riesgo de mortalidad entre los residentes de centros de mayores¹².

Las medidas adoptadas en el hospital están pensadas para estancias limitadas y por tanto son de difícil aplicación fuera de él. Existen por tanto modificaciones en el manejo de los pacientes que deben tenerse en cuenta para realizar un control adecuado sin crear situaciones de alarma innecesarias, ni restringir la actividad social y el día a día de la vida en la residencia¹³.

Bibliografía

1. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(5): 285-298.
2. Strausbaugh L, Siegel J, Weinstein RA. Preventing transmisión de multidrug-resistant bacteria in health care settings: A tale of two guidelines. *Clin Infect Dis.* 2006;42:828-835
3. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Management of Multidrug-Resistant organisms in Healthcare Settings, 2006 [Internet]. [Acceso 10/03/2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/MDROGuideline2006.pdf>
4. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:362-386.
5. Mckinell JA, Miller LG, Eells SJ, et al. A systematic literature review and meta-analysis of factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at time of hospital or intensive care unit admission. *Infect control hosp epidemiol.* 2013;34(10):1077-1086.
6. Chaves F, Daskalaki M, y Otero J. Epidemiología de las infecciones por grampositivos multirresistentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(2):4-12.
7. Comunicación de la comisión relativa a una estrategia comunitaria contra la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [Acceso 10/03/2015]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=URISERV:c11568&from=ES>
8. ECDC/EMEA. Joint technical report. The bacterial challenge: Time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents [Internet]. [Acceso 10/03/2016]. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
9. ECDC/EMEA. Annual epidemiological report. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections 2014 [Internet]. [Acceso 10/03/2016]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf>
10. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España. EPINE 1990-2011: 22 Años [Internet]. [Acceso 10/03/2016]. Disponible en: http://www.sempsp.com/images/stories/recursos/pdf/protocolos/2012/378_9-epine_1990-2011.pdf
11. Van Buul LW, Van der Steen JT, Veenhuizen RB. Antibiotic use and resistance in long term care facilities. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(6):568.e1-13.
12. Aiartza A, Azaldegui F, Esparza MH, et al. Actualización de la Guía de actuación ante el SARM y otros microorganismos multirresistentes en centros gerontológico, sociosanitarios y de personas con discapacidad [Internet]. [Acceso 10/03/2016]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd_publicaciones/es_hdon/adjuntos/Guia_Sarm_C.pdf
13. Santos RP, Mayo TW, Siegel JD. Active Surveillance Cultures and Contact Precautions for Control of Multidrug-Resistant Organisms: Ethical Considerations. 2008;47:111-116.

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

Prevención y Control de Infecciones por Microorganismos Multirresistentes.

Wallmann R, Rodríguez-Cundín P, Antolín F, Valle T, Aja A, Rebollo-Rodrigo H.

Servicio de Medicina Preventiva y Seguridad del Paciente, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Palabras clave:

Infección cruzada,
Control de infección,
Multirresistencia
antibiótica.

Keywords:

Cross infection,
Infection control,
Multidrug-resistant.

Resumen:

La incidencia de infecciones causadas por microorganismos multirresistentes (MMR) y, en concreto, por enterobacterias productoras de carbapenemasas está aumentando en el mundo entero. Además, la diseminación está ocurriendo con mucha rapidez. Al empezar a escasear nuestras posibilidades terapéuticas, puesto que estas bacterias son resistentes a diferentes grupos de antibacterianos, las medidas para prevenir las infecciones antes de tener que tratarlas está teniendo un papel importante para frenar la evolución de esta situación.

Se describen brevemente las principales medidas de prevención y control de MMR de probada eficacia en el ámbito sanitario: higiene de manos, medidas de aislamiento de contacto, vigilancia activa de casos, formación del personal sanitario, limpieza ambiental "intensa" e intercambio de información entre centros asistenciales.

Abstract:

The infection rates of multidrug-resistant organisms (MDRO), especially of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, are increasing all around the world. Dissemination is occurring rapidly.

Therapeutic options are becoming scarce because many of these bacteria are resistant to multiple antimicrobial groups. Prevention and control of MDRO transmission is getting more and more important to stop the evolution of this situation.

The principal evidence based control interventions in healthcare settings will be described shortly in this article: hand hygiene, use of contact precautions, active surveillance cultures, staff education, enhanced environmental cleaning and sharing of information between health care organizations regarding patient MDRO-status.

Correspondencia: reinhard.wallmann@scsalud.es

Introducción

En estos momentos la evolución de la resistencia a los antimicrobianos es uno de los problemas más relevantes de salud pública a nivel mundial^{1,2}. El incremento de infecciones por microorganismos multirresistentes (MMR) repercute en todos los parámetros asistenciales y económicos de la atención sanitaria. El *European Center of Disease Control* (ECDC) estima que se producen en Europa anualmente unos 25.100 muertos atribuibles a la resistencia antimicrobiana y se genera una carga económica de unos 1.500 millones de euros al año, debidos a la asistencia sanitaria y la pérdida de productividad³.

Aunque la resistencia antibiótica en bacterias grampositivas es preocupante, todavía se conservan algunos antibióticos alternativos para un tratamiento efectivo. Sin embargo, la aparición de bacterias gramnegativas extensamente resistentes, como son las Enterobacterias productoras de Carbapenemasas (EPC), es una verdadera amenaza porque no se esperan nuevas opciones de tratamiento en el mercado para las próximas décadas⁴.

Al perder la capacidad de tratar infecciones por microorganismos panresistentes y no tener a la vista nuevos antibióticos, la protección de los antibióticos actualmente disponibles mediante una fuerte política antibiótica y la prevención y el control

de las infecciones (PCI), son las únicas opciones disponibles para entretener la evolución hacia un escenario de endemidad.

Los programas de prevención y control han de ser multidisciplinarios e incluir un grupo de actividades para asegurar que las medidas recomendadas de prevención de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria estén correctamente implementadas y aplicadas por el personal sanitario⁵. En la mayoría de los centros sanitarios se lleva a cabo un programa a dos niveles que consiste en: precauciones estándar de prevención y control (nivel 1) y precauciones intensificadas (nivel 2). El nivel 1 consiste en medidas básicas para evitar infecciones nosocomiales en pacientes no afectados y para la detección precoz de casos. El segundo nivel entra en vigor si la incidencia de infecciones por MMR no disminuye, como en el caso de un brote hospitalario.

Los programas de control de infección nosocomial basados en “paquetes” de intervenciones (*bundles*), son eficaces para reducir las tasas de incidencia y además son costo-efectivos. Incluyen medidas generales como las de precaución estándar y las de precaución basada en el mecanismo de transmisión (aislamientos), además de una serie de medidas específicas en función del tipo de infección, actividades de vigilancia y de higiene ambiental⁶.

Hoy en día, prácticamente todos los centros sanitarios disponen de programas de este tipo; el paso siguiente que se debe dar en el control de la infección nosocomial es conseguir la adhesión y el cumplimiento de este tipo de medidas por parte de los trabajadores sanitarios⁶.

En este artículo se hará hincapié en las medidas de probada eficacia para controlar la diseminación de infecciones por MMR a otras personas en el ámbito de la atención sanitaria. Incluyen (a) la mejora en la práctica de **higiene de manos**, (b) la aplicación de las **medidas de contacto**, (c) la **vigilancia activa de casos**, (d) la **formación del personal sanitario**, (e) la **limpieza ambiental “intensa”** y (f) el **intercambio de información entre centros asistenciales** sobre pacientes colonizados/infectados por MMR para asegurar la continuidad asistencial⁷.

Higiene de manos

La importancia de las manos en la transmisión de las infecciones nosocomiales y la efectividad de una correcta higiene de manos para reducir la transmisión está bien demostrada⁸⁻¹¹. Sin embargo, el cumplimiento de la higiene de manos a menudo es subóptima. Esto se debe a varias razones, tales como la falta de accesibilidad al equipo apropiado,

una alta presión asistencial, alergias a los productos empleados, falta de conocimientos del personal sobre riesgos y procedimientos o recomendación de un período de lavado demasiado largo.

La higiene de manos se puede realizar mediante el lavado con agua y jabón o bien mediante el uso de soluciones hidroalcohólicas que no requieren agua. Siempre que las manos estén visiblemente sucias se debe realizar un lavado de manos con agua y jabón antiséptico y no con solución alcohólica.

Los cinco momentos: se recomienda la realización de higiene de manos siempre y cuando ocurran alguno de los siguientes cinco momentos: 1. Antes del contacto con el paciente. 2. Antes de realizar tarea aséptica. 3. Después del riesgo de exposición a líquidos corporales. 4. Después del contacto con el paciente 5. Después del contacto con el entorno del paciente¹² (Figura 1).

Figura 1. Los 5 momentos para la higiene de manos.



Medidas de contacto

Las medidas de contacto son las más efectivas para disminuir la incidencia de colonización o infección por MMR⁵. Dos tipos de transmisión de contacto contribuyen a la propagación de infecciones y colonizaciones en la población: la de contacto directo y la de contacto indirecto: la transmisión por contacto directo supone el contacto piel a piel y la transferencia física de microorganismos a un huésped susceptible por parte de una persona colonizada o infectada. La transmisión por contacto indirecto supone el contacto de un huésped susceptible con un objeto contaminado del entorno del paciente.

Las medidas de contacto, o “medidas de aislamiento de contacto”, consisten en la correcta aplicación de la higiene de manos, así como en el uso de bata y guantes al entrar y salir de una habitación de un paciente colonizado/infectado por un MMR.

Además, el paciente debe de estar ingresado en una habitación individual o junto con otros pacientes que estén infectados/colonizados por el mismo microorganismo (aislamiento de cohorte). Es recomendable que el paciente salga de la habitación sólo cuando sea imprescindible.

Cuando sea posible, se dedicará el material destinado a cuidados no críticos para un único paciente con el fin de evitar compartirlo con otros pacientes. Si esto no fuera posible, siempre deberá ser limpiado y desinfectado adecuadamente antes de utilizarse con otro paciente.

Los pacientes con MMR pueden estar colonizados con el microorganismo durante mucho tiempo (meses o incluso años) por lo que es difícil determinar el momento adecuado en el que se pueden suspender las medidas de contacto. En general, se recomienda la obtención de un mínimo de 3 cultivos negativos consecutivos para poder retirar las medidas de contacto.

Guantes
Se recomienda el uso de guantes desechables (limpios, no necesariamente estériles) ante todo contacto con un paciente colonizado o infectado y su entorno (objetos, superficies). Los guantes deben ser retirados antes de salir de la habitación y se deben higienizar las manos una vez retirados.
Bata
Se recomienda utilizar batas desechables de manga larga si se va a entrar en contacto directo con un paciente colonizado o infectado y su entorno (objetos, superficies). La bata debe retirarse antes de salir de la habitación. No será necesario en los casos puntuales en los que se entre a la habitación y no exista ningún tipo de contacto con paciente y/o entorno (posar una medicación, la bandeja de la comida...).
Mascarilla y protección ocular
Se utilizará mascarilla quirúrgica y protección ocular cuando se realicen procedimientos que puedan generar salpicaduras o aerosoles (intubación, aspiración, terapia respiratoria, irrigación de heridas), en el cuidado de pacientes con traqueotomías abiertas o que puedan proyectar secreciones. No se recomienda utilizarlas de forma rutinaria.

Tabla 1. Material utilizado para un aislamiento de contacto.

Figura 2. Señalización de la habitación.



Vigilancia activa de casos

La vigilancia es un elemento importante en el control de los MMR, ya que permite la detección de nuevos MMR en los pacientes y monitorizar las tendencias epidemiológicas de los MMR existentes en el ámbito sanitario. Además sirve para medir la efectividad de las medidas de control aplicadas.

La búsqueda activa de casos consiste en la realización de muestras de vigilancia a los contactos directos que haya tenido el portador hasta el momento de la detección de su infección/colonización. Por ejemplo, si en el momento de la detección del MMR el paciente ha tenido un compañero de habitación, se debe de realizar una toma de muestra para descartar que haya sido colonizado y trasladar al compañero a otra habitación. Si fuese posible, se debe aplicar un aislamiento preventivo hasta la obtención de los resultados. El tipo de muestra de vigilancia depende del MMR (Tabla 2). Si son negativas, no se tomarán más medidas, considerándolo como no colonizado. Si son positivas, se clasificará como portador y se aplicarán las medidas de control de este protocolo. En un escenario de brote hospitalario (varios casos nosocomiales en un tiempo y área limitados) la búsqueda activa de casos se amplía a todos los pacientes del área del brote realizando cribados al ingreso y al alta y cribados semanales de todos los pacientes en un mismo día.

Microorganismo	Muestra de vigilancia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Frotis faríngeo y nasal
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	Frotis rectal
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Frotis rectal y faríngeo
<i>Enterobacterias</i>	Frotis rectal
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	Frotis rectal, faríngeo y axilar

Tabla 2. Métodos de obtención de muestras según MMR.

Limpieza ambiental “intensa”

La adecuada limpieza y desinfección de las habitaciones y del equipamiento compartido del paciente es fundamental. Debe existir un protocolo en los centros sanitarios que especifique los aspectos generales de limpieza, la limpieza diaria y la limpieza terminal.

En términos generales, deben utilizarse siempre suministros de bayetas o mopas totalmente limpias para cada habitación y evitar la reutilización de estos enseres en otra habitación sin previa desinfección. La limpieza debe realizarse dos veces al día, una vez por la mañana y otra vez por la tarde incidiendo siempre en las zonas de contacto más frecuente con el paciente. Existen en el mercado sistemas de desinfección aérea que pueden ser una medida de refuerzo en la limpieza terminal de las habitaciones con pacientes con MMR.

Dentro de la habitación se colocará una bolsa de basura donde se eliminarán batas, guantes y mascarillas así como cualquier material contaminado una vez terminado el contacto con el paciente. Las bolsas se cerrarán antes de salir de la habitación y se gestionarán como residuos sanitarios asimilables a urbanos.

Formación del personal sanitario

El objetivo de la formación del personal sanitario es conseguir la adhesión a las medidas de higiene de manos, las medidas de contacto y la política antibiótica mediante la comprensión del problema de MMR. Se debe divulgar material informativo y dar charlas o cursos de formación con frecuencia.

Intercambio de información entre centros asistenciales

Únicamente si todos los actores involucrados en el proceso asistencial de un paciente con MMR tienen constancia sobre la infección/colonización del paciente, se podrán adoptar las medidas adecuadas.

Para ello, los sistemas de información que utilizan los profesionales (historia clínica electrónica, sistemas departamentales y sistemas de información hospitalarios para la gestión de pacientes) deben de hacer visible el estado de MMR de manera llamativa. Esto incrementará la conciencia y ayudará en el cumplimiento de las medidas, sobre todo en los procesos de traslados, donde la unidad receptora del paciente debe estar adecuadamente informada y preparada para recibir al paciente con MMR.

Bibliografía

1. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057-1098.
2. Antimicrobial resistance. *Global report on surveillance 2014.* World Health Organization. 2014 [Internet]. [Acceso 19/03/2016]. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
3. The bacterial challenge: time to react. *European Centre for Disease Control and Prevention (eCDC)* [Internet]. [Acceso 19/03/2016]. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
4. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK Jr, et al. 10 x '20 Progress-development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013;56(12):1685-1694.
5. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Management of Multidrug-Resistant organisms in Healthcare Settings, 2006 [Internet]. [Acceso 19/03/2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/MDROGuideline2006.pdf>
6. Fariñas MC, Teira R, Rodríguez P. Infección relacionada con la asistencia sanitaria (infección nosocomial). *Medicine* 2014;11(57):3364-3373.
7. Backman C, Taylor G, Sales A, et al. An integrative review of infection prevention and control programs for multidrug-resistant organisms in acute care hospitals: a socio-ecological perspective. *Am J Infect Control.* 2011;39(5):368-378.
8. Larson E. A causelink between handwashing and risk of infection? *Examination of the evidence.* *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1988;9:28-36.
9. CDC guidelines for handwashing and hospital environmental control. *Amer J Infect Control.* 1986;14:110-129.
10. Larson EL. APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Amer J Infect Control.* 1995;23:251-269.
11. Health Canada. Hand washing, cleaning, disinfection, and sterilization in health care. *Can Commun Dis Rep.* 1998;24(8):1-55.
12. World Health Organization. Clean Care is Safer Care. Five moments forhand hygiene [Internet]. [Acceso 19/03/2016]. Disponible en: http://www.who.int/gpsc/tools/Five_moments/en/

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

Uso racional de los antibióticos y multirresistencia. Nuevos antimicrobianos.

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

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

Palabras clave:

Programa de optimización de antibióticos (PROA), Multirresistencia, Antibióticos.

Keywords:

Antimicrobial stewardship programs (ASP), Multiresistance, Antibiotics.

Conflicto de intereses:

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

Resumen:

El uso inadecuado de antibióticos es actualmente un problema mundial que requiere la revisión de las políticas sanitarias, dada la repercusión que tiene tanto a nivel individual como social. Es de gran importancia detectar la infección lo antes posible, identificar el foco y el patógeno causal, así como su susceptibilidad antibiótica para establecer un tratamiento antibiótico apropiado. Las resistencias a antibióticos son un problema que va aumentando tanto a nivel comunitario como hospitalario, generando una mayor morbilidad, mortalidad y gastos hospitalarios. Debido a esto en los últimos años se han creado en distintos centros hospitalarios programas de optimización de tratamientos antimicrobianos (PROA). Por otro lado, el aumento de las resistencias ha favorecido un incremento en el desarrollo y posterior comercialización de nuevas moléculas antibióticas frente a los principales microorganismos hospitalarios multirresistentes.

Abstract:

The bad use of antibiotics is a growing problem in global public health that requires action by all government sectors and society in general. It is very important to detect the infection as soon as possible, identify the source of infection, causative pathogen and its antibiotic susceptibility to establish an appropriate antibiotic treatment. The antibiotic resistance is a problem that is increasing over time at Community and in hospitals, generating an increase in morbidity and mortality. Because of this, years ago, antimicrobial stewardships programs began to be created in different hospitals (called PROA in this document). On the other hand, increased resistance has favored the development and commercialization of new molecules of antibiotics against most of the multiresistant microorganisms.

Correspondencia: mcfarinas@humv.es

Introducción

Los antibióticos son unos de los fármacos más utilizados y suponen la cuarta parte del gasto sanitario. La mayoría de especialistas médicos prescriben antibióticos, la elección de los distintos tipos de antibióticos está influenciada por las características de la población, los hábitos de prescripción de cada médico y los patrones de resistencia locales. El uso inapropiado de antibióticos desencadena una variedad de resultados adversos, siendo precisa la elección correcta del tratamiento, ya que una antibioterapia de espectro reducido aumentara el riesgo de fracaso terapéutico mientras que un

tratamiento de espectro excesivamente amplio aumenta el riesgo de desarrollo de resistencias¹.

Debido a esto se han ido desarrollando en distintos centros hospitalarios programas de optimización de tratamientos antimicrobianos (PROA). Los objetivos de los PROA en los hospitales han sido: a) mejorar la evolución clínica de los pacientes; b) reducir los efectos adversos relacionados con la utilización de antibióticos, incluyendo la resistencia; y c) garantizar una terapia coste-efectiva.

Para su éxito es de gran importancia que los PROA se articulen como programas institucionales en los

hospitales y que sean liderados por profesionales con amplio conocimiento científico-técnico en el uso de antimicrobianos y en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas².

Consecuencias del uso incorrecto de los antibióticos

El uso incorrecto de los antibióticos constituye un problema de Salud Pública creciente que requiere la adopción de medidas por parte de todos los Gobiernos y de la Sociedad en general. Esto ha llevado a la aparición de un problema importante como el aumento de resistencias a los antibióticos que están presentando muchos microorganismos, que en el futuro podría tener graves consecuencias. Esto va unido a la diseminación de los denominados clones de alto riesgo con carácter multirresistente (MR), con una gran capacidad para la persistencia y la diseminación y, en algunos casos, una mayor virulencia. Entre estos clones, destacan los de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y los asociados a las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o productoras de carbapenemasas^{3,4}.

La resistencia a los antimicrobianos no respeta fronteras geográficas, se extiende a escala internacional alcanzando niveles alarmantes en muchas partes del mundo comprometiendo la prevención y el tratamiento eficaz de un número cada vez mayor de infecciones causadas por bacterias³.

El *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) estima que en Europa más de 25.000 pacientes mueren al año por bacterias MR, un número de muertes mayor que las producidas por accidentes de tráfico. Además, los gastos anuales por prolongación de la estancia hospitalaria y las pérdidas de productividad debido a este motivo superan los 1500 millones de euros y se producen más de dos millones y medio de estancias hospitalarias adicionales^{3,5}.

En Estados Unidos al menos dos millones de personas se infectan por microorganismos MR y más de 23.000 personas mueren cada año en relación con estas infecciones, ascendiendo los gastos anuales hospitalarios a más de 20 millones de dólares^{6,7,8}.

Por tanto, las infecciones por microorganismos MR suponen un problema grave de salud que preocupa a la Organización Mundial de la Salud (OMS), que informa de consecuencias graves⁸:

- El uso excesivo de antibióticos elimina la flora normal, aumenta la resistencia a los antimicrobianos, prolonga las enfermedades y

aumenta el número de antimicrobianos que dejan de ser eficaces para combatir las enfermedades infecciosas, por lo que se incrementa la mortalidad por este tipo de enfermedades.

- Las reacciones adversas a los medicamentos originadas por su uso erróneo o por reacciones alérgicas pueden ser causa de enfermedad, sufrimiento y muerte.
- Entre 10 y 40% de los presupuestos sanitarios nacionales se gasta en medicación, dando origen al desperdicio de recursos.

A nivel económico el uso excesivo de medicamentos escasos contribuye a menudo al agotamiento de existencias y al aumento de los precios hasta niveles inasequibles, lo cual disminuye la confianza del paciente y afecta a la economía familiar.

La progresiva pérdida de eficacia de estos “nuevos” tratamientos ha llevado a recuperar “antiguos” antibióticos que dejaron de usarse hace décadas porque eran tóxicos y habían sido sustituidos por otros más modernos. El mejor ejemplo es el caso de la colistina, antibiótico que había sido descartado a finales de los sesenta por producir insuficiencia renal, y que ha sido necesario reutilizarlo, debido a las resistencias emergentes de las bacterias gramnegativas^{9,10}.

La OMS alerta que el mundo se acerca a una nueva era en la que los medicamentos que usamos habitualmente serán inútiles contra las enfermedades más comunes. *“El problema es tan grave que pone en peligro los logros de la Medicina moderna. Una era post-antibiótica en la que infecciones comunes y lesiones menores puedan matar es una posibilidad muy real para el siglo XXI”*¹¹.

Factores para la elección de antibióticos en pacientes con infecciones por microorganismos multirresistentes

Las infecciones que causan los microorganismos MR tienen un peor pronóstico que aquellas causadas por patógenos sensibles, ya que los tratamientos antimicrobianos instaurados de forma empírica no son efectivos en un importante número de casos. El aumento de resistencias antimicrobianas, junto al escaso desarrollo de nuevos antibióticos (muy en especial frente a gramnegativos), hace que cada vez dispongamos de menos opciones terapéuticas para el tratamiento de dichas enfermedades infecciosas¹².

Está bien establecido el papel que tiene un tratamiento antibiótico precoz y apropiado para disminuir la mortalidad relacionada con la infección¹³. Se ha comprobado que uno de los factores relacionados con la inadecuación del tratamiento antibiótico y, por

tanto, con una mayor mortalidad, es el concepto de infección asociada a cuidados sanitarios (pacientes hospitalizados a domicilio, sometidos a diálisis ambulatoria, hospitalizados en los 60 días previos y/o institucionalizados en centros de larga estancia). La pluripatología de los pacientes, los largos períodos de dependencia sanitaria, las alternativas a la hospitalización convencional y el internamiento en residencias de ancianos, han motivado a considerar un alto riesgo de presentar bacterias MR no solo en los pacientes con infección nosocomial, sino también en los pacientes con infección asociada a cuidados sanitarios¹⁴.

La utilización razonable de los dispositivos médicos (catéteres, sondas...), una política antibiótica adecuada y el lavado de manos son algunas de las medidas más elementales que sirven para disminuir el riesgo de infección nosocomial y asociada a cuidados sanitarios y evitar así la transmisión horizontal de patógenos resistentes. Estas medidas en apariencia sencillas no siempre se aplican y es necesaria la continua educación y concienciación de todo el personal sanitario.

Para establecer un tratamiento antibiótico empírico apropiado con cada paciente que respete la flora microbiana y no facilite la aparición de cepas MR y/o superinfecciones, es necesario tener en consideración las características propias del paciente (patologías de base, inmunodepresión, historia reciente de consumo de antibióticos...), el foco de la infección, la gravedad de la misma y la sensibilidad de los patógenos más habituales en nuestro entorno¹⁵.

Las medidas de control elaboradas para optimizar la prescripción de los antibióticos pueden disminuir la resistencia a los antimicrobianos, mejorar el pronóstico clínico y disminuir el gasto sanitario^{16,17,18}. Consecuentemente, en los últimos años se han diseñado en numerosos centros hospitalarios distintos modelos destinados a conseguir este objetivo, constatando elementos importantes en la calidad de la asistencia, el control de la infección y la contención del gasto^{19,20,21}.

- **Programas actuales de optimización de uso de antimicrobianos**

A lo largo del tiempo y en diferentes lugares se ha comprobado que la utilización de los antimicrobianos en el medio hospitalario es mejorable². Por esto nacieron hace algunos años los PROA, que se denominan en inglés *antimicrobial stewardship programs* (ASP). Son numerosas las intervenciones que pueden plantearse con la intención de mejorar el uso de los antimicrobianos en los hospitales, con eficacia probada²².

Los PROA están constituidos por un equipo multidisciplinar, compuesto por médicos con dedicación a las enfermedades infecciosas, microbiólogos, farmacéuticos, farmacólogos y preventivistas. La actuación debe ser diaria y dinámica, con una puesta en común de la información clínica, microbiológica, analítica y farmacocinética-farmacodinamia por parte del equipo. Las conclusiones del equipo asesor deben ser preferiblemente expuestas como una recomendación razonada y no impositiva al médico responsable del paciente. Los programas de mejora de la calidad pueden optimizar el tratamiento antimicrobiano tanto en espectro antibacteriano como en la duración del mismo. La optimización del uso de los antibióticos también puede realizarse mediante recomendaciones en cambios en la dosificación, regímenes de altas dosis o infusión continua, o la elección de determinado antibiótico en un contexto específico atendiendo a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas^{26,27}.

Además, pueden reforzarse mediante sesiones clínicas formativas, con el objetivo de subrayar la importancia de la emergencia de resistencia bacteriana a los principales antimicrobianos, consejos para la optimización del tratamiento, difusión de resultados locales de sensibilidad y la elaboración de guías de prácticas clínicas adaptadas al espectro de sensibilidad local^{23,24,25}.

Dada la importancia de estas actividades y de la gran variabilidad de posibilidades las principales Sociedades de Enfermedades Infecciosas han elaborado distintos documentos:

- Guía clínica de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) que define el marco de actuación y la dinámica de funcionamiento los PROA en los hospitales norteamericanos²⁷.
- Encuesta nacional española dirigida a miembros de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en la que el 40% de los 78 hospitales encuestados realizó algún tipo de medida programada dirigida a la mejora de la utilización de los antimicrobianos hospitalarios²⁸.
- Tanto la SEIMC y la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI; Instituto de Salud Carlos III) han realizado acciones para evidenciar la importancia del aumento de resistencia a los antibióticos y la necesidad de actividades para tratar el problema, incluida la promoción del uso adecuado de antimicrobianos²⁹.

Se podría decir que los PROA han sido definidos como la expresión de un esfuerzo mantenido de

una institución sanitaria para optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados con la intención de mejorar la evolución clínica de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos y garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces. Son programas de mejora de la calidad.

- **Tratamiento antibiótico empírico de la infección nosocomial**

Existen diversas guías para el tratamiento antibiótico empírico de la infección nosocomial, bacteriémica o no y de foco conocido o desconocido. En todas queda patente la importancia de considerar la gravedad del paciente. Si el paciente tiene una sepsis (con respuesta inflamatoria sistémica inicial) el tratamiento antibiótico puede ser de espectro más reducido teniendo en cuenta los patógenos más probables; mientras que si la sepsis es grave el tratamiento debe ser de amplio espectro en cualquiera de las circunstancias^{30,31}. En este sentido y en función del foco se aconseja asociar un antibiótico frente a cocos grampositivos, en principio vancomicina o daptomicina (en caso de insuficiencia renal) y un β -lactámico de espectro ampliado (piperacilina-tazobactam, cefepime, ceftazidima o carbapenem). En pacientes con sepsis grave y sospecha de *P. aeruginosa* y donde las tasas de resistencia sean superiores al 10% se aconseja una antibioterapia inicial con dos familias de fármacos antipseudomónicos (cefalosporinas de 3^aG o 4^aG, carbapenemes, quinolonas, monobactámicos o aminoglucósidos) para asegurar la eficacia del tratamiento. Preferiblemente no deben asociarse dos betalactámicos ya que pueden ser antagónicos frente a algunos microorganismos. Por otro lado, la asociación de un aminoglucósido a un betalactámico para el tratamiento de enterobacterias no ha demostrado ser superior a la monoterapia con un β -lactámico, y sí más costosa y tóxica³². En pacientes graves con riesgo de fungemia debe añadirse un antifúngico.

Una vez obtenidos los resultados microbiológicos y observando la evolución del paciente, debemos reducir el espectro antimicrobiano al mínimo eficaz necesario, así como ajustar las duraciones de la antibioterapia a las guías y protocolos existentes en cada institución²⁷. Debe tenerse en consideración los resultados microbiológicos de muestras fiables, valorando cada caso en particular.

La mayoría de las infecciones causadas por microorganismos MR, y más frecuentemente infecciones nosocomiales, son prevenibles en gran parte, por lo que debe ser éste el punto al que encaminar nuestros esfuerzos. La reducción

del espectro antibiótico y el ajuste de la duración del tratamiento, son compromisos ineludibles que deben ser adoptados por todos los médicos implicados en el tratamiento de las infecciones. Con ello disminuiríamos el riesgo de superinfección para el paciente y la aparición de cepas MR en nuestro entorno. Este planteamiento ha hecho que varias Sociedades Científicas hayan dirigido sus energías a la publicación de guías y a la creación e impulso de los PROA²⁷.

Nuevos antibióticos

El progresivo incremento de resistencias ha impulsado el desarrollo de diversos antibióticos e inhibidores de betalactamasas, a pesar de lo cual numerosas agencias y sociedades científicas han dado la voz de alarma ante la falta de desarrollo de nuevos antibióticos, especialmente frente a microorganismos gramnegativos³³.

El término ESKAPE, acrónimo que incluye a los *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y al grupo enterobacteriaceae da idea de la capacidad de estos microorganismos de “escapar” de la acción de dichos agentes³⁴.

A continuación revisamos las principales moléculas que pasarán a engrosar parte del *armamentarium* frente a estos microorganismos:

- **Glucopéptidos**

- **Telavancina:** Antibiótico bactericida derivado de la vancomicina, con un doble mecanismo de acción, que combina la inhibición de la síntesis de la pared celular con la alteración de la integridad de la membrana bacteriana³⁵. Presenta actividad frente a gran variedad de microorganismos, como *S. aureus* (incluidas cepas resistentes a meticilina y vancomicina), estafilococos coagulasa negativos y estreptococos. También tiene actividad frente a enterococos (incluidas cepas resistentes a vancomicina) y a otros microorganismos grampositivos. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado su uso en infecciones de piel y partes blandas (IPPB). En Europa también está aprobado para el tratamiento de la neumonía nosocomial por SARM, cuando el resto de opciones no está disponible. En cualquier caso, su potencial beneficio se debe sopesar frente a su nefrotoxicidad³⁶.
- **Oritavancina:** Glucopéptido con actividad bactericida frente a bacterias grampositivas,

incluyendo SARM, estafilococos coagulasa negativos y enterococos, aunque muestra actividad reducida frente a algunas cepas con resistencia a vancomicina. No requiere ajuste en insuficiencia renal, ni en insuficiencia hepática leve o moderada. Ha sido aprobado por la FDA como tratamiento de IPPB por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SAMS), SARM, estreptococos y *E. faecalis*. Tiene una semivida muy prolongada por lo que puede administrarse en una única dosis³⁷.

- **Dalbavancin:** Presenta actividad frente a bacterias grampositivas, incluyendo SARM y vancomicina, estafilococos coagulasa negativos y enterococos, con menor sensibilidad entre estos últimos frente a cepas resistentes a vancomicina. Entre sus efectos secundarios destacan náuseas, diarrea y prurito. Ha sido aprobado por la FDA como tratamiento de IPPB. Tiene una larga semivida de eliminación lo que permite la administración semanal de la misma²⁷.
- **Oxadolidinonas**
 - **Tedizolid (TR-701):** Oxazolidinona estudiada como tratamiento de infecciones por grampositivos multirresistentes, incluyendo las cepas resistentes a linezolid, vancomicina o daptomicina. Presenta buena biodisponibilidad oral, se administra una vez al día y carece de los efectos hematológicos e interacciones del linezolid. Su principal efecto secundario son las náuseas. Ha sido aprobado por la FDA como tratamiento de IPPB, y está en estudio en neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y en bacteriemia³⁷.
 - **Radezolid:** Oxazolidinona con similar actividad que linezolid frente a grampositivos (aunque con CMLs *in vitro* más favorables que linezolid) pero que amplía el espectro de acción frente a gramnegativos, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*³⁷.
- **Carbapenemes**
 - **Biapenem:** Comercializado en Japón. Presenta una actividad similar a otros carbapenemes, frente a microorganismos gramnegativos tiene escasa actividad frente a *Serratia marcescens* y nula frente a *Providencia rettgeri*. Presenta buena actividad frente a *P. aeruginosa*³⁵.
 - **Biapenem-RPX7009:** Asociación de dos nuevos fármacos, un carbapenem y un inhibidor de boronato, actualmente en ensayo. Tiene actividad *in vitro* frente a microorganismos productores de BLEE, Amp C, carbapenemasas tipo KPC y otras carbapenemasas de clase A, así como frente a cepas de *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. resistentes. Sin embargo, no presenta actividad frente a SARM, enterococos microorganismos productores de carbapenemasas de las clases B y D. Sus principales efectos secundarios son náuseas, rash, vómitos y diarrea³⁸.
- **Panipenem:** Comercializado en Japón, Corea y China, se administra junto a betamipron que impide la recaptación tubular del panipenem. De amplio espectro, tiene una actividad frente a *P. aeruginosa* similar a imipenem y algo inferior que Meropenem. No tiene actividad frente a *S. maltophilia*. En cuanto a los microorganismos grampositivos, no tiene actividad frente a SARM ni frente a *E. faecium*³⁵.
- **Razupenem:** Molécula de amplio espectro que incluye actividad frente a SARM y *E. faecium*³⁵.
- **Tebipenem:** De espectro similar a ertapenem, sin actividad frente a *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, SARM ni *E. faecium*³⁵.
- **Tomopenem:** Con actividad similar a imipenem frente a grampositivos (aunque tiene actividad frente a SARM y *E. faecium*) y similar a Meropenem frente a gramnegativos³⁵.
- **ME-1036:** En desarrollo, presenta gran actividad frente a SARM y *E. faecium*, grampositivos y enterobacterias aunque no tiene actividad antipseudomónica³⁵.
- **Inhibidores de Betalactamasas**
 - **Avibactam (NXL104, AVE1330A):** Inhibidor de betalactamasas con actividad frente a aquellas de clase A y C de Ambler, y algunas de clase D. No tiene actividad frente a las metalo-betalactamasas. Se ha demostrado que ceftazidima-avibactam con metronidazol es tan efectivo como un carbapenem en infecciones complicadas intraabdominales (IIAc) y urinarias (ITUc), incluidas las causadas por microorganismos gramnegativos resistentes a cefalosporinas. Entre sus usos más interesantes destaca el empleo en infecciones secundarias a enterobacterias productoras de BLEE,

betalactamasas AmpC o carbapenemasas, así como frente a *P. aeruginosa*. La asociación ceftarolina-avibactam, sin embargo, no tiene actividad frente a *P. aeruginosa*, y ninguna de las dos combinaciones presenta actividad frente a *Acinetobacter* spp.^{37,38,39}.

- **Sulbactam:** Inhibidor sintético de betalactamasas con excelente actividad frente a *Acinetobacter* spp. En la mayoría de países se emplea en asociación a ampicilina, aunque puede encontrarse combinado a otros antibióticos, como cefoperazona. Puede requerirse aumentar la dosis de sulbactam en infecciones por *A. baumannii* multirresistente, o disminuirla en casos de alteración del filtrado glomerular⁴⁰.
- **MK-7655:** Inhibidor de betalactamasas que, asociado a imipenem, parece mejorar su actividad frente a *P. aeruginosa* y microorganismos productores de serín-carbapenemasas, pero no frente a metalobetalactamasas o *A. baumannii*^{38,41}.

• Monobactames

- **BAL30072:** Se trata de un Monobactam que se encuentra en desarrollo preclínico. Tiene efecto sideróforo y presenta gran actividad frente a microorganismos gramnegativos. Presenta actividad frente a microorganismos productores de carbapenemasas y frente a *A. baumannii*. Tiene actividad sinérgica junto a Carbapenemes frente a *Pseudomonas* spp y enterobacterias.

• Quinolonas

- **Delafloxacino:** Quinolona de administración endovenosa y oral en fase de desarrollo preclínico con actividad frente a SARM y que amplía espectro frente a microorganismos gramnegativos (*P. aeruginosa*).
- **Nemonoxacino:** Presenta gran actividad frente a microorganismos grampositivos incluyendo SARM resistentes a otras quinolonas y Enterococcus resistente a vancomicina. Tiene un espectro similar a moxifloxacino frente a bacterias gramnegativas⁴⁶.
- **Sitafloxacino:** Molécula con mejor actividad que ciprofloxacino frente a cepas mutantes Gyr-A y Par-C⁴².
- **Zabofloxacino:** Con actividad similar a moxifloxacino en pacientes con neumonía comunitaria⁴⁶.

• Cefalosporinas

- **Ceftarolina fosamil:** Cefalosporina con actividad frente a SARM por especial afinidad por PBP2a. Es incluso activa en las cepas con sensibilidad intermedia a vancomicina. Presenta asimismo actividad frente a microorganismos gramnegativos, aunque con menor sensibilidad frente a cepas productoras de AmpC, *P. aeruginosa* y *Proteus mirabilis*. Ha sido aprobado por la FDA como tratamiento de IPPB y NAC³⁷.
- **Ceftobiprole medocartil:** Cefalosporina de amplio espectro frente a bacterias grampositivas, también por mayor afinidad por PBP2a. Mantiene estabilidad en presencia de TEM-1 o AmpC, aunque es susceptible de hidrólisis por BLEE y carbapenemasas. Es activo frente *E. faecalis*, pero no frente a *E. faecium*. Ha presentado buenos resultados como tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad, neumonía nosocomial e IPPB⁴³.
- **Ceftolozano-tazobactam:** Cefalosporina comercializada con el inhibidor de betalactamasas tazobactam. Muestra estabilidad ante betalactamasas AmpC y frente a *P. aeruginosa*, incluidas algunas cepas resistentes a carbapenemes, piperacilina-tazobactam o ceftazidima. No es activa frente a enterobacterias productoras de carbapenemasas. Su asociación a metronidazol se ha mostrado tan eficaz como el meropenem en infecciones intraabdominales. Su excelente penetración pulmonar la hace candidata al tratamiento de neumonía nosocomial. Su eliminación es fundamentalmente renal, y requiere ajustes ante aclaramientos de creatinina < 50 ml/min. Los principales efectos secundarios son alteraciones del sueño, cefalea y reacción en el área de infusión⁴⁴.

• Aminoglucósidos

- **Arbekacina:** Indicada en el tratamiento de infecciones por SARM, pero que presenta una interesante actividad frente a *P. aeruginosa*, incluyendo cepas resistentes a otros aminoglucósidos, dicho aspecto puede deberse a la resistencia de esta molécula a la acción de las enzimas modificadoras de aminoglucósidos. En combinación con aztreonam tiene actividad frente a cepas productoras de metalo-betalactamasas⁴⁵.
- **Plazomicina (ACHN-490):** Aminoglucósido

con actividad frente a enterobacterias productoras de carbapenemasas tipo KPC, BLEE AmpC, con excepción de *Proteus* spp. presenta actividad frente a SARM y *S. aureus* con heterorresistencia (hVISA) y resistencia a vancomicina (VISA) en combinación sinérgica con daptomicina y ceftobiprole. Se ha observado sinergia *in vitro* al asociarla a cefepime, doripenem, imipenem y piperacilina-tazobactam. Presenta eliminación renal, requiriendo ajuste en insuficiencia renal moderada o avanzada, aunque no se ha observado nefrotoxicidad. Entre sus efectos secundarios destacan tinitus, náuseas, mareos e hipertensión^{46,47}.

- **Tetraciclinas**

- **Eravaciclina:** Tetraciclina no susceptible a los mecanismos de inhibición de las viejas tetraciclinas (eflujo y protección de las dianas ribosomales). Tiene potente espectro antibacteriano, incluyendo las enterobacterias productoras de BLEE, *A. baumannii* multirresistentes y microorganismos productores de carbapenemasas, con excepción de *P. aeruginosa* y *B. cepacia*. Sus elevadas concentraciones alveolares la hacen buena opción al tratamiento de infecciones pulmonares. Los principales efectos adversos son las alteraciones gastrointestinales y vasculares^{46,48,49}.
- **Temocilina:** Derivado de ticarcilina que inhibe la síntesis de la pared celular por unión a PBP. Su espectro de acción está limitado a enterobacterias, si bien presenta estabilidad frente a gran variedad de betalactamasas. Tiene buena penetración en tejidos, y su eliminación es fundamentalmente urinaria, tanto a nivel glomerular como por secreción tubular. En general es bien tolerada⁴⁶.
- **Omadaciclina:** Molécula derivada de la minociclina con gran actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas⁴⁶.

- **Polimixinas**

- **CB-182,804:** Análogo de polimixina con actividad casi exclusiva frente a microorganismos gramnegativos. Presenta actividad frente a *A. baumannii* y *P. aeruginosa* incluyendo cepas resistentes a colistina⁴⁸.

- **Pleuromutilinas**

- **BC-3781:** Su efecto deriva de la inhibición de la síntesis proteica (acción sobre la subunidad

50s del ribosoma bacteriano). A diferencia de otras pleuromutilinas de administración tópica (Retapamulina) puede administrarse sistémicamente. Presenta actividad frente a bacterias grampositivas incluyendo SARM y enterococos resistentes a vancomicina. También es activa frente a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*⁵⁰.

Alternativas de futuro para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos multirresistentes

- **Nuevos abordajes terapéuticos**

- **Moléculas frente a factores patogénicos de bacterias:** Una de las dianas más prometedoras frente a sistemas de secreción, compuesto por más de 20 proteínas que introducen toxinas y factores patógenos en células eucariotas. El bloqueo puede producir una pérdida de la capacidad de virulencia de algunas bacterias. Estudios en fase II han demostrado que algunos agentes, como KB001, producen una disminución de infecciones invasivas en pacientes sometidos a ventilación mecánica⁵¹.
- **Moléculas frente a señalización tipo quorum sensing:** Esta señalización intercelular es esencial para la adaptación de múltiples bacterias al ambiente y los cambios fisicoquímicos que se producen en el mismo. El bloqueo de ciertos factores (Las y Rhl) puede interferir en dicha señalización, reduciendo la virulencia de la infección e incluso haciendo sensibles a algunas bacterias a fármacos "clásicos"⁵¹.
- **Anticuerpos monoclonales:**
 - * **Anti-TTS:** Dirigidos frente a factores de virulencia y toxinas de *P. aeruginosa*⁵¹.
 - * **Anti-alginato:** Dirigidos frente a la producción de exo-mucopolisacáridos de la cepa mucoides de *P. aeruginosa*⁵¹.
 - * **Panobacumab:** Dirigidos frente al serotipo IATS 011 de *P. aeruginosa*⁵¹.

- **Vacunas:** Las dianas más frecuentes son algunas proteínas de membrana y exopolisacáridos, adhesinas, factores de virulencia como exotoxinas, proteasas... Sin embargo, la mayoría de las mismas están aún en fase de experimentación con modelos murinos⁵¹.

Una de las vacunas más prometedoras está dirigida frente al gen *opr* de *P. aeruginosa* (Estudios en humanos en fase II).

La aparición emergente de los microorganismos MR dificulta de forma progresiva el tratamiento adecuado y por tanto la curación de pacientes con infecciones principalmente nosocomiales y asociadas a cuidados sanitarios. El uso incorrecto de los antibióticos es el principal detonante de la progresión de este problema de salud pública. La aparición de nuevos antibióticos para el tratamiento de infecciones por microorganismos tanto grampositivos como gramnegativos MR no debe disminuir nuestros esfuerzos para mejorar la práctica clínica. Los PROA compuestos por equipos multidisciplinares en el que se emiten recomendaciones sobre tratamiento antibiótico se está instaurando en los últimos años en los hospitales con el objetivo de fomentar un uso racional de los antibióticos, disminuyendo así la aparición de resistencias.

Debemos conocer los nuevos antibióticos, ya que nos permitirán alternativas terapéuticas frente a microorganismos MR, siendo estas más eficaces y con menor tasa de efectos adversos. En un futuro nuevas moléculas, anticuerpos monoclonales y vacunas podrán ser utilizados para el tratamiento y/o prevención de infecciones por cepas de microorganismos MR, aunque de momento estas alternativas están en fase experimental.

Bibliografía

1. Fariñas M-C, Saravia G, Calvo-Montes J, et al. Adherence to recommendations by infectious disease consultants and its influence on outcomes of intravenous antibiotic-treated hospitalized patients. *BMC Infect Dis.* 2012;12:292.
2. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp.* 2012;36(1):33.e1-33.e30.
3. Thabit AK, Crandon JL, Nicolau DP. Antimicrobial resistance: impact on clinical and economic outcomes and the need for new antimicrobials. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16(2):159-177.
4. Holmes NE, Howden BP. The rise of antimicrobial resistance: a clear and present danger. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(6):645-648.
5. de Kraker MEA, Davey PG, Grundmann H, on behalf of the BURDEN study group. Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Bacteremia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. Opal SM, editor. *PLoS Med.* 2011;8(10):e1001104.
6. Barriere SL. Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(2):151-153.
7. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. The cost of antibiotic resistance to U.S. families and the health care system [Internet]. [Acceso 15/03/2016]. Disponible en: http://www.tufts.edu/med/apua/consumers/personal_home_5_1451036133.pdf.
8. OMS. Estrategia mundial de la OMS para contener la Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [Acceso 15/03/2016]. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/SpGlobal2.pdf>.
9. Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, et al. Ready for a world without antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012;1:11.
10. Couet W, Grégoire N, Marchand S, et al. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(1):30-39.
11. OMS. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [Internet]. [Acceso 15/03/2016]. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
12. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(6):402-409.
13. McDonald JR, Friedman N, Stout JE, et al. Risk factors for ineffective therapy in patients with bloodstream infection. *Arch Intern Med.* 2005;165(3):308-313.
14. Serra Sanchis B, Martínez Moragón E, Aguar M, et al. Pneumonia in the elderly population over 70 years with limited functional condition: case-control study of institutionalized patients. *Rev Clínica Esp.* 2007;207(11):548-554.
15. EPINE [Internet]. [Acceso 10/03/2016]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/>
16. Minooee A, Rickman LS. Expanding the role of the infection control professional in the cost-effective use of antibiotics. *Am J Infect Control.* 2000;28(1):57-65.
17. Lemmen SW, Becker G, Frank U, et al. Influence of an infectious disease consulting service on quality and costs of antibiotic prescriptions in a university hospital. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(3):219-221.
18. Polk R. Optimal use of modern antibiotics: emerging trends. *Clin Infect Dis.* 1999;29(2):264-274.
19. Knox KL, Holmes AH. Regulation of antimicrobial prescribing practices--a strategy for controlling nosocomial antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis.* 2002;6 Suppl 1:S8-13.
20. López-Medrano F, San Juan R, Serrano O, et al. Impact of a non-compulsory antibiotic control program (PACTA): cost reductions and decreases in some nosocomial infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(4):186-190.
21. Kumarasamy Y, Cadwgan T, Gillanders IA, et al. Optimizing antibiotic therapy-the Aberdeen experience. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9(5):406-411.
22. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003543.
23. del Arco A, Tortajada B, de la Torre J, et al. Results of a counselling programme in antibiotic treatment in a secondary hospital. *Rev Esp Quimioter.* 2011;24(2):96-98.
24. Cisneros JM, Cobo J, San Juan R, et al. Education on antibiotic use. Education systems and activities that work. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31 Suppl 4:31-37.
25. Cisneros JM, Pérez-Moreno MA, Gil-Navarro MV. The antibiotic policy. The Infection Committee and antimicrobial use. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(8):533-536.
26. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, et al. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(3):864-867.
27. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159-177.
28. Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Gómez MP, et al. Monitoring activities and improvement in the use of antibiotics in Spanish hospitals: results of a national survey. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(1):19-25.

29. Almirante B, Campos J, Cantón R, et al. Prudent use of antimicrobials: Have we done the best we can? The SEIMC and REIPI statement. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(8):485-486.
30. Bradley SF, Terpenning MS, Ramsey MA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Colonization and Infection in a Long-term Care Facility. *Ann Intern Med*. 1991 Sep;115(6):417-422.
31. Soriano A, Marco F, Martínez JA, et al. Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):193-200.
32. Capdevila Morell JA. Uso empírico de antibióticos en infecciones nosocomiales. *Rev Clínica Esp*. 2008;208(7):323-325.
33. Kostyanev T, Bonten MJM, O'Brien S, et al. The Innovative Medicines Initiative's New Drugs for Bad Bugs programme: European public-private partnerships for the development of new strategies to tackle antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(2):290-295.
34. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1-12.
35. Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, et al. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013;12:22.
36. Grossi PA, Tebini A, Dalla Gasperina D. Novel multidrug resistant microorganisms in critically ill: a potential threat. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(1):52-64.
37. Bassetti M, Righi E. Development of novel antibacterial drugs to combat multiple resistant organisms. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(2):153-165.
38. Horcajada JP, Torre-Cisneros J, Peña C, et al. Future alternatives for the treatment of infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: what is in the pipeline? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32 Suppl 4:56-60.
39. Zasowski EJ, Rybak JM, Rybak MJ. The β -Lactams Strike Back: Ceftazidime-Avibactam. *Pharmacotherapy*. 2015;35(8):755-770.
40. Guan X, He L, Hu B, et al. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22 Suppl 1:15-25.
41. Yamamoto M, Pop-Vicas AE. Treatment for infections with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: what options do we still have? *Crit Care*. 2014;18(3):229.
42. Feldman C, White H, O'Grady J, et al. An open, randomised, multi-centre study comparing the safety and efficacy of sitafloxacin and imipenem/cilastatin in the intravenous treatment of hospitalised patients with pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(3):177-188.
43. Scheeren TW. Ceftobiprole medocaril in the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Future Microbiol*. 2015;10:1913-1928.
44. Scott LJ. Ceftolozane/Tazobactam: A Review in Complicated Intra-Abdominal and Urinary Tract Infections. *Drugs*. 2016;76(2):231-42.
45. Matsumoto T. Arbekacin: another novel agent for treating infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Clin Pharmacol*. 2014;6:139-148.
46. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 ;15(10):1351-1370.
47. Galani I, Souli M, Daikos GL, et al. Activity of plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter spp.* from Athens, Greece. *J Chemother*. 2012;24(4):191-194.
48. Quale J, Shah N, Kelly P, et al. Activity of polymyxin B and the novel polymyxin analogue CB-182,804 against contemporary Gram-negative pathogens in New York City. *Microb Drug Resist*. 2012;18(2):132-136.
49. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):74-84.
50. Sader HS, Paukner S, Ivezic-Schoenfeld Z, et al. Antimicrobial activity of the novel pleuromutilin antibiotic BC-3781 against organisms responsible for community-acquired respiratory tract infections (CARTIs). *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(5):1170-1175.
51. Ramírez-Estrada S, Borgatta B, Rello J. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia management. *Infect Drug Resist*. 2016;9:7-18.

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

Aproximación terapéutica a las infecciones por microorganismos multirresistentes.

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

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

Palabras clave:

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

Keywords:

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

Conflicto de intereses:

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

Resumen:

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

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

Abstract:

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

Correspondencia: mcfarinas@humv.es

Introducción

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

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

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

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

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

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Enterococcus spp. resistente a vancomicina (ERV)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Enterobacterias MR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

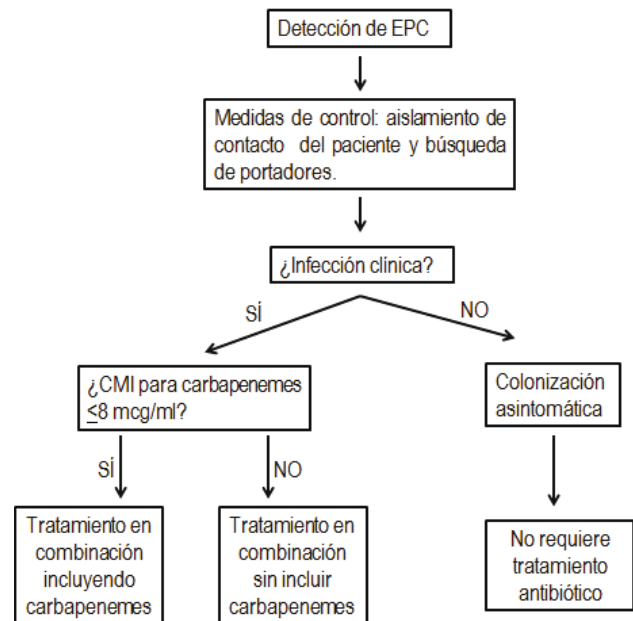
actitudes. Como norma, se procurará tratar estas infecciones con tratamiento combinado y a dosis altas, empleando un carbapenem si es posible, al que se pueden asociar otros antibióticos, destacando los aminoglucósidos o la colistina (figura 1). Existen además diversos fármacos en desarrollo, como ceftazidima-avibactam,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

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

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

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

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



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

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

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

***Pseudomonas aeruginosa* MR**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nuevos fármacos antipseudomonas

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

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

Acinetobacter baumannii MR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

Tabla 1: Antibióticos activos frente a microorganismos grampositivos.

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

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

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

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

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

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

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

Definición de Microorganismo Multirresistente e Indicación para la Aplicación de Medidas de Vigilancia y Control (marcadores de aislamiento) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España.

Comisión de Infecciones y Política Antibiótica del HUMV

	Microorganismo	Marcadores de Aislamiento
Cocos Grampositivos	<i>Staphylococcus aureus</i>	Si resistente a METICILINA (u OXACILINA) y/o VANCOMICINA
	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	Si resistente a GLUCOPÉPTIDOS
Bacilos y cocobacilos Gramnegativos	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Si Productoras de Carbapenemasa o
		Si resistente a ≥ 1 antibiótico de ≥ 3 de los siguientes grupos:
		AMINOGLUCÓSIDOS: Amikacina, Tobramicina
		CEFALOSPORINAS 3ª y 4ª GEN.: Cefepime, Ceftazidima o UREIDOPENICILINAS: Piperacilina/Tazobactam
		QUINOLONAS: Ciprofloxacino, Levofloxacino
		CARBAPENÉMICOS: Imipenem, Meropenem
	Enterobacterias	Si cumple al menos uno de los siguientes 3 criterios:
		Productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)
		Productoras de AmpC plasmídica
		Productoras de Carbapenemasa
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	En Unidades críticas: siempre Aislamiento	
	En Planta: Aislamiento si es resistente a Imipenem o Meropenem o si cumple los criterios definidos para <i>P. aeruginosa</i>	

Política editorial

Revista Médica Valdecilla (Rev Med Valdecilla) es una revista científica de acceso abierto, en español o inglés y periodicidad cuatrimestral vinculada al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). En ella se publicarán editoriales, artículos originales de investigación, revisiones y casos clínicos. Todos los trabajos serán revisados por pares. La revista se encontrará alojada en la sede electrónica del HUMV: www.humv.es.

Normas de publicación

- Los trabajos deberán ser inéditos.
- El HUMV se reserva la propiedad de los trabajos publicados.
- La presentación de los trabajos se hará por correo electrónico. La dirección de contacto es: macorral@humv.es. El Comité Editorial acusará recibo de los trabajos enviados.
- Los trabajos deberán ir acompañados de una carta de presentación que recoja el nombre y apellidos de todos los autores además del correo electrónico corporativo del primer firmante.
- Los materiales recibidos serán sometidos a revisión por pares. A los autores se les informará de la aceptación de los originales y, en el caso de que deban ser modificados, recibirán los comentarios del Comité Editorial que puedan serles útiles para su posterior publicación. Los autores deberán remitir la nueva versión del artículo con las modificaciones resaltadas.
- Los manuscritos aceptados se someterán a un proceso de edición acorde con el libro de estilo de la revista.
- El contenido de los artículos será responsabilidad exclusiva de los autores.
- Los autores deberán exponer cualquier relación financiera o personal que tengan y que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado.
- Los estudios realizados en seres humanos deberán indicar que han cumplido las normas éticas de rigor.
- Cuando se presenten experimentos realizados con animales se deberá indicar si se han seguido las normas del centro o las normas nacionales o de la Unión Europea relativas al cuidado y uso de animales de laboratorio.

Estructura de los trabajos

Para la estructura de los trabajos se seguirá en todo el documento titulado *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals elaborada por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*. A efectos prácticos, se procede a exponer la estructura básica de los distintos tipos de artículos considerados.

• Originales

- Título: Representativo del contenido. Agregar título corto para páginas internas.
- Resumen estructurado: En inglés y español. Cuatro apartados: Título, Antecedentes y objetivo, Pacientes o Material y método, Resultados y Conclusiones. En cada apartado se describirá, respectivamente, el problema motivo de la investigación, la manera de llevar ésta a cabo, los resultados obtenidos y conclusiones. El resumen no excederá las 300 palabras. En párrafo aparte se incluirán las palabras clave (no menos de tres y no más de cinco) tomadas del lenguaje MeSH y su traducción al castellano.
- Introducción: Deberá limitarse a proporcionar de forma breve la explicación que el lector necesite para comprender el texto que sigue a continuación. No presentará tablas ni figuras.
- Metodología: En detalle y que sea reproducible. Mencionar tipo de estudio, si observacional o experimental, y métodos estadísticos.
- Resultados: Describen, no interpretan, las observaciones realizadas.

- Discusión: Los autores tienen que exponer su opinión sobre el tema. Destaca aquí: (a) el significado y la aplicación práctica de los resultados; (b) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las que pueden ser válidos los resultados; (c) la relación con publicaciones similares y comparación entre las áreas de acuerdo y desacuerdo; y (d) las indicaciones y las directrices para futuras investigaciones. Las conclusiones se expondrán en un párrafo al final de la discusión.
- Referencias bibliográficas: Máximo 40.
- Extensión: Máximo 4.000 palabras excluidos resumen y referencias bibliográficas, además de 7 figuras.

• Artículos de revisión

- Título: Se añadirá título corto para páginas interiores.
- Resumen: En español e inglés, incluyendo en párrafo aparte palabras clave. Máximo 300 palabras.
- Introducción.
- Referencias bibliográficas: Máximo 40.
- Extensión: Máximo 5.000 palabras y 7 figuras.

• Casos clínicos

- Título: Especificar si se trata de uno o dos casos o de una serie. Añadir título corto para páginas interiores.
- Resumen: En español e inglés. Descripción breve del caso e importancia de su publicación en un mínimo de 100 palabras y un máximo de 150. Añadir palabras clave.
- Introducción: Descripción de la enfermedad o síndrome y causa atribuible.
- Presentación del caso clínico: Descripción clínica, de laboratorios y otros estudios de diagnóstico. Las figuras y tablas se mencionarán en el texto y aparecerán al final del mismo, con pie de figura.
- Discusión: Se comentarán las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico, lo particular del caso que lo hacen comunicable y las similitudes o diferencias con los previos en la bibliografía médica.
- Referencias bibliográficas: Máximo 20.
- Extensión: Máximo 3.000 palabras y 5 figuras.

Los Originales, Artículos de revisión y Casos clínicos, cuya estructura básica se ha indicado en párrafos anteriores, incluirán Bibliografía y podrán incorporar Imágenes, Tablas y/o Gráficas, que se presentarán de acuerdo con las siguientes normas básicas:

- Referencias bibliográficas: Se presentarán según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el trabajo constará siempre la numeración de la cita en número volado, siguiendo la Norma Vancouver. Los nombres de las revistas deben abreviarse según establece el Index Medicus/MEDLINE.
- Abreviaturas: Las abreviaturas deberán desarrollarse la primera vez que se mencionen. Se recomienda limitar su uso dentro de lo posible. Se pueden emplear sin desarrollar las siguientes abreviaturas: SCS, HUMV e IDIVAL correspondientes a Servicio Cántabro de Salud, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla, respectivamente.
- Imágenes: Resolución de 300 puntos/pulgada. Siempre que se estime necesario se utilizarán recursos gráficos (flechas, asteriscos) para destacar la parte esencial de la imagen.
- Tablas y Gráficas: Se presentarán en hojas aparte e incluirán: (a) numeración de la figura con números arábigos; (b) el pie correspondiente; y (c) una sola figura por hoja. Las siglas y abreviaturas se acompañarán siempre de una nota explicativa al pie.

