

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 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. 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 SEMSPH. *Farm Hosp.* 2012;36(1):33.e1-33.e30.
3. Thabit AK, Crandall 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. Karaïskos 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.