



Universidad
de La Laguna

**Departamento de Bioquímica,
Microbiología, Biología Celular y
Genética**



Facultad de Ciencias
Sección BIOLOGÍA

Susceptibility of certain *Staphylococcus*
isolates contrasted with Daptomycin,
Mupirocin and other antimicrobials

Susceptibilidad frente a Daptomicina,
Mupirocina y otros antimicrobianos en
aislados del género *Staphylococcus*

Trabajo Fin de Grado

YERAY CINTAS PÉREZ

Septiembre, 2015

SOLICITUD DE DEFENSA Y EVALUACIÓN TRABAJO FIN DE GRADO Curso Académico: 2014 __/2015 __	ENTRADA Fecha: Núm:
--	--------------------------------------

Datos Personales

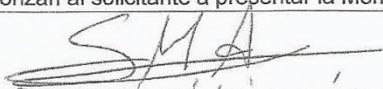
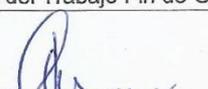
Nº DNI o pasaporte: 78697913D	Nombre y Apellidos: Yeray Cintas Pérez
Teléfono: 627652059	Dirección de correo electrónico: yeraytf@hotmail.es

SOLICITA la defensa y evaluación del Trabajo Fin de Grado

TÍTULO

"Susceptibilidad frente a Daptomicina, Mupirocina y otros antimicrobianos en aislados del género Staphylococcus"

Autorización para su depósito, defensa y evaluación

D./Dña. Sebastián A. Méndez Álvarez	
Profesor/a del Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética	
y D./Dña. Félix M. Machín Concepción	
Investigador Principal en la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria	
autorizan al solicitante a presentar la Memoria del Trabajo Fin de Grado	
 Fdo.: DR. SEBASTIÁN MÉNDEZ ÁLVAREZ	 Fdo.: Félix Machín.

La Laguna, a 1 de Septiembre de 2015

Firma del interesado/a



SR/A. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE GRADO DE LA FACULTAD DE BIOLOGÍA

Índice

<u>Resumen/Abstract</u>	1
<u>1.Introducción</u>	2
1.1. <i>Staphylococcus</i> : características más relevantes e importancia clínica.....	2
1.2. Infecciones adquiridas en los hospitales (nosocomiales).....	6
1.3. Tratamiento antimicrobiano.....	6
1.3.1. Conceptos generales.....	6
1.3.2. Historia.....	7
1.3.3. Mecanismos generales de resistencia bacteriana y de acción de agentes antimicrobianos.....	7
<u>1.3.4. Quinolonas</u>	9
1.3.4.1 Introducción.....	9
1.3.4.2 Estructura química.....	9
1.3.4.3 Mecanismo de acción.....	10
1.3.4.4 Resistencia bacteriana.....	10
<u>1.3.5. Penicilinas</u>	10
1.3.5.1 Introducción.....	10
1.3.5.2 Estructura química.....	10
1.3.5.3 Mecanismo de acción.....	11
1.3.5.4 Resistencia bacteriana.....	11
<u>1.3.6. Monobactámicos</u>	11
1.3.6.1 Introducción.....	11
1.3.6.2 Estructura química.....	11
1.3.6.3 Mecanismo de acción.....	11
1.3.6.4 Resistencia bacteriana.....	12

<u>1.3.7. Aminoglucósidos</u>	12
1.3.7.1 Introducción.....	12
1.3.7.2 Estructura química.....	12
1.3.7.3 Mecanismo de acción.....	12
1.3.7.4 Resistencia bacteriana.....	13
<u>1.3.8. Lincosamidas</u>	14
1.3.8.1 Introducción.....	14
1.3.8.2 Estructura química.....	14
1.3.8.3 Mecanismo de acción.....	14
1.3.8.4 Resistencia bacteriana.....	14
<u>1.3.9. Nitrofurantoína</u>	14
1.3.9.1 Introducción.....	14
1.3.9.2 Estructura química.....	14
1.3.9.3 Mecanismo de acción.....	14
1.3.9.4 Resistencia bacteriana.....	15
<u>1.4.10. Fosfomicina</u>	15
1.3.10.1 Introducción.....	15
1.3.10.2 Estructura química.....	15
1.3.10.3 Mecanismo de acción.....	15
1.3.10.4 Resistencia bacteriana.....	15
<u>1.4.11. Mupirocina</u>	16
1.3.11.1 Introducción.....	16
1.3.11.2 Estructura química.....	16
1.3.11.3 Mecanismo de acción.....	16
1.3.11.4 Resistencia bacteriana.....	16

<u>1.4.12. Daptomicina</u>	16
1.4.12.1 Introducción.....	16
1.3.12.2 Estructura química.....	16
1.3.12.3 Mecanismo de acción.....	16
1.3.12.4 Resistencia bacteriana.....	17
<u>2. Materiales y métodos</u>	17
<u>3. Resultados</u>	20
<u>4. Discusión</u>	22
<u>5. Conclusiones</u>	23
<u>6. Agradecimientos</u>	23
<u>7. Referencias</u>	23

Abstract

Microorganisms are potential agents which generate illnesses. *Staphylococcus* produce illnesses in hospitals. Between the patients more damaged are the renal dialysis patients.

The aim of this project is to study the susceptibility and resistance profile to different *Staphylococcus* isolates of four species (*S. aureus*, *S. lugdunensis*, *S. saprophyticus* y *S. epidermidis*) contrasted with a group of antimicrobials through Kirby-Bauer method.

The principal results are that all the isolates are resistant to Aztreonam 30 µg (ATM 30). Also, there are 2 antimicrobials with the most effectivity, Gentamicin 10 µg (GM 10) and Mupirocin 20 µg (MUP 20) with the best results. For this, in conclusion, the antimicrobials to treat to the those patients must be GM and MUP.

. **Keywords:** antimicrobial, *Staphylococcus*, susceptibility.

Resumen

Los microorganismos son agentes potencialmente patógenos. El género *Staphylococcus* es causante de enfermedades nosocomiales. Entre los pacientes más afectados están los sometidos a diálisis. En este trabajo hemos determinado los perfiles de susceptibilidad y resistencia para diferentes especies del género *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. lugdunensis*, *S. saprophyticus* y *S. epidermidis*) frente a una batería de antimicrobianos mediante el método de dilución en agar de Kirby-Bauer. Como resultados más relevantes podemos mencionar que el único antimicrobiano al que los aislados son todos resistentes es el Aztreonam 30 microgramos (ATM 30) y que los antibióticos de mayor efectividad contra los estafilococos sujetos a ensayo, son Gentamicina 10 microgramos (GM 10) y Mupirocina 20 microgramos (MUP 20). Por tanto, podemos concluir que estos pacientes deberían ser tratados, como medicamentos de primera elección, por GM y MUP.

Palabras clave: antimicrobiano, *Staphylococcus*, susceptibilidad.

Susceptibilidad frente a Daptomicina, Mupirocina y otros antimicrobianos en aislados del género *Staphylococcus*

Resumen/Abstract.-

Los microorganismos son agentes potencialmente patógenos. El género *Staphylococcus* es causante de enfermedades nosocomiales. Entre los pacientes más afectados están los sometidos a diálisis. En este trabajo hemos determinado los perfiles de susceptibilidad y resistencia para diferentes especies del género *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. lugdunensis*, *S. saprophyticus* y *S. epidermidis*) frente a una batería de antimicrobianos mediante el método de dilución en agar de Kirby-Bauer. Como resultados más relevantes podemos mencionar que el único antimicrobiano al que los aislados son todos resistentes es el Aztreonam 30 microgramos (ATM 30) y que los antibióticos de mayor efectividad contra los estafilococos sujetos a ensayo, son Gentamicina 10 microgramos (GM 10) y Mupirocina 20 microgramos (MUP 20). Por tanto, podemos concluir que estos pacientes deberían ser tratados, como medicamentos de primera elección, por GM y MUP.

Palabras clave: antimicrobiano, *Staphylococcus*, susceptibilidad.

1. Introducción.-

1.1. Staphylococcus: características más relevantes e importancia clínica

Incluido en la clase *Bacilli*, orden *Bacillales*, familia *Staphylococcaceae* se halla el género *Staphylococcus*.

Los cocos grampositivos aerobios y anaerobios facultativos de interés médico están en los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus*.

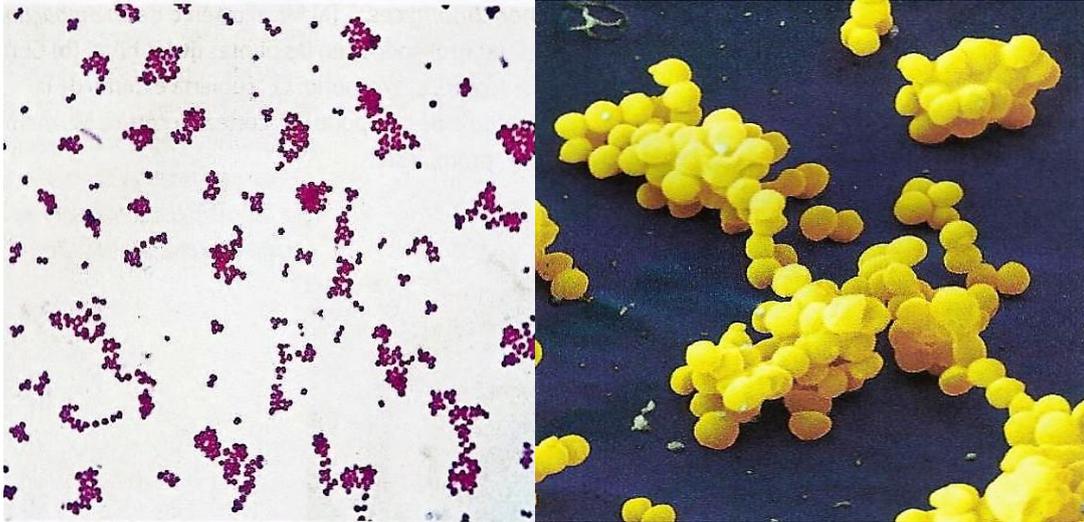
Los estafilococos (del griego *Staphyle* = racimo) son cocos grampositivos de 0´5 a 1 µm de diámetro, inmóviles, aerobios y anaerobios facultativos, caracterizados en que se agrupan de forma irregular en racimo, producen catalasa y descomponen los azúcares por fermentación. Son bacterias poco exigentes, que se cultivan fácilmente en medios comunes y presentan cierta resistencia a los agentes externos, por cuyo motivo se pueden hallar en la naturaleza, especialmente en el medio ambiente que rodea al hombre, formando parte de la microbiota normal de la piel y mucosas e interviniendo en procesos patógenos diversos, sobre todo en infecciones supuradas e intoxicaciones alimentarias.

La importancia de los estafilococos deriva de su aumento progresivo de resistencia a los antimicrobianos, sobre todo en el medio hospitalario, que, junto con su resistencia a los agentes externos, les permite difundir y producir infecciones y brotes epidémicos los cuales plantean serios problemas epidemiológicos y terapéuticos.

Así, como principales patógenos de este género tenemos: **Willey, J. M. , Sherwood, L. M. y Woolverton, C. J. 2009.**

1).- *S. aureus*.- prototipo de los estafilococos patógenos. Es el agente etiológico de la mayoría de las infecciones caracterizado por producir coagulasas o fermentar el manitol, elaborar diversas toxinas (en especial la toxina α) y sintetizar en su mayoría un pigmento amarillo dorado, no difusible, que colorea las colonias.

S. aureus es el estafilococo patógeno más importante en el ser humano y causa forúnculos, abscesos, infecciones de heridas, neumonía, síndrome de shock tóxico y otras enfermedades. Cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM) y otros *S. aureus* resistentes a la meticilina y a la vancomicina, se hallan entre los patógenos más amenazadoramente resistentes a antibióticos conocidos.



. **Figura 1.** La imagen de la izquierda muestra una tinción de Gram de un frotis de *Staphylococcus aureus* (x1500). En la imagen de la derecha se puede visualizar cocos de *Staphylococcus aureus* organizados como racimos de uvas; micrografía electrónica de barrido, realzada al color. **Imágenes tomadas de Willey, J. M. , Sherwood, L. M. y Woolverton, C. J. 2009.**

2).- *S. epidermidis* y *S. saprophyticus*.- prototipos de los estafilococos oportunistas. Son gérmenes comensales de la piel o libres en el medio ambiente, que, en ocasiones, pueden intervenir en procesos patógenos. No producen coagulasas ni toxina α ni fermentan el manitol y elaboran en su mayoría un pigmento blanco aporcelanado.

S. epidermidis es un residente común de la piel que a veces es responsable de endocarditis y de infecciones en pacientes cuya resistencia está disminuida (como en infecciones de heridas, infecciones quirúrgicas, infecciones de las vías urinarias o en piercings corporales).

3).- *Staphylococcus. lugdunensis*.- *S. lugdunensis* es una especie de estafilococo coagulasa negativo descrita por Freney *et al.* en 1988; el término *lugdunensis* deriva de Lugdunum, nombre latino de Lyon, ciudad donde fue aislado por primera vez. Es responsable de un amplio espectro de infecciones, las de mayor frecuencia son las de la piel y los tejidos blandos, tales como la celulitis y los abscesos subcutáneos, a diferencia de lo que ocurre con otros estafilococos coagulasa negativos. También se ha asociado con endocarditis.



Figura 2. Infecciones cutáneas estafilocócicas (de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo).
(a) Foliculitis superficial en la que se forman pústulas elevadas alrededor de los folículos pilosos.
(b) Cuando se forma un absceso grande alrededor de un folículo piloso aparece un forúnculo.
(c) Un carbúnculo está formado por un absceso multilocular alrededor de varios folículos pilosos.
(d) Síndrome de la piel escaldada en un varón prematuro de 1 semana de edad. Las zonas enrojecidas de la piel se desprenden, dejando áreas húmedas de aspecto “escaldado”. **Fotos tomadas de Willey, J. M. , Sherwood, L. M. y Woolveron, C. J. 2009.**

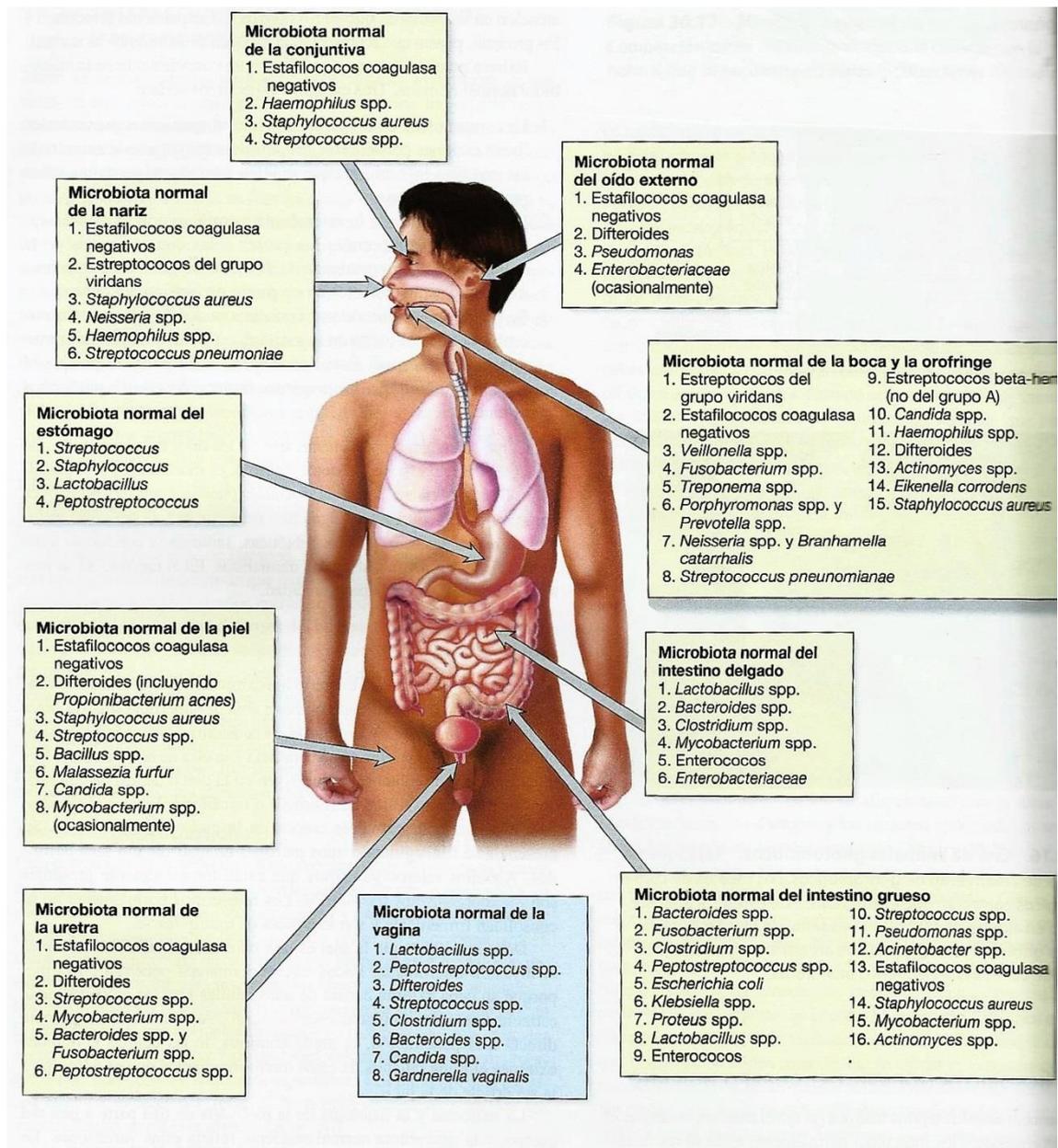


Figura 3. Microbiota normal de un ser humano. Compilación de los microorganismos que integran la microbiota normal que se halla en varias localizaciones del cuerpo humano. **Imagen obtenida de Willey, J. M., Sherwood, L. M. y Woolverton, C. J. 2009.**

1.2. Infecciones adquiridas en los hospitales (nosocomiales)

Las infecciones cruzadas de paciente a paciente o entre el personal del hospital y los pacientes constituyen un peligro constante. Las infecciones hospitalarias suelen denominarse infecciones nosocomiales (nosocomium es el término latino para “hospital”) y tienen lugar en el 5% de los enfermos admitidos. **T. Madigan, M., M. Martinko, J. y Parker, J. 2004.**

Las infecciones hospitalarias se deben en parte a la prevalencia de pacientes enfermos pero con frecuencia se deben a la presencia de microorganismos patógenos que se han seleccionado y se mantienen en el ambiente del hospital. Incluso organismos con resistencia múltiple a las drogas, con frecuencia pasan de hospedador a hospedador.

Uno de los patógenos hospitalarios más importantes y extendidos es *S. aureus*.

1.3. Tratamiento antimicrobiano

1.3.1. Conceptos generales

El control de los microorganismos es crítico para la prevención y el tratamiento de las enfermedades. Los microorganismos también crecen en la superficie y en el interior de otros organismos y la colonización microbiana puede causar enfermedades. Así, el control o la destrucción de éstos es de suma importancia. Cuando se desinfecta o esteriliza un objeto inanimado se deben usar procedimientos que no dañen dicho objeto. Lo mismo sucede en el tratamiento de los huéspedes vivos. Los mejores fármacos son aquellos que interfieren con procesos vitales que son distintos entre el patógeno y el huésped, y, de este modo, dañan seriamente al microorganismo diana causando el menor grado de perjuicio en el huésped.

La medicina moderna depende de agentes quimioterapéuticos, agentes químicos que se aplican para el tratamiento de patologías. Idealmente, los agentes quimioterapéuticos usados para tratar enfermedades infecciosas destruyen los microorganismos patógenos o inhiben su crecimiento reduciendo su concentración hasta niveles suficientemente bajos para que no causen ningún daño al huésped. La mayoría de estos agentes son antibióticos (del griego *anti*, contra y *bios*, vida), productos microbianos o sus derivados, que pueden destruir microorganismos susceptibles o inhibir su crecimiento. Fármacos como las sulfonamidas a veces se denominan antibióticos, aunque son agentes quimioterapéuticos sintéticos, no producidos por los microorganismos.

1.3.2. Historia

La era moderna de la quimioterapia comenzó con los trabajos del médico alemán Paul Ehrlich (1854-1915). Ehrlich estaba fascinado con los colorantes que específicamente se unían y teñían las células microbianas. Ehrlich pensaba que uno de estos colorantes podría constituir un compuesto químico que destruyera patógenos de forma selectiva sin dañar las células humanas, una “bala mágica”. En 1904 descubrió que el colorante tripán rojo era activo frente al tripanosoma que causaba la enfermedad del sueño africana y que podía emplearse terapéuticamente. Posteriormente Ehrlich y un joven científico japonés llamado Sahachiro Hata analizaron los efectos de diversos compuestos derivados del arsénico en conejos infectados con sífilis y descubrieron que la arsfenamina era activa contra la espiroqueta de la sífilis, *Treponema pallidum*. La arsfenamina apareció en 1910 bajo el nombre comercial de Salvarsan y allanó el camino para los estudios de toxicidad selectiva y potencial terapéutico de cientos de compuestos.

1.3.3. Mecanismos generales de resistencia bacteriana y de acción de los agentes antimicrobianos

La resistencia bacteriana puede tener diversas causas aunque, en general, todas incluyen cambios en la información genética, ya sea por mutaciones o por la introducción de nuevos genes. Los cambios genéticos son relativamente fáciles en bacterias dado la relativa simplicidad de su ADN y la sencillez con la que pueden adquirir ADN de otras bacterias. Así, estos cambios genéticos producen cambios biológicos en la bacteria siendo los responsables de la resistencia. Éstos pueden resumirse en: **Willey, J. M., Sherwood, L.M. y Woolverton, C.J. 2009.**

- 1).- Cambio en la permeabilidad al fármaco. Algunos fármacos necesitan ser transportados al interior de la célula donde se halla su blanco molecular o por la modificación de las moléculas blanco/diana. Acontece cuando el blanco del fármaco está alterado. Así, la afinidad del fármaco por el blanco disminuye y, al no poderse unir, se pierde el efecto antibacteriano.
- 2) y 3).- La destrucción o transformación del antibiótico. Ocurre cuando la bacteria produce una o más enzimas que metabolizan el fármaco convirtiéndolo en un producto sin actividad.
- 4).- El incremento en la eliminación del fármaco. Este mecanismo involucra el transporte activo del fármaco desde el interior celular hacia fuera. Es importante para fármacos que actúan a nivel intracelular.

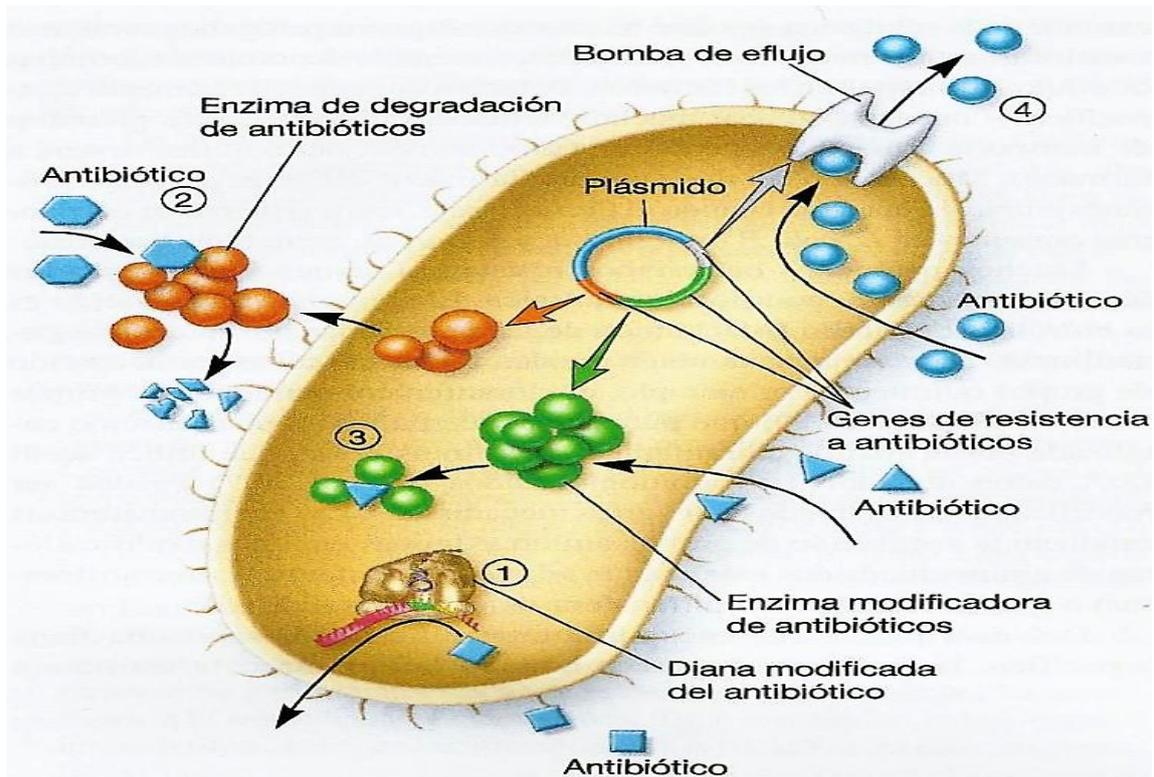


Figura 4. Mecanismos generales de resistencia. Extraído de Willey, J. M., Sherwood, L.M. y Woolverton, C.J. 2009.

No obstante, no basta para que exista resistencia clínica, que una sola bacteria presente estos cambios que le dotan de resistencia. La resistencia clínica se presenta cuando la bacteria resistente se vuelve la predominante en la población.

El desarrollo de la quimioterapia antimicrobiana es considerado por muchos como uno de los avances más importantes en la medicina. La eficacia y la relativa seguridad de estos fármacos han permitido su uso, pero también su sobreuso, lo que ha ocasionado la ya tan famosa resistencia a los fármacos antimicrobianos. Así, la quimioterapia antimicrobiana debe ser ajustada dependiendo del cuadro clínico. También existe la terapia profiláctica, la cual pretende prevenir la enfermedad en pacientes con riesgo de infección. Los principales mecanismos de acción de los agentes antimicrobianos pueden describirse en: **Mendoza Patiño, N. 2008.**

- 1).- Interferencia con la síntesis de la pared celular bacteriana.
- 2).- Alteración de la permeabilidad de la membrana celular.
- 3).- Interferencia con la síntesis proteica a nivel de ribosomas.
- 4).- Interferencia con la síntesis de los ácidos nucleicos.
- 5).- Interferencia con procesos metabólicos específicos (antimetabolitos).

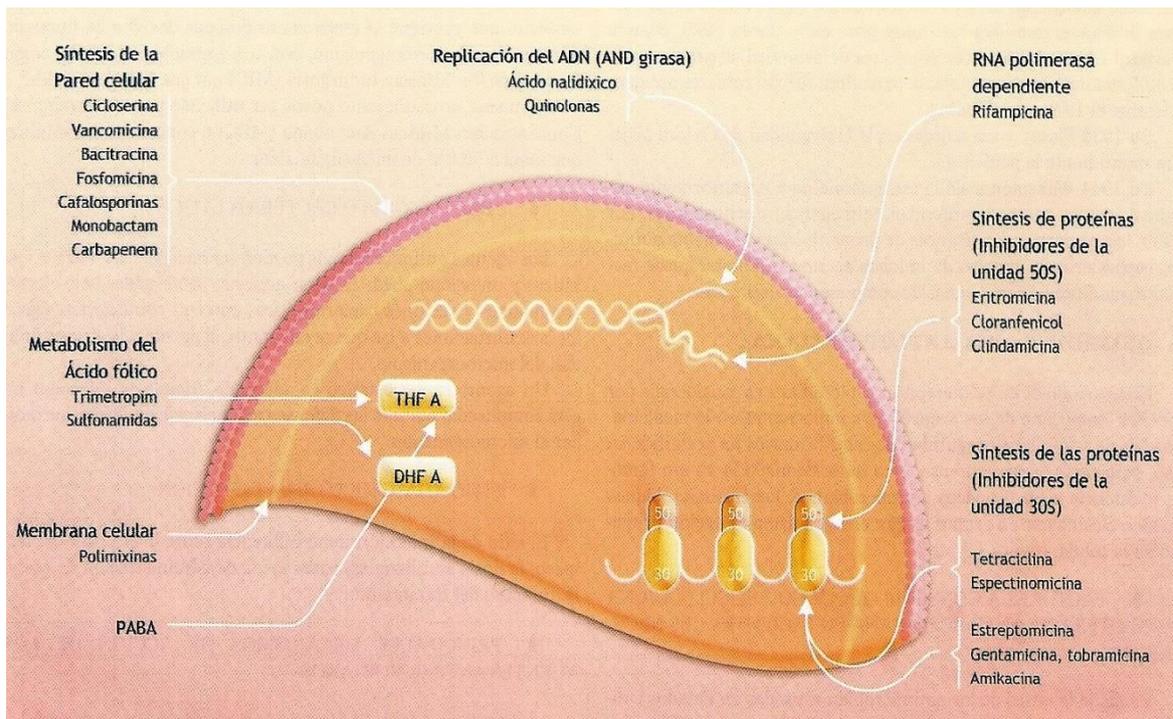


Figura 5. Mecanismos de acción primario de los antimicrobianos en la célula. Imagen procedente de Mendoza Patiño, N. 2008.

1.3.4. Quinolonas

1.3.4.1 Introducción

Las quinolonas integran una familia de antibióticos bactericidas contra grampositivos y gramnegativos, de amplio espectro. Son de elección para iniciar un tratamiento empírico, sin embargo, a pesar de su eficacia, no siempre constituyen el antibiótico de elección, ya que generan creciente resistencia de microorganismos, lo que da lugar a una pérdida de su utilidad clínica. **Del Río, J. 1996.**

1.3.4.2 Estructura química

Las quinolonas constituyen uno de los grupos antimicrobianos de mayor desarrollo. El primero de estos compuestos fue sintetizado en 1962, el **ácido nalidíxico (NA)**, con actividad en contra de algunos aerobios gramnegativos, limitando su utilidad al tratamiento de infecciones urinarias. No obstante, la relación entre estructura química y actividad biológica de esta molécula, ha permitido el desarrollo de nuevas moléculas, modificando de forma importante su actividad antimicrobiana y otorgándoles baja toxicidad, así como un amplio espectro de actividad, además de modificar las propiedades farmacocinéticas: estos nuevos agentes denominados fluoroquinolonas son sintetizados a partir de 1978, contienen 1 átomo de flúor que les confiere mayor actividad contra especies grampositivas y gramnegativas.

Actualmente existen 4 generaciones de quinolonas, las cuales presentan una estructura base en común siendo derivados del ácido quinolon-3-carboxílico.

1.3.4.3 Mecanismo de acción

De manera general, se acepta que las quinolonas bloquean la duplicación bacteriana del ADN al inhibir la topoisomerasa bacteriana II (ADN girasa) y la topoisomerasa IV. Así, penetran a través del canal acuoso de las porinas, uniéndose a estas topoisimerasas e inhibiéndolas. Éstas son enzimas que regulan el superenrollamiento y desenrollamiento del ADN bacteriano. En las bacterias grampositivas (como el género *Staphylococcus*), el blanco principal es la topoisomerasa IV, la cual separa las hebras de ADN después de cada replicación.

La consecuencia de la inhibición de la actividad de estas enzimas en la célula bacteriana, da lugar a la inhibición de la traducción para la síntesis de proteínas necesarias en la reparación, crecimiento y reproducción bacteriana. Así, una inhibición prolongada conduce a la muerte de la célula.

1.3.4.4 Resistencia bacteriana

La resistencia de las bacterias frente a la acción de las quinolonas se desarrolla por la mutación del gen que codifica la síntesis de la cadena polipeptídica formada por las subunidades A de la ADN-girasa, lo cual impide la unión de la quinolona a esta enzima. El grado de resistencia se relaciona con el número de mutaciones en esas subunidades.

1.3.5. Penicilinas

1.3.5.1 Introducción

Ernesto Duchesne descubrió la penicilina del hongo *Penicillium notatum* en el año 1896. En 1928, por accidente, lo hizo Alexander Fleming a partir de *Penicillium notatum*. Lord Howard Walter Florey, Sir Ernest Boris Chain y Selman Abraham Waksman obtuvieron penicilina de *Penicillium notatum* en el año 1939.

En la actualidad, la penicilina se puede obtener de *Penicillium glaucum*, *Penicillium notatum* y *Penicillium "Chrysogenum"*, además de, más recientemente, se genera de *Penicillium "Chrysogenum"* y, gracias a este hongo, se obtienen, con diferentes técnicas, las distintas penicilinas semisintéticas.

1.3.5.2 Estructura química

La penicilina en su estructura química tiene un anillo tiazolidínico unido a un anillo β -lactámico, una cadena lateral izquierda que es aquella que otorga las diferentes actividades antibacterianas y una cadena derecha que da la solubilidad de la penicilina sódica, potásica, procaínica y otras.

1.3.5.3 Mecanismo de acción

La penicilina impide la síntesis de la pared de los microorganismos al inhibir la enzima transpeptidasa, acción que evita la formación del peptidoglucano y, por ende, el entrecruzamiento de éste que proporciona rigidez y fuerza a la pared de la bacteria. El peptidoglucano es un polímero constituido por 2 aminoácidos alternantes, el N-acetilglucosamina y el ácido N-acetil-murámico. La penicilina es un antibiótico bactericida cuya actividad se ejecuta en la fase de crecimiento celular.

1.3.5.4 Resistencia bacteriana

Las penicilinas meticilina, naftilina, **oxacilina (OX)** y dicloxacilina son penicilinas semisintéticas resistentes a la penicilinasas y se ha demostrado que son menos potentes contra microorganismos susceptibles a la penicilina G, pero son eficaces contra *S. aureus* productor de penicilinasas. La meticilina y la nafcilina se administran por vía intramuscular y la **oxacilina**, cloxacilina y dicloxacilina se dan por vía oral.

La **ampicilina (AM)**, amoxicilina y otras, son un grupo de penicilinas de acción extendida porque abarcan microorganismos gramnegativos como *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*. Estos medicamentos son hidrolizados por β -lactamasas de amplio espectro de bacterias gramnegativas. Estas penicilinas son semisintéticas, estables en medios ácidos, por lo que se administran por vía oral. Algunas cepas de *Staphylococcus sp.* y *E. coli*, entre otras, son susceptibles a la penicilina.

1.3.6. Monobactámicos

1.3.6.1 Introducción

El **aztreonam (ATM)** es el primer antibiótico monobactámico que se estudia en humanos, inhibiendo la mayoría de los miembros de la familia de las enterobacterias a una concentración menor a 1 μ g/ml y también es activo contra *Pseudomonas aeruginosa*, pero inhibe poco o nada la actividad contra bacterias grampositivas y aerobias.

1.3.6.2 Estructura química

Su estructura química corresponde al ácido [2S-[2 α ,3 β (Z)]]-2-[[[1-(2-Amino-4-tiozolidin)-2-[(2-metil-4-oxo-1-sulfo-3-azetidil)amino]-2-oxoetilideno]amino]oxi]-2-metilpropanoico.

1.3.6.3 Mecanismo de acción

Este antimicrobiano presenta alta afinidad por la proteína fijadora de proteína 3 (PBP-3) de las bacterias aeróbicas gramnegativas inhibiendo la síntesis de su pared celular. La mayoría de éstas son inhibidas o mueren a baja concentración del fármaco. Así, el

aztreonam se une pobremente a los sitios PBP (Penicillin Binding Proteins) presentes en la pared de la bacteria aerobia grampositiva y anaerobia.

1.3.6.4 Resistencia bacteriana

Aquellos microorganismos capaces de hidrolizar los anillos betalactámicos serán resistentes a la acción de los medicamentos monobactámicos.

1.3.7. Aminoglucósidos

1.3.7.1. Introducción

El primer aminoglucósido descubierto con aplicación clínica fue la estreptomina, en el año 1944, al ser aislado de *Streptomyces griseus*.

La **gentamicina (GM)** fue descubierta en 1963 a partir del hongo actinomiceto, *Micromonospora purpurea*, constituyendo un verdadero avance en el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias gramnegativas, incluyendo las provocadas por *P. aeruginosa*. Posteriormente, la **tobramicina (TMN)** y algunos derivados semisintéticos (como la amikacina y la netilmicina) mostraron ser activos contra cepas bacterianas que habían desarrollado resistencia contra aminoglucósidos iniciales y mostraron un perfil toxicológico distinto.

1.3.7.2. Estructura química

Los aminoglucósidos son fármacos compuestos por una base nitrogenada (estreptamina) y 2 o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un grupo hexosa (inositol). Presentan carácter básico, elevada carga polar y son hidrosolubles.

1.3.7.3. Mecanismo de acción

En la actualidad, los aminoglucósidos continúan desempeñando un papel importante en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas, micobacterias y enterococos. **Tortora, G. J., Funke B. R. Y Case, C. L. 2007.**

En general, la acción de los aminoglucósidos comprende:

- 1).- Su interacción inicial con la superficie externa de la membrana bacteriana.
- 2).- Su transporte a través de la membrana interna.
- 3).- La inhibición de la síntesis proteica, lo que conduce a la muerte del microorganismo.

Aunque se sabe que los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas, el mecanismo exacto que explique su efecto bactericida aún está en estudio. Se ha propuesto que la inhibición de la síntesis proteica por sí sola, no es una explicación suficiente, ya que otros agentes antibacterianos (como las tetraciclinas o el cloranfenicol) que también inhiben la síntesis de proteínas, no son bactericidas.

Además, al igual que los β -lactámicos, el efecto bactericida aumenta, al incrementar la concentración del fármaco, así como un prolongado efecto post-antibiótico, ya que la muerte bacteriana continúa aún después de que la concentración sérica disminuya por debajo de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de la bacteria. De este modo, se ha propuesto que este efecto bactericida se debe a:

- 1).- Ligera entrada inicial del antibiótico en la bacteria.
- 2).- Interacción del antibiótico con la cadena polipeptídica creciente en los ribosomas, resultando en la creación de proteínas erróneas.
- 3).- Incorporación de estas proteínas erróneas en la membrana, creando canales anómalos que incrementan el antibiótico.
- 4).- Inhibición de la síntesis de proteínas, debido a la unión del aminoglucósido con la subunidad 30S del ribosoma (de tipo irreversible, siendo el ARN_r 16S el blanco principal, lo que interfiere con la lectura del código genético).

Adicionalmente, se ha encontrado que los aminoglucósidos bloquean el inicio de la replicación del ADN.

Finalmente, se sabe que el mecanismo de transporte de aminoglucósidos depende de oxígeno y energía y se inhibe en condiciones anaerobias (por ello los microorganismos anaerobios no son sensibles a los aminoglucósidos) y a bajo pH. Es más, la entrada de estos antibióticos a varios microorganismos, especialmente cocos grampositivos, es facilitada por la presencia de inhibidores de la síntesis de la pared celular bacteriana como β -lactámicos y vancomicina.

1.3.7.4. Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana a los aminoglucósidos no es muy frecuente, y cuando ocurre, es debido a la producción de enzimas inactivantes, en plásmidos, a la disminución de la entrada del antibiótico y a la alteración de las proteínas ribosómicas diana.

1.3.8. Lincosamidas

1.3.8.1. Introducción

La primera lincosamida descubierta fue la lincomicina, un antibiótico sintetizado a partir del *Streptomyces lincolnensis*.

1.3.8.2. Estructura química

En este grupo se incluyen 2 antibióticos: lincomicina y su derivado, **clindamicina** (CMN), los cuales están constituidos por un aminoácido (metilprolina) y un azúcar (piranosa) unidos por un grupo amida.

La **clindamicina** es un derivado sintético de la lincomicina, en donde se sustituye, en la posición 7, el grupo hidroxilo (OH) por un átomo de cloro (7-cloro-7-desoxi derivado).

1.3.8.3. Mecanismo de acción

Las lincosamidas se adhieren a la subunidad 50S de los ribosomas inhibiendo la formación de la cadena peptídica. Así, inhiben la peptidil-transferasa, interfiriendo la unión del aminoácido-ARN_t al locus A de la subunidad del ribosoma. El efecto es similar al producido por los macrólidos.

1.3.8.4. Resistencia bacteriana

Presentan resistencia bacteriana cruzada entre lincomicina y **clindamicina** y su transferencia por plásmidos puede provocar resistencia a eritromicina.

1.3.9. Nitrofurantoína

1.3.9.1 Introducción

La **nitrofurantoína** (F/M) se utiliza desde hace años en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas.

1.3.9.2 Estructura química

Representa un derivado de la estructura básica del furano, con dicho anillo heterocíclico unido a un grupo nitro en posición 5, cadenas laterales en posición 2 y un núcleo de hidantoína.

1.3.9.3 Mecanismo de acción

Inhibe la acción de la acetil-coenzima A bacteriana, interfiriendo con el metabolismo de los carbohidratos e impidiendo la formación de la pared celular.

1.3.9.4. Resistencia bacteriana

La resistencia adquirida es rara. Ha sido descrita en aislamientos de *E. coli*. Puede existir resistencia cruzada con aminoglucósidos.

1.4.10. Fosfomicina

1.4.10.1. Introducción

La **fosfomicina (FOS)** se descubrió en España, en 1969, procedente de una tierra de la provincia de Alicante.

1.4.10.2. Estructura química

Presenta una estructura química similar a la del fosfoenol piruvato con lo que compite por la enzima N-acetilglucosamina-3-o-enolpiruviltransferasa. Inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana, en la primera etapa de la formación del peptidoglucano. Su efecto es bactericida frente a las bacterias en fase de crecimiento. Resulta inactivo frente a las bacterias en fase de reposo.

1.4.10.3. Mecanismo de acción

La fosfomicina inhibe uno de los primeros pasos de la síntesis de los peptidoglucanos, al inactivar de manera irreversible la enzima bacteriana enolpiruvato-transferasa ocupando el lugar del fosfoenolpiruvato.

1.4.10.4. Resistencia bacteriana

Es un antibiótico de amplio espectro pero con una actividad intrínseca in vitro moderada, que en general es algo mayor frente a bacterias grampositivas. No es activo frente a *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Klebsiella*. Moderadamente activo frente a bacterias aerobias y no presenta resistencia cruzada con ningún antibiótico.

1.4.11. Mupirocina

1.4.11.1. Introducción

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

1.4.11.2. Estructura química

La estructura química de la **mupirocina** tiene la particularidad, única entre los antibióticos actuales, de tener una cadena de ácido 9-hidroxi-nonanoico, que otorga a la estructura del antibiótico cierta similitud espacial con el aminoácido isoleucina.

1.4.11.3. Mecanismo de acción

Inhibe la síntesis proteica al impedir la formación de isoleucil-ARN que transporta isoleucina al ribosoma para su incorporación a la cadena de aminoácidos. Su actividad es mayor a pH ácido.

1.4.11.4. Resistencia bacteriana

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

1.4.12. Daptomicina

1.4.12.1. Introducción

Se comercializa en los Estados Unidos bajo el nombre comercial Cubicin por Cubist Pharmaceuticals. Se aisló de *Streptomyces roseosporus*. De potente efecto bactericida.

1.4.12.2. Estructura química

Estructuralmente se trata de un lipopéptido macrocíclico constituido por 13 aminoácidos que conforman un compuesto con un centro hidrofílico y un extremo lipofílico.

1.4.12.3. Mecanismo de acción

La **daptomicina (DAP)** tiene un mecanismo de acción diferente, lo que altera múltiples aspectos de la función de la membrana celular bacteriana. Parece que se une a la membrana y causa despolarización rápida, lo que resulta en una pérdida de potencial de ésta que conduce a la inhibición de la síntesis proteica, de ADN y ARN, que se traduce en la muerte celular bacteriana.

1.4.12.4. Resistencia bacteriana

Los estudios in vitro muestran resultados poco esclarecedores en cuanto a la existencia de un mecanismo de resistencia a la **daptomicina**. Su mecanismo de acción tiene una tasa de resistencias relativamente baja en comparación con otros mecanismos que actúan sobre los ribosomas bacterianos.

2. Materiales y métodos.-

Se llevó a cabo el método de difusión en placa conocido como de **Kirby-Bauer**, el cual fue desarrollado a principios de los años 60 en la University of Washington Medical School por William Kirby, A.W. Bauer y colaboradores.

Para el desarrollo de este trabajo de investigación partimos de 18 aislados bacterianos obtenidos de pacientes dializados los cuales se corresponden con 10 de *Staphylococcus aureus* (265, 2721, 3573, 1040, 266, 382, 4152, 387, 383, 385), 2 pertenecientes a *Staphylococcus epidermidis* (5050, 6363), otras 2 correspondientes a *Staphylococcus lugdunensis* (621, 8824), otro par representantes de la especie *Staphylococcus saprophyticus* (539, 541) y un doble control de *Staphylococcus aureus* (SaATCC25923 y NRS 402) los cuales se corresponden a una colección perfectamente descrita y definida.

Como antimicrobianos fueron empleados un total de 12 los cuales son los siguientes: **Ampicilina 10 µg (AM 10)**, **Fosfomicina 200 µg (FOS 200)**, **Ácido Nalidíxico 30 µg (NA 30)**, **Clindamicina 2 µg (CMN 2)**, **Gentamicina 10 µg (GM 10)**, **Nitrofurantoína 300 µg (F/M 300)**, **Amoxicilina/Ácido Clavulánico 30 µg (AMC 30)**, **Tobramicina 10 µg (TMN 10)**, **Aztreonam 30 µg (ATM 30)**, **Mupirocina 20 µg (MUP 20)**, **Oxacilina 1 µg (OX 1)** y **Daptomicina 30 µg (DAP 30)**.

En primer lugar, los aislados bacterianos hallados en tubos miniEppendorf en un congelador a -20 grados centígrados (-20°C) fueron llevados a placas de Petri en donde se encontraba el medio de cultivo nutritivo, Brain Heart Infusion AGAR (BHI). En él, las bacterias crecen rápidamente. Dichas placas fueron transportadas a una estufa a 37°C y se procedió a su recogida pasadas 18-24 horas.

Una vez obtenidos dichos aislados en BHI ya pudimos proceder a los diferentes ensayos. Así, los sembramos en medio Mueller-Hinton líquido en 2 mililitros (2 ml) gracias al uso de asas de siembra en disco dentro de tubos de Erlenmeyer de 50 ml los cuales fueron depositados en un agitador orbital durante 60 minutos (60 min) a 160 revoluciones por minuto (160 rpm) y 37°C. **Ardanuy, C., Cercenado, E., Morosini, M.I. y Torres, C. 2011.**

Tras haber transcurrido dicho período se llevó a cabo la siembra en placas de Petri con medio Mueller-Hinton AGAR, sólido, en donde se efectuaron los respectivos ensayos con los antibióticos en disco. Habitualmente, si era factible, cada análisis se basaba en 3

antimicrobianos por placa-aislado bacteriano con una disposición de los discos a modo de triángulo.

Las placas, una vez sembradas con 150 microlitros (150 μ l) del cultivo en suspensión y colocados en ella los discos de antimicrobianos que fuesen requeridos, fueron trasladadas a una estufa a 37°C. Tras 18-24 horas, fueron extraídas para proceder a la medición de los halos de inhibición/sensibilidad en caso de que los hubiera. Así, en función de los valores estándar propuestos por el **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)** con vigencia desde Enero de 2015 hasta Marzo de 2016, se determinaba si la bacteria en cuestión era sensible o resistente a cada antimicrobiano. Dicho proceso se llevaba a cabo gracias al empleo de una regla convencional midiendo los diámetros de dichos halos.

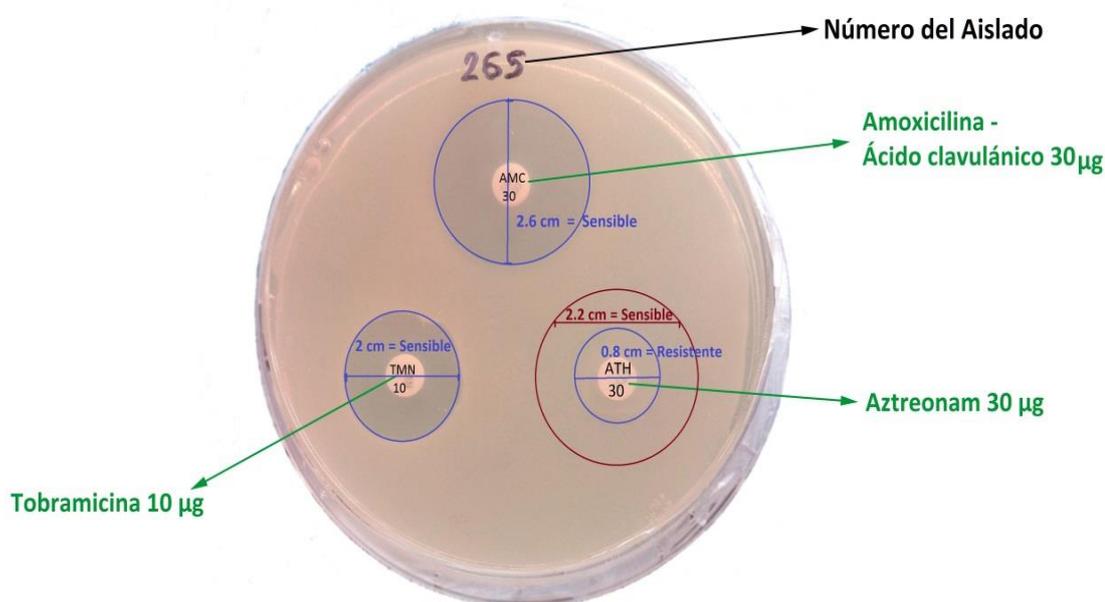


Figura 6. En esta imagen se ejemplifica muy gráficamente la metodología llevada a cabo a lo largo del desarrollo experimental de este Trabajo Fin de Grado. Las circunferencias azules remarcan el halo de inhibición real y el coloreado de rojo muestra el teórico esperado que determina la separación entre sensible y resistente con la distancia mínima del diámetro para ello. Aunque parezca que el halo rojo (sensible) se mide en la parte de arriba, realmente se hace a la misma altura que el azul pero, para que resultase legible, la imagen se realizó así.

En la colocación de los discos en la placa se emplearon unas pinzas metálicas, las cuales eran llevadas a la llama durante algunos segundos y, tras dejarse enfriar, servían para tal fin. Por tanto, era imperativo también el uso de una pequeña bombona de butano para asegurarnos que las condiciones fuesen totalmente asépticas.

Los materiales empleados a lo largo de todo el proceso experimental para cada ensayo pueden resumirse en:

.Incubación de aislados.- asas de siembra con remate en aro, tubos miniEppendorf, medio de cultivo BHI Agar en placas de Petri, estufa y rotulador.

.Segunda incubación.- asas de siembra con remate en aro, tubos de Erlenmeyer de 50 ml, medio de cultivo Mueller-Hinton líquido, incubador orbital, papel de platino, pipeta automática P1000 (1 ml), estufa y rotulador.

.Ensayo con discos.- asas de siembra en L, placas de Petri con medio Mueller-Hinton AGAR, discos de antimicrobianos, pinzas metálicas, minibombona de butano, pipeta automática P200 (200 μ l) y rotulador.

Las placas de Petri eran manipuladas en el interior de una Cabina de Flujo Laminar. Para licuar/fundir los medios de cultivo Mueller-Hinton AGAR y BHI AGAR se empleó un microondas convencional. En la descontaminación de todo el material se utilizó luz ultravioleta (UV) + alcohol + autoclave previo.

3.Resultados.-

. En la siguiente tabla se muestran los resultados al detalle de todos los ensayos realizados con especificaciones de aislados, antibióticos, valores de los diámetros de inhibición y grado de susceptibilidad.

AISLADO	NA 30	AM 10	AMC 30	OX 1	ATM 30	GM 10	TMN 10	CMN 2	F/M 300	FOS 200	MUP 20	DAP 30
265 ^a	I(1.4)	R(0.8)	S(2.6)	R(0)	R(0.8)	S(2.4)	S(2)	S(3.4)	S(2.4)	S(4)	S(3)	(1.4)
266 ^a	R(0.7)	R(0.7)	S(2.4)	R(0.7)	R(1.4)	S(2)	R(1)	R(0.8)	S(2)	S(4.2)	S(3.6)	(1.6)
382 ^a	R(0.7)	R(0.7)	R(1.4)	I(1.2)	R(0.7)	S(2.2)	R(0.7)	R(0.8)	S(2)	S(4.8)	S(3.8)	(1.8)
383 ^a	R(0)	R(0)	R(1)	R(0.8)	R(1.2)	S(2)	R(0.7)	R(0.8)	S(2.6)	S(4)	S(3.6)	(1.6)
385 ^a	R(0)	R(0)	R(1.6)	R(0.7)	R(0.7)	S(2.4)	R(0.7)	R(0.8)	S(2)	S(4.2)	R(1.2)	(1.6)
387 ^a	R(0.8)	R(0.7)	R(1)	R(0.8)	R(0.7)	S(2)	R(0.7)	R(0.7)	I(1.6)	S(4.6)	S(1.8)	(1.6)
1040 ^a	R(0)	R(0)	R(1.8)	R(1)	R(0)	R(0.7)	R(0.8)	S(2.2)	S(1.8)	R(0)	S(3)	(2)
2721 ^a	I(1.6)	R(0.8)	S(2.6)	R(0.8)	R(0)	S(2.4)	S(2.2)	S(3.2)	S(2.4)	S(4)	S(3.2)	(1.4)
3573 ^a	R(0.8)	R(0.8)	S(3)	I(1.2)	R(0.7)	S(2.6)	S(2.4)	S(3.4)	S(2.6)	S(4.2)	S(3.4)	(2)
4152 ^a	R(1)	R(0.8)	R(1.8)	S(1.4)	R(0.7)	S(1.8)	S(2.4)	S(2.6)	S(2)	S(4.6)	S(3.4)	(1.6)
5050 ^e	I(1.4)	R(1.4)	R(0)	I(1.2)	R(0)	S(3.4)	R(0)	R(0)	S(2.4)	S(3.6)	S(4.4)	(2.4)
6363 ^e	R(0)	R(0)	R(0)	R(0.7)	R(0)	S(2.4)	R(0)	R(0)	S(2)	R(0)	S(3.6)	(1.8)
539 ^s	R(0)	R(0)	S(3.4)	R(0.8)	R(0.8)	S(2.8)	R(1)	S(2.8)	S(1.8)	R(0)	S(3.4)	(2)
541 ^s	R(0.8)	R(2.6)	S(2.2)	R(0.8)	R(0.7)	S(2.4)	R(1)	S(2.2)	S(1.8)	S(3)	S(3.4)	(1.8)
621 ^l	R(1)	S(4)	S(3)	R(0.8)	R(0.7)	S(2.4)	S(2)	S(2.2)	S(2)	S(4.2)	S(1.8)	(2.6)
8824 ^l	R(0.8)	R(1.8)	S(2.4)	R(0.8)	R(0)	S(3)	S(2.2)	S(3.4)	S(3)	S(3.8)	S(4.2)	(1.8)
NRS	R(0.8)	R(0.8)	R(1)	R(0.7)	R(0.7)	S(2.2)	R(1.2)	R(1.2)	S(2.4)	S(6.6)	S(4.2)	(1.4)
Sa	R(0.8)	R(0.8)	S(4.8)	S(1.4)	R(0.7)	S(1.8)	S(2)	S(2.4)	I(1.6)	S(4.4)	S(3)	(1.4)

.Tabla 1. Las abreviaturas se corresponden con.- a: *S. aureus*, e: *S. epidermidis*, s: *S. saprophyticus*, l: *S. lugdunensis*, NRS 402: *S. aureus* resistente a la meticilina, Sa ATCC25923: *S. aureus* sensible a la meticilina. Los valores entre paréntesis () se corresponden a las medidas de los diámetros de los halos de susceptibilidad expresados en cm. En ella, además se determina **R**: Resistente, **I**: Susceptibilidad Intermedia y **S**: Susceptible. NA 30: Ácido Nalidíxico 30 µg, AM 10: Ampicilina 10 µg, AMC 30: Amoxicilina-Ácido Clavulánico 30 µg, OX 1: Oxacilina 1 µg, ATM 30: Aztreonam 30 µg, GM 10: Gentamicina 10 µg, TMN 10: Tobramicina 10 µg, CMN 2: Clindamicina 2 µg, F/M 300: Nitrofurantoína 300 µg, FOS 200: Fosfomicina 200 µg, MUP 20: Mupirocina 20 µg y DAP 30: Daptomicina 30 µg.

.Tabla 2. Valores proporcionados por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para cada antimicrobiano usado gracias a los cuales se han obtenido las determinaciones de **R**, **I** o **S** de la tabla 1.

Antimicrobiano	Resistente	Intermedio	Susceptible
NA 30	≤ 1.3 cm	1.4-1.8 cm	≥ 1.9
AM 10	≤ 2.8 cm	-	≥ 2.9
AMC 30	≤ 1.9 cm	-	≥ 2
OX 1	≤ 1 cm	1.1-1.2 cm	≥ 1.3
ATM 30	≤ 1.5 cm	1.6-2.1 cm	≥ 2.2
GM 10	≤ 1.2 cm	1.3-1.4 cm	≥ 1.5
TMN 10	≤ 1.2 cm	1.3-1.4 cm	≥ 1.5
CMN 2	≤ 1.4 cm	1.5-2 cm	≥ 2.1
F/M 300	≤ 1.4 cm	1.5-1.6 cm	≥ 1.7
FOS 200	≤ 1.2 cm	1.3-1.5 cm	≥ 1.6
MUP 20	≤ 1.6 cm	-	≥ 1.7
DAP 30			

. Es necesario aportar además una información acerca de los controles empleados para determinar la calidad de los antimicrobianos disponibles en disco. De este modo se facilita otra tabla donde figura la información que ha de dar para los resultados de los mismos:

	Oxacilina	Penicilina	Clindamicina	Mupirocina	Gentamicina
NRS 402	R	R	R	S	S
Sa ATCC25923	R	R	S	S	ND

. Tabla 3.- **R**: Resistente, **S**: Susceptible y **ND**: No Determinado. Datos obtenidos de Carina Casero, Ana Estévez-Braun, Ángel G. Ravelo, Mirta Demo, Sebastián Méndez-Álvarez, Félix Machín. 2012.

. En primer lugar se debe mencionar que los resultados obtenidos con los aislados que sirven como control coinciden como puede comprobarse al comparar las tablas aportadas. Por ende, el estado de los antimicrobianos en disco es el adecuado.

. También hay que citar que finalmente se contabilizan para el recuento de resultados todos los antimicrobianos ya descritos salvo, la **Daptomicina 30 microgramos (DAP 30)** la cual, como el resto, estaba dispuesta en disco pero, lamentablemente, no se ha podido encontrar los valores estándar de los diámetros ya que realmente se describe únicamente como CMI.

. De todos los antimicrobianos con los que se ha procedido al estudio de susceptibilidad el **Aztreonam 30 µg (ATM 30)** es el único al que todos los aislados se muestran resistentes.

. Por otro lado, aquellos que presentan mayor número de casos de susceptibilidad son la **Gentamicina 1 µg (GM 10)** y la **Mupirocina 20 µg (MUP 20)** con todos sensibles a ellos menos 1.

. Si hacemos un recuento por familias en base a su estructura química se aprecia claramente que el grupo de las penicilinas (**AMC 30** y sobre todo, **AMP 10** y **OX 1**) son menos efectivas contra los aislados de *Staphylococcus*.

. Llevando a cabo una valoración cuantitativa total y porcentual tendríamos que:

. Del total de resultados obtenidos sin contar con los aislados control, es decir, 176, existen 86 resistentes, 7 de susceptibilidad intermedia y 83 susceptibles lo que se transforma en un 48.86 (49%) de casos de resistencia, 3.98% de sensibilidad intermedia y 47.16 (47%) de susceptibilidad.

. Si efectuamos un recuento en función de las especies de aislados podemos atestiguar que del total de ensayos con *S. aureus* (10 aislados x 11 antimicrobianos/aislado = 110 ensayos), 55 dieron como resistentes, 5 como intermedios y 50 como sensibles. Con la especie *S. epidermidis* obtuvimos 13 casos como resistentes, 2 intermedios y 7 susceptibles, con *S. saprophyticus* 11 resistentes y 11 sensibles y con los dos aislados representantes de *S. lugdunensis* 7 resistentes y 15 sensibles, siendo, para estas 3 últimas especies un total de 22.

4.Discusión.-

. En base a los resultados ya apuntados en el apartado anterior en donde las penicilinas **AM, AMC y OX** representarían la familia de antimicrobianos menos efectiva frente a los aislados del género *Staphylococcus* es posible pensar que, éstos, han desarrollado los mecanismos de defensa propios contra ellos. Es decir, que son capaces de proteger la enzima transpeptidasa para la síntesis de la pared bacteriana.

. En el caso del **ATM** podemos deducir que, ya que todos los aislados son resistentes a él, es, como se había especificado en la parte introductoria poco activo frente a grampositivos (*Staphylococcus*) ya que se une pobremente a los sitios PBP de las mismas.

. La **GM** y la **MUP** presentan la práctica totalidad de sus casos como sensibles excepto 1 para cada antimicrobiano ya que son capaces de inhibir la síntesis proteica.

5. Conclusiones.-

. Las penicilinas empleadas en este estudio han resultado muy poco efectivas frente a los aislados, al igual que el ATM que es inútil frente a todas. Mientras que, por su parte, la GM, F/M y FOS serían los candidatos principales para el tratamiento de patologías ocasionadas por estos aislados estafilocócicos como medicamentos de primera línea.

. MUP también representa una alternativa idónea debido a sus resultados en este trabajo. Es más, habitualmente es utilizado para provocar la descolonización microbiana, siendo, para tal cometido muy recomendable.

. Por último cabe destacar que para la elección de un determinado antibiótico hay que tener en consideración múltiples factores como posibles efectos secundarios generados al paciente, características particulares del antimicrobiano o su espectro antibacteriano. Este trabajo solamente intenta aportar más información sobre ello.

6. Agradecimientos.-

. En primera instancia quiero mostrar mi profundo agradecimiento a las personas que me han tutorizado a lo largo de la ejecución de este trabajo de investigación. A Sebastián A. Méndez Álvarez, que pese a todas las dificultades ha estado presto a otorgarme ayuda y a Félix M. Machín Concepción.

. También quería dejar constancia de mi agradecimiento a los diferentes responsables y técnicos de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria por el apoyo que me han brindado y las facilidades que me han aportado a la hora de trabajar.

7. Referencias.-

1).- Ardanuy, C., Cercenado, E., Morosini, M.I. y Torres, C. 2011. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en grampositivos. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).

2).- Casero, C., Estévez-Braun, A., Ravelo, A.G., Demo, M., Méndez-Álvarez, S. y Machín, F. 2012. Achyrofuran is an antibacterial agent capable of killing methicillin resistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in the nanomolar range. *Phytomedicine* 20 (2013) 133-138. 2012 Elsevier GmbH. www.elsevier.de/phymed.

3).- Del Río, J. 1996. Antiinfecciosos. FARMACOLOGÍA BÁSICA. Editorial Síntesis. 395:473. Madrid, España.

4).- Mendoza, P.N. 2008. Quimioterapia. FARMACOLOGÍA médica. Editorial Médica Panamericana. 568:670. Madrid, España.

- 5).- T., Madigan, M., M. Martinko, J. y Parker, J. 2004. Epidemiología. BROCK, Biología de los microorganismos. Décima edición. PEARSON EDUCACIÓN. 852:853. Madrid, España.
- 6).- Tortora, G.J., Funke, B.R. y Case, C.L. 2007. Fármacos antimicrobianos. INTRODUCCIÓN a la Microbiología. Novena edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.
- 7).- Willey, J.M., Sherwood, L.M y Woolverton, C.J. 2009. Quimioterapia antimicrobiana. MICROBIOLOGÍA de Prescott, Harley y Klein. Séptima edición. Mc GRAW-HILL-INTERAMERICANA. 852. Madrid, España.