

# Situació actual de la resistència bacteriana als antibiòtics en pediatria

Guillem Prats, Nieves Larrosa

Servei de Microbiologia. Hospital Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

## Introducció

El descobriment dels antibiòtics ha estat un pas fonamental per a la millora de la salut de la humanitat, però com ha dit Stuart B. Levy, aquests medicaments miraculosos estan destruint el miracle<sup>1</sup>. Des del mateix moment en què es va descobrir la penicil·lina es va veure que els microbis eren capaços d'esdevenir resistents<sup>2</sup>, però llavors no es podia preveure fins a quin punt aquest fet inevitable seria transcendent. L'ús massiu i el mal ús dels antibiòtics en medicina, veterinària i fitopatologia ha accelerat l'aparició de resistències fins a deixar-nos pràcticament desarmats enfront d'alguns microorganismes<sup>3</sup>.

En aquest treball es presenta la situació de les resistències dels bacteris que causen infeccions amb més freqüència al medi ambulatori en pediatria. Cal tenir en compte, però, que les taxes de resistència depenen de la població i el lloc on s'estudiïn, i que evolucionen amb el temps<sup>4</sup>.

En aquest treball la descripció de la freqüència de les resistències va seguida de la presentació dels mecanismes pels quals els bacteris es tornen resistents als antimicrobians.

## Resistències als bacteris causants d'infeccions ambulatories

A continuació s'assenyalen les opcions de tractament empíric d'algunes infeccions pediàtriques freqüents en la comunitat tenint en compte la taxa de resistències en el medi ambulatori; aquest document, però, no incorpora protocols, ni inclou dosis ni pautes; únicament pretén facilitar l'elecció dels tractaments empírics recomanats a les diferents guies<sup>5-10</sup> en funció de les resistències presents al nostre medi.

### Correspondència:

Guillem Prats

Servei de Microbiologia. Hospital Vall d'Hebron  
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona  
gprats@vhebron.net

Treball rebut: 10-04-07. Treball acceptat: 16-04-07.

## Infeccions estafilocòcciques

La majoria de les infeccions de la pell i parts toves estan causades per l'estafilococ daurat, juntament amb l'*Streptococcus pyogenes*. En efecte, *Staphylococcus aureus* causa fol·liculitis, àntrax, impetigen i infeccions de les ferides cutànies, que poden donar lloc a cel·lulitis i sèpsia<sup>a</sup>. A més, pot causar processos toxigènics com enteritis o la síndrome de la pell escaldada, o immunopatològics com el xoc tòxic<sup>5-7, 10</sup>.

Pocs anys després de la introducció de la penicil·lina, la gran majoria de les soques de *S. aureus* van esdevenir resistents per producció de penicil·linasa. Actualment al voltant del 95% de les soques són resistents a la penicil·lina i l'ampicil·lina per aquest mecanisme. Cal fer el tractament amb cloxacil·lina, amoxicil·lina-àcid clavulànic, o cefalosporines de primera generació, ja que la betalactamasa estafilocòccica no actua sobre les penicil·lines isoxazòliques (cloxacil·lina i d'altres) ni les cefalosporines, i és inhibida per acció de l'àcid clavulànic.

Alternativament, en cas d'al·lèrgia a betalactàmics, es pot administrar cotrimoxazole, un macròlid (claritromicina, azitromicina) o clindamicina, tenint en compte que la resistència se situa al voltant de l'1.5% per al cotrimoxazole i del 17% per als macròlids i la clindamicina.

L'existència de soques resistents a meticil·lina/cloxacil·lina (MRSA, SARM<sup>b</sup>), que es detecten amb freqüència variable al medi hospitalari, ha fet que en aquest context, en pacients amb infeccions greus o en unitats amb alta incidència d'infeccions per MRSA, no s'utilitzi la cloxacil·lina de manera empírica. Actualment se sap que la prevalença de MRSA als hospitals gira al voltant del 20%, però també s'ha detectat amb una freqüència significativa al carrer, en particular en gent gran o prèviament hospitalitzada o provinent de centres sociosanitaris. En les soques meticil·lina resistents, la resistència associada a altres antibiòtics és molt elevada (ciprofloxacina 90%, macròlids 60%, lincosamines 30%, gentamicina 15-20%, rifampicina 6%). Actualment, les soques de *S. aureus* són sensibles a la vancomicina, la teicoplanina, el linezolid<sup>11</sup> i la daptomicina<sup>12-13</sup>, per tant, les infeccions greus per MRSA cal tractar-les amb aquests antibiòtics tenint cura de la seva toxicitat.

<sup>a</sup> També pot causar infecció de dispositius intravasculars i protesis (infectant-hi l'endocarditis) quan hi són presents.

<sup>b</sup> En anglès, MRSA: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* o MARS: Methicillin aminoglycoside resistant *Staphylococcus aureus*. En català, SAMR: *Staphylococcus aureus* resistent a la meticil·lina.

Recentment s'han detectat al carrer soques de *S. aureus* resistents a la meticil·lina amb elevada virulència ja que posseeixen diversos factors de patogenicitat, entre ells, la leucocidina de Panton-Valentine<sup>c</sup>; distintivament, però, no porten resistència associada a tants antimicrobians com les soques d'origen hospitalari (MRSA comunitari, CA-MRSA)<sup>14</sup>. El tractament al carrer, per via oral, de les infeccions poc greus causades per MRSA s'ha d'orientar per l'antibiograma, i administrar cotrimoxazole, un macròlid o clindamicina si són actius. Les quinolones solen ser inactives enfront d'aquestes soques i la rifampicina mai no s'ha de donar sola, sinó associada a un altre antibiòtic actiu (idealment una quinolona, però cal tenir en compte les limitacions del seu ús en pediatria<sup>15</sup>).

### Infeccions per *Streptococcus pyogenes*

L'estreptococ beta-hemolític del grup A (*Streptococcus pyogenes*) causa la faringitis estreptocòccica que pot donar lloc a complicacions tardanes (febre reumàtica i glomerulonefritis) i infeccions cutànies com l'eri-sipela i l'impetigen, que també poden causar glomerulonefritis i que, en ocasions, és difícil diferenciar clínicament de les infeccions estafilocòcciques. Algunes infeccions del teixit cel·lular subcutani (cel·lulitis) poden envair la fàscia i produir quadres greus de fasciïtis necrosant<sup>5-7, 10</sup>.

*S. pyogenes* conserva la sensibilitat *in vitro* a tots els betalactàmics i a la resta d'antibiòtics actius, com rifampicina, fluoroquinolones (levofloxacina, moxifloxacina) vancomicina, linezolid i d'altres. El tractament, però, s'ha de fer amb penicil·lina G o amoxicil·lina<sup>d</sup>. Alternativament, s'ha d'utilitzar un macròlid o una lincosamina; encara que presenten una taxa de resistències variables segons les regions. Aquesta resistència sembla que està relacionada amb l'ús abusiu que s'ha fet els últims anys d'aquests antibiòtics<sup>16-17</sup>. Al nostre medi la resistència a l'eritromicina, i per extensió a la claritromicina i l'azitromicina, és del 20% (encara que conserva la sensibilitat als macròlids de 16 àtoms com la josamicina), i a la clindamicina és del 8%. En infeccions greus es recomana associar clindamicina a la penicil·lina, per l'efecte inhibidor dels mecanismes de virulència<sup>18</sup>.

### Tosferina

*Bordetella pertussis* és l'agent causal del catarro que es pot presentar en forma epidèmica. En alguns països ha disminuït l'aplicació sistemàtica de la vacuna, fet que condiciona un augment de la incidència de la malaltia. L'azitromicina o la claritromicina per via oral són els antibiòtics d'elecció, i el cotrimoxazole és una alternativa.

<sup>c</sup> També s'han trobat aquestes soques hipervirulentes entre *S. aureus* sensibles a meticil·lina.

<sup>d</sup> En ocasions no hi ha una resposta clínica ràpida al tractament amb penicil·lina que pot ser deguda a diferents raons. A més, s'han descrit fracassos en l'eradicació bacteriològica amb aquests fàrmacs.

### Infeccions per pneumococ

El pneumococ és un bacteri causant d'infeccions de gravetat moderada, com ara otitis, sinusitis o conjuntivitis, però també d'altres de greus, com pneumònia, bacterièmia o meningitis.

És naturalment sensible a betalactàmics, macròlids, lincosamines, cotrimoxazole, rifampicina i fluoroquinolones com la levofloxacina o la moxifloxacina. La penicil·lina és molt activa, de manera que el microorganisme és inhibit en concentracions de 0.06 µg/ml o inferiors. Des del 1967, en què es va descriure la primera soca amb sensibilitat disminuïda a la penicil·lina<sup>19</sup>, han aparegut –i s'han difós per tot el món– diferents soques, que es classifiquen com a moderadament resistents quan són inhibides per concentracions de penicil·lina d'entre 0.12-1 µg/ml<sup>20-21</sup>, o com a resistents quan es requereixen 2 µg/ml o més per inhibir-les<sup>22</sup>. Les soques resistents a la penicil·lina solen ser sensibles a cefalosporines de tercera generació, com la ceftriaxona i la cefotaxima (vegeu més endavant els mecanismes de resistència), encara que també es detecten soques resistents a aquestes cefalosporines. Globalment, en el nostre medi les resistències són moderades i se situen aproximadament al voltant del 30% a la penicil·lina, del 40% al cotrimoxazole, del 32% als macròlids i del 27% a les lincosamines. En les soques resistents a la penicil·lina la resistència associada a aquests antibiòtics és encara superior.

Pel que fa a les otitis, mastoïditis, sinusitis i altres infeccions no invasives, es recomana tractar-les empíricament amb amoxicil·lina oral, emprant dosis elevades (dobles a les habituals) fins a adaptar el tractament segons l'antibiograma. Les infeccions respiratòries pneumocòcciques, incloent-hi la pneumònia, poden tractar-se amb amoxicil·lina per via oral o parenteral, encara que es tracti de soques resistents, però cal administrar dosis elevades; si la resistència és d'alt nivell s'ha de donar una cefalosporina de tercera generació, com la ceftriaxona o la cefotaxima, amb la levofloxacina i la moxifloxacina com a alternativa.

Les infeccions pneumocòcciques del sistema nerviós central cal tractar-les empíricament amb dosis altes de cefotaxima o ceftriaxona iv, i continuar amb aquests medicaments en soques moderadament resistents o resistents a la penicil·lina ( $\geq 0.12$  µg/ml) o passant a penicil·lina G iv en cas de soques confirmades com a sensibles. En les àrees on la prevalença de soques resistents a les cefalosporines ( $\geq 2$  µg/ml) és elevada s'ha suggerit associar-hi vancomicina i/o rifampicina en el tractament empíric inicial<sup>7</sup>.

### Infeccions per *Haemophilus influenzae*

L'*Haemophilus influenzae* causa processos patològics semblants als del pneumococ (otitis, supraglotitis, pneumònia, meningitis)<sup>5-7, 10</sup>. És naturalment sensible a l'ampicil·lina (i a l'amoxicil·lina), a les cefalosporines de segona i tercera generació, al cotrimoxazole i a les fluoroquinolones. El 20% de les soques,

però, són resistents a l'ampicil·lina per producció de betalactamases, aquestes mantenen la sensibilitat a la l'amoxicil·lina-àcid clavulànic i a les cefalosporines de segona (cefuroxima) i tercera generació (cefotaxima, ceftriaxona)<sup>23</sup>. La resistència a l'amoxicil·lina per altres mecanismes és extraordinàriament variable segons les publicacions, però en la nostra experiència se situaria entorn del 5% de les soques. L'únic macròlid amb activitat *in vivo* enfront d'*H. influenzae* és l'azitromicina.

### Pneumònia atípica

La pneumònia atípica és una forma relativament freqüent de pneumònia en l'edat pediàtrica i en joves, causada per *Mycoplasma pneumoniae*. Presenta dissociació clínic-radiològica, és ben tolerada i respon al tractament precoç amb un macròlid com la claritromicina o l'azitromicina. Alternativament es pot administrar una quinolona (levofloxacina), tenint en compte les limitacions del seu ús en pediatria. Com que no se n'estudia regularment la sensibilitat, no es disposa de dades precises de resistència, però en tot cas són baixes.

### Infecció meningocòccica

La infecció meningocòccica s'ha de tractar a l'hospital, però s'ha recomanat, quan es veu el malalt i davant la sospita fonamentada, administrar una dosi de ceftriaxona im i traslladar-lo amb urgència a l'hospital. La utilització d'una cefalosporina de tercera generació com a tractament empíric de la infecció meningocòccica és deguda al fet que els darrers anys un important percentatge de soques de meningococ han mostrat una resistència moderada a la penicil·lina (CIM 0.12-0.25 µg/ml), mantenint la sensibilitat a les cefalosporines de tercera generació com la ceftriaxona i la cefotaxima<sup>24-25</sup>.

Quan el tractament es fa amb una cefalosporina de tercera generació s'aconsegueix l'eradicació del meningococ de la faringe, però si el tractament ha estat amb penicil·lina posteriorment cal eradicar el bacteri amb rifampicina, ceftriaxona o ciprofloxacina. Aquests mateixos medicaments també són útils per a la profilaxi dels contactes.

### Infecció gonocòccica

La gonocòccia en un nen és realment excepcional. La prevenció de l'oftàlmia neonatal es fa amb nitrat de plata, povidona iodada o eritromicina tòpiques.

En els adolescents es pot veure algun cas d'infecció gonocòccica de transmissió sexual. Cal recordar, per tant, que el gonococ és naturalment sensible a les penicil·lines, les cefalosporines de tercera generació, els macròlids, les fluoroquinolones i els aminoglicòsids, però un gran nombre de soques han esdevingut resistents a la penicil·lina i l'amoxicil·lina per producció de betalactamasa<sup>26-27</sup>. És per això que el tractament empíric s'ha de fer amb ceftriaxona o un

macròlid com l'azitromicina; la utilització d'aquesta última està particularment indicada si se sospita infecció associada amb clamídia. Les quinolones també són actives enfront del gonococ i les clamídies, però tenen limitacions per usar-les en infants.

### Infecció per *Helicobacter pylori*

Les infeccions simptomàtiques per *Helicobacter pylori* es tracten seguint pautes estandarditzades (claritromicina, metronidazole i omeprazol). No es fa l'estudi sistemàtic de la sensibilitat perquè amb freqüència el diagnòstic es fa per detecció d'antigen o prova de l'alè. Encara que al nostre medi la resistència a l'amoxicil·lina és pràcticament inexistente, les taxes de resistència al metronidazole (36%) i a la claritromicina (22%) són significatives<sup>28-30</sup>. L'alternativa és, doncs, la combinació de dos antibiòtics, com l'amoxicil·lina més metronidazole o l'amoxicil·lina amb claritromicina.

### Gastroenteritis

Les gastroenteritis són molt freqüents en l'edat pediàtrica. Al nostre medi les salmonel·les, el campilobàcter, el rotavirus i la giàrdia, en conjunt, causen més del 90% de les enteritis etiològicament diagnosticades.

Les salmonel·les són molt sensibles a gran nombre d'antibiòtics, però en clínica només són efectius l'amoxicil·lina, el cotrimoxazole, les cefalosporines de tercera generació (ceftriaxona, cefotaxima), les fluoroquinolones i el cloramfenicol, però els últims anys han aparegut resistències a diversos antimicrobians<sup>31</sup>.

Les resistències són del 30% per a l'amoxicil·lina, d'entre el 5% i el 10% per al cotrimoxazole, inferior al 0.5% per a les cefalosporines de tercera generació i les fluoroquinolones i d'entre el 10% i el 15% per al cloramfenicol. La resistència de les salmonel·les va generalment associada al serotip, per la qual cosa és bo conèixer els serotips prevalents en una regió per orientar el tractament empíric amb un dels antimicrobians esmentats. En general, les soques del serotip *Typhimurium* són més resistents que les del serotip *Enteritidis*.

Les infeccions intestinals no complicades causades per campilobàcter es tracten amb macròlids, com l'azitromicina que té una taxa de resistència al nostre medi molt baixa, al voltant del 2% en *Campylobacter jejuni*, l'espècie més prevalent, que s'aïlla en el 80% dels casos (el 30% de les soques de *C. coli* són resistents), mentre que més del 90% de les soques són resistents a les fluoroquinolones.

Clínicament és impossible diferenciar entre les infeccions causades per salmonel·la o campilobàcter, per això si la infecció no és greu és preferible controlar la hidratació i esperar els cultius, perquè no hi ha cap antibiòtic de primera línia actiu enfront dels dos bacteris; en tot cas, cal pensar en l'azitromicina o en l'amoxicil·lina-clavulànic.

Òbviament, la giàrdia requereix un altre tractament i el rotavirus no té tractament específic.

## Infeccions per *Escherichia coli*

Aquest microorganisme és el causant més freqüent de les infeccions urinàries (IU). En els nadons i en els infants, enfront d'una IU persistent o recidivant cal descartar un factor predisposant local de les vies urinàries.

Les taxes de resistència de *E. coli* als antimicrobians són variables. En la nostra experiència se situen entre el 50% i el 70% per a l'amoxicil·lina, el 9% per a l'amoxicil·lina-àcid clavulànic, el 38% per al cotrimoxazole, el 30% per a les fluoroquinolones i entre el 0.5% i l'1% per a la fosfomicina. Els antimicrobians de primera elecció per al tractament empíric de les infeccions urinàries són l'amoxicil·lina-clavulànic, la cefuroxima axetil o la cefixima<sup>5-7, 32</sup>.

## Infecció per *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* no causa infeccions si no és com a conseqüència d'algun factor predisposant en pacients colonitzats<sup>5-7, 10</sup>.

El tractament d'aquestes infeccions s'ha de fer a partir de l'antibiograma, perquè les resistències són molt variables i impredecibles; així passa amb altres microorganismes que excepcionalment es veuen al carrer, com *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia* i d'altres<sup>33</sup>.

## Mecanismes de resistència

Els antibiòtics, després de penetrar a l'interior dels bacteris, actuen mitjançant diferents mecanismes, essencialment: 1) inhibint la síntesi de la paret bacteriana; 2) produint lisi de la membrana cel·lular; 3) ocasionant el bloqueig de la síntesi proteica en el ribosoma o 4) o el bloqueig de la síntesi o recopilació dels àcids nucleics dels bacteris.

La resistència es pot produir per: 1) bloqueig de la permeabilitat, que impedeix la penetració de l'antibiòtic a l'interior de la cèl·lula bacteriana; 2) modificació de la diana, que són les diferents estructures sobre les quals actuen els antibiòtics, disminuint la seva afinitat per l'antibiòtic; 3) bloqueig enzimàtic de l'antibiòtic, a través de la seva hidròlisi o inactivació i 4) expulsió activa de l'antibiòtic des de l'interior del bacteri abans que pugui actuar sobre la seva diana<sup>34</sup>. Amb freqüència, la resistència és deguda a l'actuació simultània de dos o més d'aquests mecanismes, encara que generalment, un d'ells és el prominent.

L'aparició de les soques resistents és deguda a mutacions o recombinacions genètiques espontànies (vegeu més endavant). Els antibiòtics en general no indueixen la resistència, sinó que seleccionen les soques resistents eliminant les sensibles.

## Antimicrobians que actuen sobre la paret

Els bacteris per fora de la membrana cel·lular tenen la paret com un embolcall rigid protector. Els anti-

microbians que actuen sobre la paret ho fan bloquejant la síntesi del peptidoglicà, que és l'estructura essencial que forma aquest embolcall. Les cèl·lules animals no tenen paret, per la qual cosa aquests antibiòtics són, en general, poc tòxics per a l'home, en particular els betalactàmics.

## Betalactàmics: mecanismes d'acció i de resistència

Els betalactàmics constitueixen un ampli grup d'antibacterians que tenen en comú en l'estructura química un anell betalactàmic, generalment unit a un altre anell que varia segons els grups de la família. Entre els betalactàmics s'inclouen les penicil·lines: penicil·lina G, ampicil·lina, cloxacil·lina i piperacil·lina; les cefalosporines: cefalotina, cefuroxima, cefoxitina, cefotaxima, ceftazidima i cefepime; els monobactams: aztreonam i els carbapenems: imipenem, meropenem i ertapenem.

Actuen unint-se i inactivant uns enzims situats en la membrana citoplasmàtica, denominats PBP (en anglès, *penicillin binding proteins*; proteïnes fixadores de penicil·lina) que participen en la síntesi del peptidoglicà de la paret bacteriana; per tant, l'activitat antibacteriana dels betalactàmics és deguda a la capacitat de bloquejar la biosíntesi de la paret. Davant les alteracions funcionals provocades per la unió PBP-betalactàmic, el microorganisme posa en marxa un sistema d'autolisines, generalment reprimat, que dona lloc a la lisi cel·lular. Els betalactàmics són, per tant, antibiòtics bactericides.

L'any 1940, abans de la introducció de la penicil·lina G en clínica el 1943, els estafilococs havien adquirit un plasmidi que codifica una betalactamasa<sup>e</sup>, un enzim que hidrolitza l'anell betalactàmic inactivant la penicil·lina, i es van tornar, per tant, resistents a aquest medicament. La investigació de la indústria va conduir el 1960 a la síntesi de la meticil·lina i les penicil·lines isoxazòliliques (cloxacil·lina el 1962), que són resistents a les betalactamases estafilocòcciques.

El 1965 es va constatar que els estafilococs havien trobat una nova estratègia per tornar-se resistents a aquests nous antibiòtics que consisteix a incorporar el gen *mecA* que codifica una PBP exògena, la PBP 2a, amb funcions fisiològiques conservades i escassíssima afinitat per als betalactàmics<sup>f</sup>. Les soques amb aquesta PBP 2a (MRSA), són resistents a tots els betalactàmics.

El descobriment de l'ampicil·lina (1961) i de la carbenicil·lina (1967) seguit per la piperacil·lina va per-

<sup>e</sup> Els plasmidis són fragments de DNA independents i circulars (com «minicromosomes») que són transferits d'un bacteri a un altre mitjançant sistemes de transferència específics, tot i que en queda un còpia a la cèl·lula donadora. Porten informació genètica de tipus molt diversos i particularment gens de resistència als antimicrobians, l'origen dels quals és generalment desconegut, però que difonen entre la població bacteriana.

<sup>f</sup> Un altre mecanisme per adquirir gens exògens de resistència, com la PBP2a, té lloc mitjançant peces mòbils de DNA, com els transposons. Són més petits que els plasmidis, però també poden passar de bacteri a bacteri, encara que no romanen independents al citoplasma com aquells, sinó que s'integren al cromosoma bacterià.



metre ampliar l'espectre de la penicil·lina G per incloure-hi els bacteris gramnegatius, com *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* o *Haemophilus influenzae*, però també *Pseudomonas aeruginosa* (carbenicil·lina, piperacil·lina).

Aquests bacteris gramnegatius i d'altres, però, han adquirit plasmidis que porten gens que codifiquen betalactamases com TEM-1, TEM-2 i SHV-1, que hidrolitzen l'ampicil·lina i en menor proporció la piperacil·lina i les cefalosporines de primera generació.

D'altra banda, alguns bacteris com *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* o *P. aeruginosa* produeixen regularment una betalactamasa cromosòmica. La producció basal és baixa, raó per la qual romanen sensibles a la piperacil·lina i a les cefalosporines de tercera i quarta generació i a l'aztreonam (monobactam), però si la producció de la betalactamasa s'incrementa es tornen resistents a aquests antibiòtics<sup>35</sup>.

La indústria ha intentat resoldre aquests dos problemes de dues maneres: 1) dissenyant substàncies que inhibeixen aquests enzims o 2) dissenyant nous antibiòtics que resisteixen la seva acció.

#### *Inhibidors de les betalactamases*

Seguint la primera estratègia es va descobrir l'àcid clavulànic<sup>36</sup> i el tazobactam, que són dos agents betalactàmics que manquen d'acció antibacteriana, però que en presentar gran afinitat per les betalactamases plasmídiques, estafilocòcciques i dels bacils gramnegatius (TEM-1, TEM-2, SHV-1), s'uneixen a aquestes de forma irreversible inhibint-les. L'administració simultània d'aquests inhibidors amb betalactàmics com l'amoxicil·lina o la piperacil·lina restitueix l'acció d'aquests antibiòtics enfront dels bacteris que produeixen aquests enzims, com l'estafilococ, el gonococ, l'*H. influenzae*, l'*E. coli*, les salmonel·les, shigel·les i d'altres<sup>37-38</sup>. Les més utilitzades en clínica són les combinacions amoxicil·lina-àcid clavulànic, que es poden administrar per via oral i parenteral, i piperacil·lina-tazobactam (parenteral).

#### *Betalactàmics: incrementat l'espectre d'acció*

L'altra línia de recerca de nous antibiòtics resistents a les betalactamases va conduir al descobriment de les cefalosporines i els carbapenems.

### **Cefalosporines**

Tradicionalment, les cefalosporines han estat agrupades en generacions basant-se en l'espectre d'activitat enfront de bacteris gramnegatius: cefalosporines de primera generació: cefalotina, cefazolina; cefalosporines de segona generació: cefuroxima, cefoxitina (cefamicina); cefalosporines de tercera generació: cefotaxima, ceftriaxona i ceftazidima.

Aquestes cefalosporines són resistents a les betalactamases plasmídiques assenyalades abans (TEM1, TEM2, SHV1), per la qual cosa es poden administrar per al tractament d'infeccions per bacteris que les produeixen.

Recentment, en diferents espècies d'enterobacteris han aparegut betalactamases originades a partir de les plasmídiques (TEM, SHV i d'altres com CTX-M) capaces d'hidrolitzar les cefalosporines de tercera i quarta generació. Aquestes betalactamases es denominen d'espectre estès (BLEE; en anglès, *expanded spectrum beta lactamases*: ESBL).

### **Carbapenems: imipenem, meropenem i ertapenem**

L'imipenem, introduït a l'inici dels anys vuitanta, i poc després el meropenem, són els antimicrobians que presenten l'espectre d'activitat més gran conegut<sup>9</sup>, ja que abraça cocs grampositius com estafilococs (incloent-hi les soques productores de betalactamasa), estreptococs (incloent-hi el pneumococ), enterococs, neissèries (meningococ i gonococ), enterobacteris i pseudomones (tant productores de betalactamases plasmídiques com TEM1 i 2 SHV1, BLEE i cromosòmiques) i bacteris anaerobis, ja que presenta una gran resistència a totes les betalactamases tant plasmídiques com cromosòmiques.

Ja s'ha assenyalat que alguns bacteris com *E. cloacae*, *C. freundii*, *P. aeruginosa* i d'altres produeixen una betalactamasa cromosòmica constitutiva a baix nivell que no inactiva els antibiòtics betalactàmics, però una mutació en el regulador d'aquest gen pot donar lloc a una hiperproducció de l'enzim suficient per inactivar tots els betalactàmics excepte els carbapenems (imipenem, meropenem). Cal assenyalar, però, que quan se suma la hiperproducció de la betalactamasa cromosòmica amb una disminució de la permeabilitat es pot produir resistència als carbapenems.

Recentment s'han detectat carbapenemases, és a dir, enzims que hidrolitzen els carbapenems. Les més importants són les metal·lobetalactamases (VIM, IMP i d'altres), anomenades així perquè el seu nucli actiu posseeix una molècula de Zn<sup>39</sup>.

Per tot això es pot concloure que, considerat globalment, el mecanisme de resistència més important enfront dels antibiòtics betalactàmics és la producció d'enzims (betalactamases) que els hidrolitzen. Aquest mecanisme és fonamental en els estafilococs, els gonococs i els bacils gramnegatius.

Altres mecanismes també poden ser la causa de resistència en bacteris de gran importància mèdica com l'estafilococ, el pneumococ i d'altres estreptococs, el gonococ, i el meningococ.

La modificació de les PBP —és a dir, de la diana d'aquests antibiòtics— conservant la seva funció i disminuint l'afinitat per al betalactàmic és el mecanisme fonamental en la resistència del pneumococ, el meningococ i el gonococ als betalactàmics; encara que en el gonococ s'hi suma la producció de betalactamasa, un mecanisme que, fins a l'actualitat, no s'ha trobat de forma significativa en els dos primers.

<sup>9</sup> Només és comparable l'espectre d'acció de la piperacil·lina-tazobactam i el d'alguna fluoroquinolona, com la moxifloxacina.

La modificació de les PBP es pot fer: 1) per incorporació d'una PBP suplementària exògena mitjançant un vector (transposó o un altre), com s'ha assenyalat abans per *S. aureus* (PBP2a al MRSA); 2) per mutació puntual d'una o més PBP, com succeeix en l'*H. influenzae* o la *N. gonorrhoeae*; però és més freqüent, 3) la integració per transformació<sup>h</sup> de DNA exogen que codifica un fragment de PBP, com succeeix en el pneumococ, el gonococ i el meningococ. Per exemple, el pneumococ té cinc PBP d'alt pes molecular; diferents modificacions en les PBP 2x i 2b poden donar resistència a la penicil·lina de baix nivell, que esdevé d'alt nivell quan, a més, es modifica la PBP1a. Les modificacions en la 2x i 1a poden conferir resistència a les cefalosporines de tercera generació<sup>40</sup>. Aquests mecanismes solen donar lloc a resistència de baix nivell en relació amb els mecanismes enzimàtics.

Altres mecanismes com el bloqueig de la penetració o l'expulsió activa dels antibiòtics betalactàmics és menys freqüent, encara que es dona per alguns betalactàmics com la cefoxitina i es pot presentar associada a altres mecanismes, en particular a la producció de betalactamases<sup>6, 41</sup>.

## Glucopèptids: mecanisme d'acció i de resistència

Els principals representants d'aquesta família són la vancomicina i la teicoplanina, que bloquegen la síntesi de la paret bacteriana<sup>42</sup>.

La paret bacteriana està formada per fibres de peptidoglicà (són filaments polisacàrids) que com els vímetes d'un cistell protegeixen l'ampolla de vidre que seria la membrana cel·lular. Els vímetes estan units entre si per petits pèptids de 4 o 5 aminoàcids (tetra o pentapèptids) que fan que tota l'estructura fibril·lar quedi travada i no es desestructuri. Aquests antibiòtics actuen unint-se als aminoàcids terminals D-alanil-D-alanina del pentapèptid precursor, naixent, de la paret bacteriana i impedit l'activitat de les PBP que s'uneixen a aquesta zona terminal del pentapèptid per efectuar la seva funció enzimàtica d'unió dels pentapèptids amb les fibres de peptidoglicà i entre si i, per tant, bloquegen la síntesi de la paret.

Els glucopèptids són antibiòtics bactericides de mida gran que no poden penetrar a través de les porines de la membrana dels bacteris gramnegatius, i per això la seva activitat queda reduïda a bacteris grampositius: estafilococs, estreptococs (incloent-hi pneumococ), enterococs i clostridis.

La resistència es produeix per diferents mecanismes, però el més important és l'adquisició d'un complex operó (se n'han descrit sis, dels quals *van A* i *van B* són els més importants) amb més de 8 gens cada

operó que, finalment, modifiquen la terminació natural D-alanil-D-alanina del pentapèptid precursor per a transformar-la en D-alanil-D-lactat (*vanA*, *vanB*, *vanC*) o D-alanil-D-serina (*vanC*, *vanE*), que són fisiològicament funcionals, però han perdut la seva afinitat per als glucopèptids<sup>43-46</sup>.

## Fosfomicina

És un antibiòtic natural d'acció bactericida que actua a nivell de la paret bacteriana bloquejant les primeres etapes de la síntesi del peptidoglicà. Presenta un espectre d'activitat ampli, que abraça tant bacteris grampositius com estafilococs sensibles i resistent a meticil·lina i gramnegatius, incloent-hi enterobacteris i pseudomones.

Es presenta en forma de sal càlcica (via iv) i sal disòdica, i fosfomicina trometamol (via oral), aquesta última amb presentació de dosificació única. S'utilitza per al tractament de la infecció urinària no complicada, encara que no és l'antibiòtic d'elecció per la infecció en pediatria.

La resistència és baixa i pot ser deguda al bloqueig de la permeabilitat o a la inactivació enzimàtica de l'antibiòtic<sup>47</sup>. Les soques amb BLEE solen ser sensibles a aquest antibiòtic.

## Antimicrobians que actuen sobre la membrana citoplasmàtica

Entre els antimicrobians que actuen desorganitzant l'estructura de la membrana citoplasmàtica hi ha antibacterians i antifúngics. Entre els primers cal assenyalar les polimixines, que actuen unint-se als radicals fosfat dels fosfolípids de la membrana cel·lular, de manera que alteren la barrera osmòtica selectiva, incrementen la permeabilitat i produeixen lisi cel·lular.

El seu espectre d'acció es limita als bacteris gramnegatius. La colistina n'és el representant principal, però té escassa utilitat clínica. Recentment s'està utilitzant per via local en la fibrosi quística<sup>48</sup> i altres infeccions greus causades per bacteris multiresistents. La resistència adquirida a la colistina és absolutament excepcional i sol dependre d'un bloqueig de la seva penetració.

## Antimicrobians que actuen sobre els ribosomes: inhibició de la síntesi proteica

Actuen en els ribosomes els macròlids i les lincosamines, els aminoglicòsids, el cloramfenicol i les tetraciclins<sup>i</sup>; en tot cas, el resultat final és el bloqueig de la síntesi proteica.

<sup>h</sup> La transformació és la penetració d'un fragment de DNA lliure –procedent d'un bacteri mort– a l'interior del bacteri receptor. Aquest fragment s'intercanvia en el cromosoma bacterià pel seu homòleg, que és eliminat. En aquest cas es tracta de fragments de gens que codifiquen PBP de baixa afinitat per als betalactàmics. Pot ser eficaç i suficient l'intercanvi d'un petit fragment del gen.

<sup>i</sup> Les tetraciclins no s'utilitzen en pediatria perquè tenyeixen les dents i el cloramfenicol tampoc pels escassos però greus efectes tòxics (aplàsia medul·lar).

## Macròlids i lincosamines

L'estructura química dels macròlids correspon a un anell lactònic (macrolactona) unit a dos sucres.

L'antibiòtic més característic d'aquest grup és l'eritromicina. El seu espectre d'acció és semblant al de la penicil·lina G, i constitueix una alternativa a les indicacions d'aquella. L'eritromicina, però, estén l'espectre de la penicil·lina al campilobàcter, l'helicobàcter, la legionel·la, els micoplasmes i les clamídies, enfront dels quals és medicament de primera elecció. També s'ha utilitzat com a alternativa en la sífilis i la rickettsiosi.

Dos macròlids de recent introducció –la claritromicina i l'azitromicina– posseeixen el mateix espectre d'activitat que l'eritromicina, però amb farmacocinètica més favorable.

La telitromicina és un cetòlid, derivat de l'eritromicina, que té un espectre d'activitat que inclou alguns bacteris amb resistència adquirida a l'eritromicina<sup>49-50</sup>.

Els macròlids actuen unint-se a la regió del ribosoma on es col·loca el RNA de transferència (tRNA) impedit la mobilització del peptidil tRNA i produint el bloqueig de la síntesi proteica<sup>51</sup>.

Les lincosamines (lincomicina i clindamicina) posseeixen una estructura química diferent als macròlids. La clindamicina té un espectre d'acció semblant als macròlids i, a més, és molt activa enfront de bacteris anaerobis. La principal indicació de les lincosamines és el tractament de les infeccions en què estan involucrats aquest tipus de bacteris.

Els mecanismes de resistència més importants són la modificació de la diana que té lloc per l'adquisició de plasmidis amb gens que codifiquen enzims que metilen el ribosoma, fent impossible la unió dels macròlids i les lincosamines al ribosoma metilat, però funcionalment actiu. Un altre mecanisme és l'expulsió activa de l'antibiòtic, que afecta els macròlids però no les lincosamines. Hi ha altres mecanismes involucrats amb menor freqüència<sup>52-53</sup>.

Els macròlids i les lincosamines tenen pocs efectes secundaris, tot i que aquestes últimes s'han associat amb la colitis pseudomembranosa<sup>54</sup>; aquesta, però, probablement està més relacionada amb la dosi i la susceptibilitat del malalt que amb l'antibiòtic.

## Aminoglicòsids

Els aminoglicòsids són actius enfront d'estafilococs, gonococs, bacils gramnegatius (incloent-hi enterobacteris i pseudomones) i *Mycobacterium tuberculosis* (estreptomina). S'administren per via parenteral.

Els més utilitzats a la clínica són la gentamicina, la tobramicina i l'amikacina, encara que tenen poques indicacions en el medi ambulatori. Actuen inhibint la síntesi proteica per unió irreversible a la subunitat

30S del ribosoma bacterià (en *E. coli* en el locus A de la subunitat 16S rRNA), i donen lloc a proteïnes anòmales o en bloquegen la síntesi.

La resistència es produeix per qualsevol dels quatre mecanismes assenyalats més amunt: bloqueig de la permeabilitat, modificació de la diana, inactivació enzimàtica de l'antibiòtic i expulsió activa, encara que en els aminoglicòsids el més important és l'enzimàtic. S'han descrit tres enzims vehiculats per plasmidis: fosfotransferases, acetiltransferases i adeniltransferases, que en fosforilar, acetilar o adenilar, respectivament, l'antibiòtic, l'inactiven<sup>55-60</sup>.

## Antimicrobians que actuen a nivell de DNA

Els antimicrobians poden bloquejar la síntesi dels àcids nucleics de tres maneres: 1) interferint en la replicació del DNA, 2) impedit la transcripció, i 3) inhibint la síntesi de purines i pirimidines components dels àcids nucleics.

S'inclouen en aquest grup les quinolones, les rifamicines, les sulfamides i el trimetoprim.

### Quinolones

L'àcid nalidíxic va ser detectat com un subproducte dels processos de síntesi de la cloroquina l'any 1962. Aquesta troballa va ser el tret de partida d'una llarga carrera de biosíntesi de quinolones i naphitridines que ha permès disposar d'un gran nombre de derivats; són particularment interessants les que posseeixen un àtom de fluor (fluoroquinolones), algunes de les quals es troben entre els antimicrobians de més ampli espectre conegut<sup>61</sup>.

Actuen interferint en la replicació del DNA en bloquejar les topoisomerases (DNA-girasa i topoisomerasa IV). Les topoisomerases són enzims complexos que faciliten el desenrotllament de la doble hèlix de DNA, necessari per permetre'n la replicació o la transcripció i, per tant, essencial per a la supervivència del bacteri.

L'àcid nalidíxic, així com el pipemídric i l'oxolínic, només són actius sobre bacils gramnegatius, amb un valor clínic limitat al tractament de la infecció urinària, per assolir només nivells terapèutics a l'orina.

Les fluoroquinolones incorporen un àtom de fluor i posseeixen un ampli espectre d'activitat enfront de bacteris gramnegatius. La norfloxacin, la ciprofloxacina, l'ofloxacin i la levofloxacin són actives enfront d'enterobacteris, incloent-hi els enteropatógens (salmonel·la shigel·la i yersínia), així com pseudomones, neissèries (meningococ i gonococ), hemòfils, legionel·les, vibrions, campilobàcters i clamídies. La levofloxacin i la moxifloxacin incrementen el seu espectre, que abraça cocs grampositius i bacteris anaerobis (moxifloxacin) i mantenen la seva activitat enfront de bacteris gramnegatius.

El seu ús s'ha contraindicat en infants basant-se en dades experimentals relatives a la producció de lesions als cartillags de creixement, tot i que avui aquest punt està en revisió.

Les quinolones han perdut en gran part la seva activitat per l'aparició de resistències com a conseqüència del seu ús indiscriminat en l'engreix d'animals d'abast.

Els mecanismes de resistència són diversos<sup>62-63</sup>, i entre ells hi ha la disminució de la permeabilitat i l'expulsió activa de l'antibiòtic<sup>64</sup>, però destaquen sobretot les mutacions en els gens *gyrA* i *parC* que codifiquen les topoisomerases –dianes d'aquests quimioteràpics–, que fan que les topoisomerases mutades mantinguin la seva funcionalitat, però perdin afinitat per les quinolones.

En gramnegatius, una primera mutació en *gyrA* produeix resistència a les quinolones, mantenint la sensibilitat *in vitro* a les fluoroquinolones, i cal la segona mutació en *parC* perquè aparegui resistència a les fluoroquinolones. En grampositius, generalment passa a l'inrevés. Recentment s'ha descrit un mecanisme codificat en plasmidis<sup>65</sup>, i per tant transmissible, tot i que la resistència que confereix és de baix nivell.

En els adults les indicacions són molt àmplies, i inclouen les infeccions respiratòries i urinàries, la prostatitis, les malalties de transmissió sexual, l'enteritis per salmonel·la i shigel·la, l'artritis, l'osteomielitis i d'altres; però les resistències que es troben en clínica són molt elevades.

## Rifamicines

Les rifamicines foren descobertes el 1957. La rifampicina va ser introduïda en clínica el 1968. És un antibiòtic bactericida, actiu enfront d'estafilococs, neissèries i micobacteris. Actua inhibint la subunitat  $\beta$  de la RNA polimerasa dels bacteris, per la qual cosa bloquen la transcripció del DNA a RNA<sup>66</sup>.

Les indicacions més importants són el tractament de la tuberculosi i la profilaxi de la infecció meningocòccica. També s'utilitza en algunes situacions particulars de les infeccions estafilocòcciques. S'administra per via oral. El mecanisme d'adquisició de resistències té lloc per mutacions del gen que codifica la subunitat  $\beta$  de la RNA polimerasa (*rpoB*)<sup>67</sup>; aquestes mutacions es donen amb freqüència molt elevada, de manera que, per evitar-les, cal administrar la rifampicina associada a un altre antibiòtic, encara que per a la profilaxi de la infecció meningocòccica, que és de curta durada, s'administra sola<sup>68</sup>.

## Trimetoprim

És un agent quimioteràpic (diaminopirimidina), introduït en clínica a l'inici dels setanta, que actua blocant el pas de l'àcid dihidrofòlic a tetrahidrofòlic, unint-se a la dihidrofolatoreductasa (DHFR) que

catalitza aquest pas i inhibint-la, i blocant aquesta ruta metabòlica que finalment aboca a la síntesi de les bases púriques i pirimidíniques, precursors dels àcids nucleics.

Presenta un espectre d'acció molt ampli que inclou cocs grampositius i bacils gramnegatius i protozous. Té una excel·lent activitat antiestafilocòccica, i també és actiu enfront del pneumococ, l'estreptococ del grup A i l'enterococ, així com dels enterobacteris: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, salmonel·les i shigel·les. No és actiu enfront de les pseudomones, i sí enfront de les nocàrdies i de *Pneumocystis (carinii) jirovecii*.

Les sulfamides actuen en el pas del PABA a àcid dihidrofòlic, pas previ d'aquesta mateixa ruta biosintètica de les purines i les pirimidines. És per això que en clínica s'utilitza el cotrimoxazole –que és una combinació del trimetoprim amb una sulfamida, el sulfametoxazol, en proporció 1/20–, per obtenir un notable efecte sinèrgic<sup>69-70</sup>.

Encara que la seva indicació inicial va ser el tractament de les infeccions urinàries i pararespiratòries, i les enteritis per salmonel·les i shigel·les, actualment se n'ha limitat l'ús per l'aparició de resistències. Es continua utilitzant per tractar la nocardiosi i com a antiprotozoari en la profilaxi i el tractament de les infeccions per *Pneumocystis jirovecii*<sup>71</sup>.

Les resistències responen a diferents mecanismes, com ara la disminució de la permeabilitat per al medicament o les modificacions per mutació o recombinació del gen de la DHFR, que donen lloc a una DHFR modificada que és funcionalment activa, però amb baixa afinitat per al trimetoprim. La causa més freqüent és l'adquisició de plasmidis amb una DHFR funcionalment activa, però amb molt baixa afinitat per al trimetoprim<sup>72-73</sup>.

## Agraïment

A la Dra. M<sup>a</sup> Concepción Figueras i als Drs. Fernando Moraga Llop i Pere Solé, per la seva lectura crítica de l'article i els seus valuosos suggeriments.

## Bibliografia

- 1 Stuart B. Levy. The Antibiotic Paradox. Nova York: Plenum Publishing Co, 1992.
- 2 Alekshun MN, Levy SB. Regulation of chromosomally mediated multiple antibiotic resistance: the mar regulon. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2067-2075.
- 3 Interagency Task Force on Antibiotic resistance. A public health plan to combat antimicrobial resistance. <http://www.cdc.gov/drugresistance>.



- 4 EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System). EARSS manual 2001. <http://www.earss.rivm.nl>.
- 5 Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. Textbook of pediatric infectious diseases (5a edició). Philadelphia: Saunders, 2004.
- 6 Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases (6a edició). Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
- 7 Mensa J, Gatell JM, Azanza JR, Domínguez-Gil A, García JE, Jiménez de Anta MT, Prats G. Guia de Terapèutica Antimicrobiana. Barcelona: Masson SA, 2006.
- 8 Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy (36a edició). Hyde Park VT: Antimicrobial Therapy Inc, 2006.
- 9 Cunha BA. Antibiotics essentials. Michigan: Physicians' Press, 2005.
- 10 Prats G. Microbiologia clínica. Madrid: Editorial Panamericana, 2005.
- 11 Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000; 59: 815-827.
- 12 Tally FP, Zeckel M, Wasilewski MM, et al. Daptomycin: A novel agent for gram-positive infections. *Exp Opin Investig Drugs* 1999; 8: 1223-1238.
- 13 Tally FP, De Bruin MF. Development of daptomycin for gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 523-526.
- 14 Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Corno-Sabetti J, Jernigan JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352: 1436-1444.
- 15 Velissariou IM. The use of fluoroquinolones in children: recent advances. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4(5): 853-860.
- 16 Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García-de-Lomas J, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3334-3340.
- 17 Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, Felmingham D. Molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from the PROTEKT 1999-2000 study. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 Suppl S1: 39-47.
- 18 Corretger JM, Cruz-Hernández M, González-Hachero J, Moraga FA. Infectología Pediátrica. Bases diagnósticas y tratamiento. Barcelona: Espaxs SA, 2006.
- 19 Hansmann D, Bullen MM. A resistant *pneumococci*. *Lancet* 1967; 2: 264-265.
- 20 Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browe RM, Stevenson CM, Vermaak ZA, Freiman I et al. Emergence of multiply resistant *pneumococci*. *N Engl J Med* 1978; 299: 735-40.
- 21 Barcus VA, Ghanekar K, Yeo M, Coffey TJ, Dowson CG. Genetics of high level penicillin resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *FEMS Microbiol Lett* 1995; 126: 299-303.
- 22 Johnson DM, Stilwell MG, Fritsche TR, Jones RN. Emergence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: report from the SENTRY Antimicrobial surveillance program (1999-2003) *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 54: 311-314.
- 23 Fluit AC, Florijn A, Verhoef J, Milatovic D. Susceptibility of European  $\beta$ -lactamase-positive and -negative *Haemophilus influenzae* isolates from the periods 1997/1998 and 2002/2003. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 133-138.
- 24 Prats G. Guia per a la prevenció i el control de la malaltia meningocòccica. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1994.
- 25 Vázquez JA, Enríquez R, Abad R, Alcalá B, Salcedo C, Arreaza L. Antibiotic resistant meningococci in Europe: any need to act? *FEMS Microbiol Rev* 2007; 31: 64-70.
- 26 Arreaza L, Salcedo C, Alcalá B, Berrón S, Martín E, Vázquez JA. Antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Spain: trends over the last two decades. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 153-156.
- 27 Tapsall JW. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis* 2005; 41 suppl 4: S263-268.
- 28 Monés J, Gisbert JP, Borda F, Domínguez-Muñoz E y Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Indicaciones, métodos diagnósticos y tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 348-374.
- 29 Glupczynski Y, Mégraud F, López-Brea A, Andersen L. European multicentre survey of *in vitro* antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 820-823.
- 30 Diaz-Regañón J, Alarcon T, Domingo D, López Brea M. Sensibilidad de 36 aislamientos de *Helicobacter pylori* a cuatro antibióticos de primera línea y características de virulencia. *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19: 34-38.
- 31 Prats G, Mirelis B, Llobet T, Muñoz C, Miró E, Navarro F. Antibiotic resistance trends in enteropathogenic bacteria isolated in 1985-1987 and 1995-1998 in Barcelona. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1140-1145.
- 32 Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 417-422.
- 33 Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2002; 20: 304-312.
- 34 Lee A, Mao W, Warrem MS, Mistry A, Hoshino K, Okumura R, Ishida H, Lomovskaya O. Interplay between efflux pumps may provide either additive or multiplicative effects on drug resistance. *J Bacteriol* 2000; 182: 3142-3150.
- 35 Livermore, DM.  $\beta$ -Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microb Rev* 1995; 8: 557-584.
- 36 Neu HC, Fu KP. Clavulanic acid, a novel inhibitor of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother* 1978; 14: 650-655.

- 37 Bush K. Beta-lactamase inhibitors from laboratory to clinic. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1: 109-123.
- 38 Knox JR. Extended-spectrum and inhibitor resistant TEM-type beta-lactamases: mutations, specificity, and three-dimensional structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2593-2601.
- 39 Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 223-232.
- 40 Coffey TJ, Daniels M, McDougal IK, Dowson GC, Tenover FC, Spratt BG. Genetic analysis of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with high-level resistance to expanded-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1306-1313.
- 41 Navarro Risueño F, Miro Cardona E, Mirelis Otero B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 225-234.
- 42 Watanakunakom C. Mode of action and in-vitro activity of vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14(suppl D): 7-18.
- 43 Torres C. Lectura interpretada del antibiograma de cocos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 354-364.
- 44 CDC. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 565-567.
- 45 Arthur M, Quintiliani R, Jr. Regulation of VanA-and VanB-type glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 375-381.
- 46 Gold, HS. Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observations. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 210-219.
- 47 O'Hara K. Two different types of fosfomicin resistance in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *FEMS Microbiol Lett* 1993; 114: 9-16.
- 48 Beringer P. The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 434-440.
- 49 Bryskier, A. Ketolides-telithromycin, an example of a new class of antibacterial agents. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 661-669.
- 50 Douthwaite S. Structure-activity relationships of ketolides vs. macrolides. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 11-17.
- 51 Allen N. Effects of macrolide antibiotics on ribosome function. A: Schonfeld W, Kirst HA, eds. *Macrolide Antibiotics*. Boston: Birkhauser Verlag, 2002; 261-280.
- 52 Sutcliffe J, Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides, lincosamides, and ketolides. A: Schonfeld W, Kirst HA, eds. *Macrolide Antibiotics*. Boston: Birkhauser Verlag, 2002, 281-317.
- 53 Weisblum, B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 577-585.
- 54 Bartlett JG. *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4: 477-483.
- 55 Wright GD, Berghuis AM, Mobashery S. Aminoglycoside antibiotics. Structures, functions, and resistance. In: Rosen BP, Mobashery S, eds. *Resolving the Antibiotic Paradox: Progress in Understanding Drug Resistance and Development of New Antibiotics*. Nova York: Plenum, 1998, 27-69.
- 56 Mingeot-Leclercq, MP, Glupczynski Y, and Tulkens PM. Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 727-737.
- 57 Walter F, Vicens Q, Westhof E. Aminoglycoside-RNA interactions. *Curr Opin Chem Biol* 1999; 3: 694-704.
- 58 Shaw KJ, Rather PN, Hare RS. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev* 1993; 57: 138-163.
- 59 Azucena E, Mobashery S. Aminoglycoside modifying enzymes: mechanisms of catalytic processes and inhibition. *Drug Resist Update* 2001; 4: 106-117.
- 60 Kotra LP, Haddad J, Mobashery S. Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3249-3256.
- 61 Domagala JM, Hagen SE. Structure-activity relationships of the quinolone antibacterials in the new millennium: Some things change and some do not. A: Hooper DC, Rubinstein E, eds. *Quinolone Antimicrobial Agents* (3a edició). Washington, DC: ASM Press, 2003; 3-18.
- 62 Hooper DC. Mechanisms of quinolone resistance. A: Hooper DC, Rubinstein E, eds. *Quinolone Antimicrobial Agents* (3a edició). Washington, DC: ASM Press, 2003; 41-67.
- 63 Hooper, DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 337-341.
- 64 Poole K. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2233-2241.
- 65 Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 5638-5642.
- 66 Campbell EA, Korzhova N, Mustaev A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell* 2001; 104: 901-912.
- 67 Williams D, Waguespack C, Eisenach K, et al. Characterization of rifampin resistance in pathogenic mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2380-2386.
- 68 Weidmer CE, Dunkel TB, Pettyjohn FS, et al. Effectiveness of rifampin in eradicating the meningococcal carrier state in a relatively closed population: Emergence of resistant strains. *J Infect Dis* 1971; 124: 172-178.
- 69 Bushby SRM, Hitchings GH. Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. *Br J Pharmacol Chemother* 1968; 33: 72-90.
- 70 Brown GH. The biosynthesis of pteridines. *Adv Enzymol* 1971; 35: 35-77.
- 71 Bushby SRM. Trimethoprim-sulfamethoxazole: In vitro microbiologic aspects. *J Infect Dis* 1973; 128: S442-S462.
- 72 Then RL. Mechanisms of resistance to trimethoprim, the sulfonamides and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 261-269.
- 73 Huovinen, P. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1608-1614.