



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada: Infección nosocomial. Fundamentos y actuación clínica

Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores ☆

María Carmen Fariñas^{a,b,*} y Luis Martínez-Martínez^{c,d}

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV, Santander, España

^b Departamento de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV, Santander, España

^d Departamento de Microbiología Molecular, Universidad de Cantabria, Santander, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de marzo de 2013

Aceptado el 21 de marzo de 2013

On-line el 17 de mayo de 2013

Palabras clave:

Enterobacterias

Bacilos gramnegativos no fermentadores

Multirresistencia

R E S U M E N

Las bacterias gramnegativas multirresistentes son un grave problema de salud en todo el mundo. Ello se relaciona con la gravedad de las infecciones que pueden causar, las dificultades para establecer un tratamiento empírico (e incluso dirigido) correcto, la facilidad para la dispersión de la multirresistencia y la ausencia de nuevos antimicrobianos activos frente a estos patógenos. La antibioterapia debe, por tanto, basarse en el antibiograma, pudiendo requerir la combinación de antibióticos. La producción de beta-lactamasas de espectro extendido es el mayor problema actual de resistencia entre las enterobacterias, que causan infecciones nosocomiales, pero que también se están aislando en pacientes no ingresados. En nuestro entorno son menos relevantes, por el momento, las enterobacterias productoras de AmpC plasmídica o de la mayoría de las carbapenemasas. Todas estas variantes suelen presentar notables tasas de resistencia a aminoglucósidos y quinolonas, debido a que los plásmidos que codifican las beta-lactamasas también contienen genes de resistencia adicionales, o a que se seleccionan mutaciones cromosómicas adicionales. De entre los bacilos gramnegativos no fermentadores multirresistentes debe destacarse *Pseudomonas aeruginosa*, con elevada resistencia intrínseca y facilidad para adquirir resistencias adicionales, *Acinetobacter baumannii*, con crecientes tasas de resistencia a los antimicrobianos, y en menor medida *Stenotrophomonas maltophilia*.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Multiresistant Gram-negative bacterial infections: Enterobacteria, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and other non-fermenting Gram-negative bacilli

A B S T R A C T

Multiresistant Gram-negative bacteria represent a major health problem worldwide. This is related to the severity of the infections they cause, the difficulties for empiric (even directed) treatment, the ease of multiresistance spread, and the absence of new antimicrobial agents active against this group of pathogens. Accordingly, antimicrobial therapy should be based on the results of susceptibility testing, and may require using antimicrobial combinations. The production of extended-spectrum beta-lactamases represents the most important current problem of resistance among enterobacteria; these organisms cause nosocomial infections, but can also be cultured from non-hospitalised patients. In our country, enterobacteria producing plasmid-mediated AmpC enzymes or most carbapenemases are still uncommon, at the moment. Enterobacteria expressing these types of beta-lactamases present high rates of resistance to aminoglycosides and quinolones, because plasmids coding for beta-lactamases also contain other genes involved in additional resistances and/or the selection of additional chromosomal mutations. Among multiresistant Gram-negative non-fermenting bacteria, the most clinically relevant organism is *Pseudomonas aeruginosa*, an organism with intrinsic resistance to multiple agents and with ability to capture

Keywords:

Enterobacteria

Non-fermenting gram-negative bacteria

Multiresistance

☆ Nota: sección acreditada por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries. Consultar preguntas de cada artículo en: <http://www.elsevier.es/eimc/formacion>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcfarinas@humv.es (M.C. Fariñas).

acquired resistance mechanisms. Other organisms in the latter group include *Acinetobacter baumannii*, with increasing rates of resistance to antimicrobial agents, and to a lesser extent *Stenotrophomonas maltophilia*.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En la última década estamos asistiendo al aumento de la incidencia de infecciones causadas por bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos, incluyendo enterobacterias multirresistentes (MR), *Pseudomonas aeruginosa*-MR y *Acinetobacter baumannii*-MR¹⁻³.

Estos microorganismos generalmente están implicados en infecciones graves, por lo que actualmente suponen un gran problema de salud pública mundial. Las infecciones que causan tienen un peor pronóstico que las debidas a patógenos sensibles, debido en parte a que los tratamientos antimicrobianos instaurados antes de conocer datos microbiológicos que orienten o confirmen la etiología del proceso no son efectivos en un importante número de casos. Aunque algunos estudios no encuentran esta relación, esto podría explicarse porque generalmente incluyen series de pacientes tratados correctamente y de forma temprana.

Este aumento de resistencias antimicrobianas, unido al poco desarrollo de nuevos antibióticos (muy en especial frente a gramnegativos)^{4,5}, hace que cada vez dispongamos de menos opciones terapéuticas para el tratamiento de dichas enfermedades infecciosas.

Recientemente se ha publicado una propuesta para la definición estandarizada de multirresistencia —adquirida— en enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*⁶, en la que, de una forma genérica, se define esta situación cuando existe resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos. De igual forma, las bacterias que solo son sensibles a uno o 2 antimicrobianos/grupos se consideran con resistencia extrema, y las que son resistentes a todos los antimicrobianos disponibles, panresistentes.

A continuación describimos aspectos microbiológicos, características epidemiológicas, cuadros clínicos más frecuentes, diagnóstico y tratamiento de estos microorganismos multirresistentes.

Enterobacterias multirresistentes

La familia de las enterobacterias (*Enterobacteriaceae*) incluye múltiples géneros y especies de bacilos gramnegativos, algunos de los cuales son patógenos para el ser humano. Tienen una amplia distribución: en el agua, el suelo, las plantas y la flora intestinal de muchos animales y del hombre. Algunas especies (*Shigella* spp., varias serovares de *Salmonella*, *Yersinia pestis*) se han adaptado al ser humano y se consideran patógenos primarios, mientras que otras (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp., etc.) forman parte de la microbiota normal, pero pueden comportarse como patógenos oportunistas.

El principal mecanismo de transmisión de estos microorganismos se produce a través de las manos del personal sanitario, que se coloniza cuando entra en contacto con pacientes que a su vez están colonizados.

Muchas enterobacterias tienen una beta-lactamasa cromosómica (de las clases A o C) y expresan de forma basal o aumentada bombas de expulsión activa, lo que determina una resistencia intrínseca a bastantes antimicrobianos⁷. Además, se pueden seleccionar con facilidad mutaciones cromosómicas en los genes que codifican las topoisomerasas de clase II (relacionadas con la resistencia a quinolonas) o las porinas (responsables

de un ligero incremento del nivel basal de resistencia a múltiples compuestos)^{7,8}. También adquieren fácilmente plásmidos que codifican otras beta-lactamasas y mecanismos de resistencia a aminoglicósidos (enzimas modificadoras y metilasas), a quinolonas (proteínas Qnr...)^{7,9} o a otros grupos de antimicrobianos clínicamente relevantes.

La mayoría de estudios han relacionado la multirresistencia en enterobacterias con la presencia de beta-lactamasas adquiridas, en especial las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), las cefamicinas (enzimas de clase C) plasmídicas y las carbapenemasas¹⁰.

Las enterobacterias productoras de BLEE se describieron inicialmente en España en 1988, poco después de su detección inicial en Alemania y Francia. *K. pneumoniae* y *E. coli* fueron las especies de mayor importancia inicial en cuanto a la producción de BLEE, causando brotes nosocomiales en grandes hospitales, principalmente en unidades de cuidados intensivos, quirúrgicas y neonatales^{11,12}. Sin embargo, en los últimos años han cobrado gran relevancia las infecciones de origen estrictamente comunitario (en especial por *E. coli*)^{13,14} y por otras especies como *Enterobacter* spp., *P. mirabilis* y *Salmonella*¹⁵.

En un estudio multicéntrico realizado en España en el año 2000^{16,17}, el 93% de *K. pneumoniae* BLEE se aislaron en pacientes hospitalizados, pero el 51% de *E. coli* con BLEE ya se aislaron en pacientes que en el momento de toma de la muestra clínica no estaban hospitalizados. Varios autores han descrito un aumento del número de portadores fecales de BLEE en la comunidad, lo que podría incrementar la probabilidad de colonización en otros individuos^{18,19}. En este sentido Valverde et al.¹⁸ describen que la colonización fecal de enterobacterias productoras de BLEE aumentó significativamente en pacientes hospitalizados y ambulatorios, de 0,3 y 0,7%, respectivamente, en 1991, a 11,8 y 5,5%, en 2003. La tasa de colonización entre voluntarios sanos fue de 3,7%.

Las cepas productoras de BLEE son, en términos generales, resistentes a penicilinas, cefalosporinas (excluidas cefamicinas, que no se hidrolizan por estas enzimas) y monobactámicos^{11,12}. Además, y como se muestra en la tabla 1, las cepas productoras de BLEE también presentan altos niveles de resistencia a quinolonas y aminoglicósidos.

Se ha producido un notable cambio en el tipo de BLEE identificadas en nuestro país a lo largo del tiempo. Al comparar los datos de los 2 estudios españoles de 2000^{16,17} y 2006^{20,21} se pueden

Tabla 1

Porcentajes de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE resistentes a antimicrobianos no hidrolizados por dichas enzimas aislados en España en 2000 y 2006

Antimicrobiano	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	2000	2006	2000	2006
Cefoxitina	23,5	11,9	6,0	12,9
Imipenem, meropenem	0	0	0	0
Ertapenem	NT	0	NT	1,8
Amoxicilina-clavulámico	31,0	30,7	60,0	95,7
Piperacilina-tazobactam	15,0	11,4	26	44,4
Ciprofloxacino	62,5	70,9	11,5	62,2
Gentamicina	34,0	21,7	67,0	50,6
Tobramicina	35,0	24,0	61,5	60,5
Amikacina	6,5	2,0	9,0	1,9
Cotrimoxazol	75,0	63,9	60,0	72,8

Adaptado de Hernández et al.^{16,17}, Díaz et al.²⁰ y Ruiz de Alegría et al.²¹.

Tabla 2

Porcentajes de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* que expresan distintos tipos de BLEE aisladas en España en 2000 y 2006

Tipo de BLEE	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	2000	2006	2000	2006
TEM	18,6	1,2	53,8	5,3
SHV	27,5	26,8	26,9	27,2
SHV-12	23,0	26,0	11,5	18,4
CTX-M	50,5	72,0	11,5	66,7
CTX-M-9	26,4	8,0	0,0	13,2
CTX-M-10	4,4	0,0	11,5	0,0
CTX-M-14	19,8	45,6	0,0	12,3
CTX-M-15	0,0	14,2	0,0	35,1

Adaptado de Hernández et al.^{16,17}, Díaz et al.²⁰ y Ruiz de Alegría et al.²¹.

comprobar discretas diferencias en la prevalencia de BLEE tipo SHV (con predominio global de SHV-12), pero en cambio se observa una drástica disminución de las enzimas tipo TEM y un notable incremento de las CTX-M (tabla 2). Varios estudios recientes han demostrado, tanto en nuestro país como en otras zonas del mundo, la creciente importancia de estas últimas enzimas, en particular de CTX-M-15.

Aunque las cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE causantes de brotes nosocomiales con frecuencia estaban relacionadas clonalmente, en el caso de *E. coli* ha sido más frecuente la coexistencia de múltiples clones, en particular en el medio extrahospitalario^{17,20}. En los últimos años, sin embargo, se está documentando la existencia de clones de *E. coli* ampliamente distribuidos (p. ej., el que presenta la secuencia tipo [ST] ST131)^{22–24}.

Se calcula que en la actualidad, en España, entre el 5 y el 15% de las cepas de *E. coli* aisladas de muestras clínicas producen BLEE. Este porcentaje puede ser aún mayor en *K. pneumoniae* (aunque existen importantes variaciones locales).

Factores como la edad avanzada, la utilización de hemodiálisis, de sonda vesical, o de catéteres intravenosos, y el tratamiento antibiótico, se han asociado a las infecciones por enterobacterias de adquisición nosocomial. Cuando hablamos de infecciones adquiridas en la comunidad, los factores de riesgo cambian, y los 4 más frecuentes son el tratamiento antibiótico previo, la hospitalización reciente, la cirugía y el género masculino^{11,12,20,21,25–28}. Además, cada tipo de infección presenta unos factores de riesgo específicos. En este sentido, por ejemplo, se han descrito recientemente como factores de riesgo asociados a las infecciones del tracto urinario (ITU) comunitarias por enterobacterias productoras de BLEE la hospitalización previa, el tratamiento antibiótico en los meses previos (incluyendo cefalosporinas de segunda y tercera generación, penicilinas y quinolonas), la infección urinaria recurrente, la edad avanzada, la diabetes y el sexo masculino²⁵.

Algunas enterobacterias poseen una AmpC cromosómica que puede hiperexpresarse de forma inducible (por la presencia de beta-lactámicos) o de forma constitutiva (por selección de mutantes con alteraciones en genes reguladores, conocidas por ello como mutantes desreprimidas). Estas últimas cepas se pueden seleccionar con el uso de beta-lactámicos que, como las cefalosporinas de tercera generación, inducen la enzima y se hidrolizan por ella²⁹. A diferencia del fenotipo conferido por las BLEE, estas cepas son resistentes a cefamicinas y —con alguna salvedad— a combinaciones de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasas, manteniendo la sensibilidad a cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos, aunque también pueden seleccionarse mutantes resistentes a estos últimos compuestos por disminución de la permeabilidad.

Otras enterobacterias han adquirido a través de un plásmido una enzima relacionada con las AmpC cromosómicas (cefamicinas plasmídicas) y presentan un fenotipo habitualmente similar al de las mutantes desreprimidas de AmpC cromosómica^{10,29}. Un estudio multicéntrico reciente en España indica que la prevalencia

de estas enzimas es del 0,64%, y que las familias más frecuentes son CMY (en *E. coli* y *P. mirabilis*) y DHA (en *Klebsiella* spp.)³⁰.

Las enterobacterias hiperproductoras de AmpC cromosómica o de AmpC plasmídicas producen infecciones comunitarias, relacionadas con la asistencia sanitaria y nosocomiales, particularmente en pacientes predispuestos, con factores de riesgo similares a los observados para otras infecciones por enterobacterias multirresistentes³¹.

De entre los problemas emergentes de multirresistencia en enterobacterias, el relacionado con la producción de carbapenemasas es el menos importante en nuestro entorno³⁰, pero en otros países está alcanzando dimensiones muy preocupantes³². Las carbapenemasas de mayor importancia incluyen las de la familia KPC (clase A), las metalo-beta-lactamasas de clase B (NDM y en menor medida VIM, IMP y otros tipos) y OXA-48³³. En un estudio multicéntrico español realizado en 2009 la prevalencia de carbapenemasas fue de tan solo el 0,04%, identificándose algunos aislados con enzimas tipo VIM o IMP³⁰. Recientemente se han descrito varios brotes epidémicos, de amplias dimensiones, causados por cepas productoras de OXA-48^{34,35}.

El aislamiento de enterobacterias de sitios anatómicos que suelen estar estériles casi siempre implica infección, en tanto que su aislamiento de sitios no estériles, en particular de heridas abiertas y el aparato respiratorio, requieren correlación clínica para diferenciar la colonización de la infección.

Las formas clínicas de las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE varían según el contexto epidemiológico. Las infecciones de carácter endémico y las aparecidas fuera del entorno de las unidades de cuidados intensivos (UCI) se localizan preferentemente en el tracto urinario. Los brotes en la UCI frecuentemente consisten en infecciones graves, relacionadas con catéteres vasculares y del tracto respiratorio. Los microorganismos productores de BLEE son responsables de infecciones graves como bacteriemia, neumonía nosocomial, peritonitis, infecciones urinarias, quirúrgicas y meningitis^{11,12,20,21,25–28}. Podríamos decir que casi cualquier órgano o cavidad corporal puede ser infectado por una enterobacteria resistente. *E. coli*, y en menor grado *Klebsiella* y *Enterobacter*, causan la mayor parte de las infecciones extraintestinales por enterobacterias multirresistentes y se encuentran entre los patógenos más virulentos de este grupo.

La bacteriemia se asocia típicamente a determinadas puertas de entrada, como catéteres venosos centrales, ITU, neumonías o infecciones intraabdominales. En pacientes cirróticos no es raro que ocurra sin puerta de entrada evidente (bacteriemia primaria), como también sucede en pacientes neutropénicos^{11,12,21,26,28}.

Las ITU producidas por enterobacterias BLEE-positivas son cada vez más frecuentes y a su vez también una de las causas de sepsis por gramnegativos en pacientes hospitalizados. La neumonía y la bacteriemia (de cualquier origen) son las infecciones más graves que pueden desencadenar un shock séptico con fracaso multiorgánico, llegando a tasas de mortalidad asociadas de hasta el 50%^{11,12,21,26,28}.

El diagnóstico microbiológico de las infecciones por enterobacterias multirresistentes no plantea dificultades especiales, pues estos microorganismos crecen bien en medios convencionales. Además, la identificación a nivel de especie es poco compleja, la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos está estandarizada, y los resultados de ambas cuestiones con los métodos automáticos habituales son muy fiables. El reconocimiento de cepas que producen BLEE tampoco es especialmente problemático (salvo que coincidan mecanismos adicionales de resistencia a beta-lactámicos en la misma cepa) y se basa en el incremento de la actividad de cefalosporinas de amplio espectro en presencia de ácido clavulánico. Durante un tiempo se ha considerado que la presencia de una BLEE automáticamente implicaba la categorización de la correspondiente enterobacteria como resistente a

Tabla 3
Alternativas terapéuticas en infecciones por microorganismos productores de BLEE

Grupo	Antimicrobiano	Comentarios
β-lactámico más inhibidor de β-lactamasas	Amoxicilina-clavulánico Piperacilina-tazobactam	Escasa y variable experiencia en infección sistémica
Cefamicinas Aminoglucósidos	Cefoxitina	Necesario estudio de sensibilidad Útil en infección urinaria Desarrollo de mutantes de permeabilidad
Quinolonas		Necesario estudio de sensibilidad Probablemente, mejor amikacina Incremento reciente de la resistencia
Carbapenémicos	Imipenem Meropenem Ertapenem	Uso en cepas sensibles β lactámicos de elección Hay que vigilar aparición de resistencia en otros patógenos
Tigeciclina		No se afecta por metalo-lactamasas No co-resistencia Probable alternativa, necesita más estudios
Colistina Fosfomicina		Opción en caso de resistencia a carbapenémicos Útil en ITU de origen comunitario Sin resistencias cruzadas

penicilinas, monobactámicos y cefalosporinas (salvo cefamicinas). Sin embargo, en la actualidad tanto el *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI) como el EUCAST recomiendan que sea el valor de la CMI y su relación con los puntos de corte de sensibilidad establecidos, en vez de la simple presencia de BLEE, lo que determine si, desde un punto de vista terapéutico, la cepa debe considerarse sensible o resistente a estos compuestos³⁶. No todos los autores con experiencia en el tema están de acuerdo en esta posición, y además el reconocimiento de cepas con BLEE sigue siendo importante por la relevancia epidemiológica de estas enzimas.

Hay mucha menos experiencia en la detección de AmpC plasmídica, procedimiento que no ha sido estandarizado aún por el CLSI o el EUCAST. También hay cierta controversia en cuanto al mejor método para detectar carbapenemasas. En ambos casos el uso de herramientas moleculares para la detección de genes que codifican los correspondientes enzimas siguen siendo importante.

Las opciones de tratamiento en las infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE son limitadas, ya que, como se ha indicado, presentan resistencia a la gran mayoría de beta-lactámicos. Los únicos beta-lactámicos que mantienen actividad frente a las enterobacterias productoras de estas enzimas son, además de las cefamicinas, como la cefoxitina, las combinaciones de beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas (como amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam) y los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem)^{11,12}. No obstante, existen dudas respecto a la utilización de cefamicinas y las combinaciones de beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas. Como se ha señalado, los plásmidos que codifican las BLEE suelen portar genes de resistencia a otros antibióticos (tabla 2), como el cotrimoxazol, aminoglucósidos y tetraciclinas, y el fenómeno de resistencia cruzada es muy frecuente. Por razones no del todo claras, estas cepas son también resistentes a las fluoroquinolonas con mayor frecuencia que las cepas no productoras de BLEE. Por todo ello, el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias productoras de BLEE entraña una dificultad notable^{11,12,24,26,28,37,38}.

Es razonable, por tanto, pensar en la combinación de fármacos para el tratamiento empírico de las infecciones por estos bacilos gramnegativos multirresistentes en individuos con enfermedades graves. No obstante, las pruebas clínicas que sustentan esta aseveración son escasas. No existen estudios comparativos que contesten con seguridad a esta pregunta; los datos disponibles provienen de la comparación de series de casos, no de estudios aleatorizados, y son, por tanto, evidencias menores. En un estudio que analiza este aspecto, la mortalidad a los 30 días fue del 25% (6 de 24) en los pacientes con tratamiento combinado y del 7,5% (5 de 67) en

pacientes con monoterapia³⁹, y la diferencia no fue significativa. En este estudio no se especifica cuál fue la combinación.

El tratamiento con carbapenémicos^{11,12,26,28} supone, comparado con otros antibióticos como quinolonas³⁷, cefalosporinas de tercera generación o beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas, un riesgo bajo de fracaso clínico y de muerte en pacientes con infección por enterobacterias productoras de BLEE, por lo que se ha considerado el tratamiento de elección en estas infecciones. No obstante, hay que ser cautelosos con el empleo de los carbapenémicos, pues pueden seleccionar enterobacterias resistentes por alteraciones de la permeabilidad o por carbapenemasas —que aunque de momento son infrecuentes, pueden tener una evolución impredecible—, o bacilos gramnegativos no fermentadores multirresistentes.

Otros antibióticos activos frente a microorganismos productores de BLEE son^{11,12}: a) tigeciclina, que ha mostrado su efectividad en casos de infecciones intraabdominales y de tejidos blandos, aunque hay que tener en cuenta que no aporta cobertura para *P. aeruginosa* y que alcanza bajas concentraciones en orina, por lo que no estaría indicado su uso en ITU; b) fosfomicina, con buenos resultados in vitro e in vivo en ITU; c) las polimixinas (colistina), que aunque se sabe que son fármacos activos in vitro, existen pocos estudios clínicos publicados que aporten su utilidad real frente a infecciones por microorganismos con BLEE¹⁵; d) amoxicilina-clavulánico, que podría ser una opción para el tratamiento de las ITU por *E. coli* productoras de BLEE sensibles a esta combinación, aunque por desgracia no es infrecuente la resistencia a esta combinación por producción simultánea de otras beta-lactamasas, por alteraciones de permeabilidad o, en menor medida, la hiperproducción de la propia BLEE (tabla 3).

En el caso de enterobacterias con altos niveles de AmpC, la cefepima (que es estable frente a la hidrólisis por estas beta-lactamasas) constituye una opción terapéutica apropiada si se excluye la presencia simultánea de microorganismos con lactamasas de espectro ampliado resistentes.

Para poder proporcionar un tratamiento empírico correcto frente a enterobacterias multirresistentes es fundamental conocer la distribución local de patógenos, sus patrones de sensibilidad y resistencia, así como implantar protocolos de actuación donde se recojan todas las posibles circunstancias que faciliten la optimización del tratamiento empírico (factores de riesgo para patógenos resistentes, antibioterapia previa, etc.), además de otras medidas de actuación para el control de este tipo de infecciones resistentes.

Se debe tener en cuenta que el drenaje de abscesos y la eliminación de cuerpos extraños infectados a menudo son necesarios para la curación.

Pseudomonas aeruginosa

El género *Pseudomonas* incluye múltiples especies con amplia distribución en diversos ambientes, en especial los húmedos. La especie más importante en patología humana es *P. aeruginosa*, que causa infecciones graves, con elevada morbimortalidad, en pacientes inmunosuprimidos, principalmente en el ámbito hospitalario, en UCI y en unidades de críticos oncohematológicos; además, es la causa más frecuente de infección respiratoria crónica en pacientes con fibrosis quística^{40,41}. Las infecciones nosocomiales generalmente incluyen neumonías, bacteriemias, infección de herida quirúrgica e infecciones de vías urinarias⁴⁰.

P. aeruginosa logra sobrevivir en ambientes y temperaturas propias del entorno clínico y crece fácilmente en medios de cultivo habituales, pues sus requerimientos nutritivos son escasos. Su identificación en el laboratorio y la determinación de su sensibilidad a los antimicrobianos no suelen plantear dificultades, con la excepción de los fenotipos mucosos que suelen identificarse en pacientes con fibrosis quística.

P. aeruginosa es naturalmente resistente a la mayoría de las penicilinas, las cefalosporinas de primera, segunda y muchas de las de tercera generación (salvo ceftazidima), las tetraciclinas, el cotrimoxazol y la rifampicina^{42,43}. Esta resistencia basal se debe a la poca permeabilidad de su membrana externa (mucho menor que la de las enterobacterias), a la existencia de varios sistemas de expulsión activa que eliminan los antimicrobianos que alcanzan el interior del microorganismo y a la producción de una beta-lactamasa cromosómica de tipo AmpC, que —como en el caso de algunas enterobacterias— puede inducirse o hiperexpresarse en mutantes desreprimidas. Algunas cepas producen además de AmpC otras beta-lactamasas adquiridas, incluyendo las del grupo PSE, algunas OXA, BLEE (mucho menos frecuentes que en enterobacterias) o carbapenemasas (en especial las de clase B, como VIM, IMP. ...).

Los carbapenémicos penetran en el interior de *P. aeruginosa* a través de la porina OprD, por lo que su pérdida contribuye a la resistencia a estos antimicrobianos (sin que exista resistencia cruzada con otros beta-lactámicos)⁴⁴. El uso de carbapenémicos puede seleccionar durante el tratamiento mutantes deficientes en OprD, que son responsables de fracaso terapéutico. Aunque AmpC tiene muy poca eficacia como carbapenemasa, su actividad es mayor frente a imipenem que frente a meropenem. Por otra parte, el sistema de expulsión MexAB-OprM elimina meropenem (aunque no imipenem), por lo que su hiperexpresión se relaciona con la resistencia a este antimicrobiano en concreto. Muchas cepas de *P. aeruginosa* deficientes en OprD son a la vez resistentes a imipenem y a meropenem, pero como la desrepresión de AmpC es más frecuente que la hiperexpresión de MexAB-OprM, en cepas clínicas se observa con más frecuencia resistencia a imipenem que a meropenem⁴².

Con independencia de estos mecanismos, la resistencia a carbapenémicos también puede ser debida a la producción de carbapenemasas, en particular de metaloenzimas (VIM, IMP, SPM. ...)³³. En ausencia de otros mecanismos de resistencia estas últimas cepas son sensibles a aztreonam, ya que este compuesto no se hidroliza por las beta-lactamasas de clase B⁴².

La principal causa de la resistencia de *P. aeruginosa* a aminoglucósidos es la producción de enzimas modificadoras, aunque también contribuye el sistema de expulsión activa MexXY-OprM. La resistencia a quinolonas depende de la existencia de las ya citadas bombas de expulsión y de alteraciones en las topoisomerasas. La gran mayoría de cepas de *P. aeruginosa* son sensibles a colistina, aunque también se han descrito cepas resistentes⁴².

En la tabla 4 se presentan datos recientes de sensibilidad de cepas de *P. aeruginosa* aisladas en España⁴⁵. Estas cifras son similares a las observadas en otro estudio multicéntrico previo⁴⁶. Debe

Tabla 4

Actividad de antimicrobianos frente a cepas de *P. aeruginosa* (n = 190) causantes de bacteriemia en un estudio multicéntrico español

Antimicrobiano	Cepas resistentes (%) ^a
Ceftazidima	23,7
Cefepima	38,4
Aztreonam	32,6 (98,4)
Piperacillin-tazobactam	13,7 (27,9)
Imipenem	32,1
Meropenem	22,6 (30,0)
Ciprofloxacino	28,4 (34,2)
Gentamicina	21,1
Tobramicina	18,4
Amikacina	1,6 (6,3)
Colistina	3,2 (1,1)

Adaptado de Cabot et al.⁴⁵.

^a Incluye cepas resistentes e intermedias según los puntos de corte del CLSI o (entre paréntesis) del EUCAST.

destacarse que en ambos estudios el porcentaje de cepas productoras de carbapenemasas fue muy bajo; estudios moleculares más detallados indican que, por el momento, la resistencia a carbapenémicos en nuestro país en esta especie depende de la pérdida de OprD asociada a otros mecanismos de resistencia^{45,47}. En todo caso, ya se han identificado en España cepas de *P. aeruginosa* productoras de metalo-beta-lactamasas, en especial de VIM-2⁴⁸.

En el último estudio multicéntrico español, el 24% de las cepas eran resistentes a uno o 2 antimicrobianos y el 33% eran multirresistentes (incluyendo un 10% de cepas con resistencia extrema). La casi totalidad de cepas con resistencia extrema correspondían al clon de ST175, que fue identificado en 7 de los 10 hospitales participantes. Algunas cepas multirresistentes y una con resistencia extrema correspondían al ST111⁴⁹.

La elevada resistencia de *P. aeruginosa* a los antibióticos facilita su capacidad devastadora. La aparición de cepas multirresistentes se ha vinculado con una mayor frecuencia de bacteriemia secundaria y muerte. Cezario et al.⁵⁰ realizaron un estudio en Brasil en el que se estudiaron 47 casos de infección en pacientes de UCI por cepas de *P. aeruginosa* resistente a imipenem, que en el 95% de los casos presentaron un patrón de multirresistencia extrema, siendo únicamente sensibles a las polimixinas. Al comparar casos (n = 47) y controles (n = 122) se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de *P. aeruginosa* resistente a imipenem la edad avanzada, la ventilación mecánica, la traqueostomía y el uso previo de carbapenémicos. Un reciente estudio multicéntrico español en el que se analizaron 632 episodios de bacteriemia (de los que el 23% estaban causados por cepas resistentes a carbapenémicos) ha demostrado que la mortalidad de los pacientes con cepas resistentes a carbapenémicos es superior a la de las cepas sensibles, pero este efecto es menor en los primeros días de la enfermedad y en pacientes con comorbilidades⁵¹.

El tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* resistente debe incluir antimicrobianos, seleccionados según el antibiograma. La producción de metalo-beta-lactamasas, que inactivan muchos antibióticos beta-lactámicos (excepto, como se ha dicho, el aztreonam)⁴², supone un gran problema en el manejo de las infecciones por este microorganismo. La colistina, una molécula descubierta hace más de 50 años, que fue retirada debido a su alta incidencia de nefrotoxicidad, está siendo objeto de un gran interés⁵². La colistina tiene un mecanismo de acción relacionado con la alteración de la membrana citoplasmática, por lo que se producen pocas resistencias cruzadas con otros agentes antipseudomónicos; además, este compuesto tiene una baja capacidad de selección rápida de mutantes resistentes⁵³. La colistina presenta una actividad bactericida dependiente de la concentración, y en la actualidad se está utilizando tanto por vía parenteral o inhalada con bajas tasas de nefrotoxicidad⁵⁴. Se ha sugerido recientemente

Tabla 5

Porcentaje de resistencia de *A. baumannii* a los antimicrobianos en España, en los años 2000 y 2010

	2000	2010
Piperacilina	94	93
Ceftazidima	99	83
Sulbactam	65	53
Imipenem	82	48
Meropenem	83	43
Gentamicina	70	96
Tobramicina	60	79
Amikacina	49	65
Doxiciclina	70	68
Minociclina	30	34
Tigeciclina	ND	24
Ciprofloxacino	94	98
Rifampicina	30	51
Colistina	3	0

Adaptado de Fernández-Cuenca et al.^{59,60}.

en el caso de cepas multirresistentes que el aumento de las dosis habituales de colistina se asocia con una mayor erradicación microbiológica, y deberá tenerse en cuenta el aumento de nefrotoxicidad que ello conlleva.

El tratamiento convencional de infecciones por *P. aeruginosa* tradicionalmente suele incluir una combinación de antibióticos, incluyendo con frecuencia un beta-lactámico (como piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, meropenem, imipenem o aztreonam) y un aminoglucósido (amikacina, gentamicina o tobramicina)⁵⁵. Sin embargo, hay pocas evidencias sólidas de la verdadera utilidad de esta aproximación terapéutica, y en el estudio multicéntrico español antes referido, considerando las bacteriemias por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, el uso de tratamiento combinado no se asocia a una menor mortalidad (temprana o global) que la observada con un tratamiento en monoterapia si se usa un compuesto al que *P. aeruginosa* sea sensible⁵⁶.

Acinetobacter baumannii

El género *Acinetobacter* incluye varias especies de interés clínico, y las más importantes son las del complejo *A. calcoaceticus-baumannii*⁵⁷. La diferenciación de las especies de este complejo no es fiable si solo se emplean con métodos basados en pruebas bioquímicas y suele requerir métodos moleculares (recientemente se ha descrito también la utilidad del MALDI-TOF)⁵⁸; por ello, la verdadera importancia de cada una de las especies del complejo no es bien conocida. En todo caso, diversos estudios fiables señalan que el microorganismo de mayor interés clínico es *A. baumannii*⁵⁷.

A. baumannii es un patógeno nosocomial que puede sobrevivir largo tiempo en superficies expuestas al medio ambiente, probablemente por la formación de biocapas, lo cual dificulta la prevención de la transmisión nosocomial del microorganismo⁵⁷. En el medio hospitalario estos patógenos han sido aislados de humidificadores, equipos de ventilación, la piel del personal, colchones, cojines y otros equipamientos. Además, es capaz de desarrollar resistencias a los antimicrobianos con cierta facilidad, por lo que el tratamiento de las infecciones causadas por este agente puede ser difícil.

En España se han llevado a cabo 2 estudios multicéntricos en los años 2000 y 2010^{59,60}. Los datos de sensibilidad a los antimicrobianos de ambos estudios se presentan en la tabla 5. En el año 2010, el 94% de los aislados eran multirresistentes y el 86% presentaron resistencia extrema, resultando preocupante que el 2% de los aislados eran ya panresistentes (no se identificó ninguno en 2000)^{59,60}. La resistencia a carbapenémicos ha aumentado significativamente entre 2000 y 2010, habiéndose observado también incrementos en las tasas de resistencia a ceftazidima, piperacilina y colistina. Todo

ello supone una seria limitación en las opciones terapéuticas frente a este agente.

La multirresistencia a los antimicrobianos de *A. baumannii* es, como en otras bacterias gramnegativas multirresistentes, un proceso multifactorial en el que están implicados la (hiper)producción de un beta-lactamasa cromosómica de tipo AmpC y de una oxacilina intrínseca (OXA-51 y enzimas relacionadas), la pérdida de la expresión de algunas porinas (CarO, Omp33. . .) y la sobreexpresión de diversos sistemas de expulsión activa^{42,57}.

Se considera generalmente que *A. baumannii* es un microorganismo de baja virulencia, salvo en pacientes críticamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se han identificado múltiples factores de riesgo para la adquisición de infecciones por este microorganismo, entre los que se incluyen enfermedad de base grave, ventilación mecánica prolongada, antibioterapia previa, colonización previa por *Acinetobacter* y estancia prolongada en la UCI^{61,62}.

A. baumannii es responsable de brotes nosocomiales, particularmente en pacientes que tienen una enfermedad de base grave. Puede causar una multitud de infecciones incluyendo neumonía, bacteriemia, meningitis, ITU, peritonitis e infecciones de piel y tejidos blandos. La tasa de mortalidad cruda asociada a bacteriemia es de alrededor de 52%, y la asociada a neumonía está entre el 23 y el 73%.

Al igual que en el caso de las infecciones por *P. aeruginosa* multirresistente, el tratamiento de la infección por *A. baumannii* debe basarse en el antibiograma^{63,64}. Actualmente colistina y tigeciclina (o la combinación de ambas) son los compuestos más habitualmente empleados en el tratamiento de las infecciones por *Acinetobacter* resistentes a carbapenémicos⁶³. Sin embargo, no hay datos concluyentes de estudios comparativos sobre la utilidad real de tigeciclina, y además el microorganismo puede desarrollar resistencia a este compuesto con cierta facilidad.

Según el foco de infección se han empleado diversas combinaciones con carbapenémicos, como imipenem más sulbactam o imipenem más colistina, que se han utilizado con éxito para tratar la neumonía asociada a ventilación mecánica. También se ha usado —si bien con resultados discordantes— la combinación de rifampicina más colistina⁶³.

Otros bacilos gramnegativos no fermentadores

Se han descrito infinidad de bacilos gramnegativos no fermentadores causantes de patología humana, cuyo análisis escapa al objeto de esta revisión. De entre los de mayor relevancia hemos de mencionar diversas especies de *Pseudomonas* no-aeruginosa (*P. putida*, *P. stutzeri*. . .), *Stenotrophomonas maltophilia* (probablemente el agente de mayor interés en esta amplia grupo), *Burkholderia cepacia* complex, *Chryseobacterium* spp., *Myroides* spp., *Achromobacter xylosoxidans*, *Ochrobactrum anthropi*, *Shewanella putrefaciens-algae*, *Sphingomonas paucimobilis*, etc.

*S. maltophilia*⁶⁵ se encuentra con mayor frecuencia en las vías respiratorias de pacientes intubados, donde a menudo es difícil establecer la diferencia entre si es colonizador o patógeno. También se ha descrito la infección relacionada con catéteres venosos centrales (con o sin bacteriemia), las cuales son más frecuentes en pacientes inmunosuprimidos con neoplasias. *S. maltophilia* es una causa poco común de ectima gangrenoso en pacientes neutropénicos. Se le ha aislado en casi el 5% de pacientes con fibrosis quística, aunque no está claro que sea un patógeno significativo en estas situaciones⁶⁶.

S. maltophilia presenta resistencia intrínseca a la mayor parte de los antibióticos (incluidos los carbapenémicos), lo cual hace difícil su tratamiento. Los antibióticos a los que es más habitualmente sensible (aunque no de manera uniforme) son

trimetoprim-sulfametoxazol, ticarcilina-clavulánico y, quizá, algunas quinolonas (levofloxacin, moxifloxacin)⁶⁷.

Conflicto de intereses

Luis Martínez-Martínez ha sido consultor para Wyeth y Pfizer, ha servido como conferenciante para Wyeth, Merck, Pfizer y Jansen-Cilag y ha recibido ayudas para investigación de Merck, Wyeth y Jansen-Cilag. María Carmen Fariñas ha sido consultor para Pfizer y Jansen-Cilag, conferenciante para Merck, Pfizer y Novartis y ha recibido ayudas para investigación de Merck y Novartis.

Bibliografía

- Martínez-Martínez L, Calvo J. The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria: Current situation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 Suppl 2:25–31.
- Woodford N, Turlon JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: The role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2011;35:736–55.
- Ho J, Tambyah PA, Paterson DL. Multiresistant Gram-negative infections: A global perspective. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23:546–53.
- Coates AR, Halls G, Hu Y. Novel classes of antibiotics or more of the same. *Br J Pharmacol*. 2011;163:184–94.
- Talbot GH. The antibiotic development pipeline for multidrug-resistant gram-negative bacilli: Current and future landscapes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31 Suppl 1:S55–8.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:268–81.
- Navarro F, Miró E, Mirelis B. Interpretive reading of enterobacteria antibiograms. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:638–45.
- Martínez-Martínez L. ESBL and permeability barrier. *Clin Microbiol Infect*. 2008;13 Suppl 5:82–9.
- Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet*. 1998;351:797–9.
- Thomson KS. Extended-spectrum-beta-lactamase, AmpC, and carbapenemase issues. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1019–25.
- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:657–86.
- Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6:671–83.
- Mirelis B, Navarro F, Miró E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended-spectrum beta-lactamase. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1024–5.
- Horcajada JP, Fariñas MC. Involvement of bacterial resistances in community-acquired urinary infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:1–3.
- Cantón R, Oliver A, Coque TM, Varela MC, Pérez-Díaz JC, Baquero F. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacter* isolates in a Spanish hospital during a 12-year period. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1237–43.
- Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L, Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de beta-lactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:77–82.
- Hernández JR, Martínez-Martínez L, Cantón R, Coque TM, Pascual A. Spanish Group for Nosocomial Infections. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain: A nationwide study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2122–5.
- Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Pintado V, Baquero F, Cantón R, et al. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during non-outbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4769–75.
- Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008;168:1897–902.
- Díaz MA, Hernández-Bello JR, Rodríguez-Baño J, Martínez-Martínez L, Calvo J, Blanco J, et al. Diversity of *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain: Second nationwide study. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2840–5.
- Ruiz de Alegría C, Rodríguez-Baño J, Cano ME, Hernández-Bello JR, Calvo J, Román E, et al. *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain: Microbiological and clinical features. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1134–6.
- Blanco J, Mora A, Mamani R, López C, Blanco M, Dahbi G, et al. National survey of *Escherichia coli* causing extraintestinal infections reveals the spread of drug-resistant clonal groups O25b:H4-B2-ST131, O15:H1-D-ST393 and CGA-D-ST69 with high virulence gene content in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2011–21.
- Coelho A, Mora A, Mamani R, López C, González-López JJ, Larrosa MN, et al. Spread of *Escherichia coli* O25b:H4-B2-ST131 producing CTX-M-15 and SHV-12 with high virulence gene content in Barcelona (Spain). *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:517–26.
- López-Cerero L, Bellido MD, Serrano L, Liró J, Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, et al. *Escherichia coli* O25b:H4/ST131 are prevalent in Spain and are often not associated with ESBL or quinolone resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:385–8.
- Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1089–94.
- Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1726–31.
- Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49:682–90.
- Peralta G, Lamelo M, Alvarez-García P, Velasco M, Delgado A, Horcajada JP, et al. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:245.
- Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:161–82.
- Miró E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G, et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC beta-lactamases and carbapenemases in *Enterobacteriaceae* isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:253–9.
- Rodríguez-Baño J, Miró E, Villar M, Coelho A, Gozalo M, Borrell N, et al. Colonisation and infection due to *Enterobacteriaceae* producing plasmid-mediated AmpC beta-lactamases. *J Infect*. 2012;64:176–83.
- Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:413–31.
- Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske CG, Gniadkowski M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: Detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:112–22.
- Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Morarillo M, Romero-Gómez MP, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:89–96.
- Pitart C, Solé M, Roca I, Fàbrega A, Vila J, Marco F. First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48 beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:4398–401.
- Rodríguez-Baño J, Picón E, Navarro MD, López-Cerero L, Pascual A, ESBL-REIPI Group. Impact of changes in CLSI and EUCAST breakpoints for susceptibility in bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:894–900.
- Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M, Lombardi G, Coli A, Tamborini A, et al. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clin Infect Dis*. 2004;38:243–51.
- Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual A. beta-Lactamase inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis*. 2012;54:167–74.
- Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections due to extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4574–81.
- Kerr KG, Snelling AM. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. *J Hosp Infect*. 2009;73:338–44.
- Sordé R, Pahissa A, Rello J. Management of refractory *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Infect Drug Resist*. 2011;4:31–41.
- Vila J, Marco F. Interpretive reading of the non-fermenting gram-negative bacilli antibiogram. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:726–36.
- Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:582–610.
- Li H, Luo YF, Williams BJ, Blackwell TS, Xie CM. Structure and function of OprD protein in *Pseudomonas aeruginosa*: from antibiotic resistance to novel therapies. *Int J Med Microbiol*. 2012;302:63–8.
- Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Tubau F, Macia MD, Rodríguez C, Moya B, et al. Overexpression of AmpC and efflux pumps in *P. aeruginosa* from blood stream infections: Prevalence and linkage to resistance in a Spanish multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:1906–11.
- Gutiérrez O, Juan C, Cercenado E, Navarro F, Bouza E, Coll P, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Spanish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:4329–35.
- Ocampo-Sosa A, Cabot G, Rodríguez C, Román E, Tubau F, Macia M, et al. Alterations of OprD in carbapenem-intermediate and -susceptible strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with bacteremia in a Spanish multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:1703–13.

48. Rodríguez MC, Ruiz del Castillo B, Rodríguez-Mirones C, Romo M, Monteagudo I, Martínez-Martínez L. Molecular characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Cantabria, Spain, producing VIM-2 metallo-beta-lactamase. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:99–103.
49. Cabot G, Ocampo-Sosa A, Domínguez M, Gago J, Juan C, Tubau F, et al. Genetic markers of widespread extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6349–57.
50. Cezario RC, de Mororais DL, Ferreira JC, Pinto RMC, Darini ALC, Gontijo Filho PP. Nosocomial outbreak by imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-β-lactamase in adults intensive care unit in a Brazilian teaching hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:269–74.
51. Peña C, Suarez C, Gozalo M, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Prospective multicenter study of the impact of carbapenem resistance on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1265–72.
52. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: The re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:589–601.
53. Newton BA. The properties and mode of action of the polymyxins. *Bacteriol Rev.* 1956;20:14–27.
54. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: A review of the recent literature. *Clin Med Res.* 2006;4:138–46.
55. Chamot E, Boffi el Amari E, Rohner P, van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:264–75.
56. Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of adequate single-drug versus combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. A post hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis.* 2013, doi: 10.1093/cid/cit223.
57. Roca I, Espinal P, Vila-Farrés X, Vila J. The *Acinetobacter baumannii* oxymoron: Commensal hospital dweller turned pan-drug-resistant menace. *Front Microbiol.* 2012;3:148.
58. Espinal P, Seifert H, Dijkshoorn L, Vila J, Roca I. Rapid and accurate identification of genomic species from the *Acinetobacter baumannii* group by MALDI-TOF MS. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:1097–103.
59. Fernández-Cuenca F, Pascual A, Ribera A, Vila J, Bou G, Cisneros JM, et al. Clonal diversity and antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolated in Spain. A nationwide multicenter study: GEIH-Ab project (2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:267–71.
60. Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, et al. Actividad de 18 agentes antimicrobianos frente a aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii*: segundo estudio nacional multicéntrico (proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:4–9.
61. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Fernández-Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, et al. Clinical features and epidemiology of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in Spanish hospitals (GEIH.Ab 2000 project). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:819–24.
62. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Fernández-Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, et al. Risk factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain. A nationwide study. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:874–9.
63. Vila J, Pachón J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections: An update. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:2319–36.
64. López-Alvarez B, Martín-Láez R, Fariñas MC, Paternina-Vidal B, García-Palomo JD, Vázquez-Barquero A. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis: Successful treatment with intraventricular colistin. *Acta Neurochir (Wien).* 2009;151:1465–72.
65. Abbott IJ, Slavin MA, Turnidge JD, Thursky KA, Worth LJ. *Stenotrophomonas maltophilia*: emerging disease patterns and challenges for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9:471–88.
66. Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Kapaskelis AM, Dimopoulos G. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: A systematic review of the literature. *Future Microbiol.* 2009;4:1103–9.
67. Falagas ME, Valkimadi PE, Huang YT, Matthaiou DK, Hsueh PR. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: A systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:889–94.