



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

**RECIENTES AVANCES EN LA
INVESTIGACIÓN DE FÁRMACOS CON
ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA**

Aurora Daza Reyes



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

RECIENTES AVANCES EN LA INVESTIGACIÓN DE FÁRMACOS CON ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA

GRADO EN FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

PRESENTACIÓN: Facultad de Farmacia, septiembre del 2018

Aurora Daza Reyes

Tutor: José Ignacio Candela Lena

Resumen

En la actualidad existe un gran problema de resistencia a los antibióticos debido a su utilización incontrolada, tanto en la comunidad, ya que muchas personas los utilizan indiscriminadamente, como en la industria ganadera, pues su uso ocasiona la presencia de residuos de antibióticos en la carne de los animales, dándose una exposición directa de los consumidores a través de la cadena alimentaria. Esto ocurre en un momento en el que existe una preocupación mundial en cuanto a la dificultad en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes, cuyo número va en aumento. Para combatir a algunos de estos patógenos resistentes nos damos cuenta de que las posibilidades terapéuticas son cada vez más reducidas, a pesar del gran arsenal terapéutico con que contamos, y es por ello por lo que resulta necesario seguir invirtiendo tiempo y dinero en el diseño y elaboración de nuevos antibióticos. Esto actualmente es difícil, ya que la investigación de nuevos fármacos requiere gran cantidad de recursos económicos, este hecho unido a la dificultad de encontrar antibióticos y a la falta de interés de la industria farmacéutica hacen que estemos ante una crisis mundial.

Para combatir este problema, esta revisión presenta algunos avances en materia de antibióticos para conocer como algunos de ellos son capaces de actuar frente a determinadas bacterias resistentes, y como suponen una oportunidad para el tratamiento de infecciones provocadas por estas bacterias. En este contexto se incluyen antibióticos ya autorizados como la tigeciclina, daptomicina, linezolid, los nuevos glucopeptidos (dalbavancina, telavancina y oritavancina) y los antibióticos cefalosporánicos de quinta generación (ceftobiprol y ceftarolina); y otros que aún están en fase de investigación como la teixobactina (junto con la técnica innovadora del iChip) y la pseudouridimicina (PUM).

Palabras clave: antibióticos, resistencia, descubrimiento, ganadería, bacterias

Glosario de siglas y abreviaturas

CMI: concentración mínima inhibitoria

ERV: enterococos resistentes a la vancomicina

iChip: técnica Isolation chip

LMR: límites máximos residuales

NAC: neumonía adquirida en la comunidad

NTP: nucleótido trifosfato

PBPs: proteínas fijadoras de penicilinas

PUM: Pseudouridimicina

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

SCN: estafilococos coagulasa negativos

VISA: *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina

VRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina

ÍNDICE

1. Objetivos	4
2. Introducción	4
2.1. Antibióticos y su uso en la industria ganadera	8
2.2. Antibióticos en piensos medicamentosos.....	8
2.3. Antibióticos como promotores de crecimiento	9
3. Metodología	10
4. Resultados y discusión	11
4.1. Resistencia bacteriana y sus repercusiones en el ser humano	11
4.2. Avances en fármacos antibacterianos	13
4.2.1. Linezolid	13
4.2.2. Tigeciclina	16
4.2.3. Daptomicina	18
4.2.4. Glucopéptidos (Dalbavancina, Telavancina y Oritavancina)	21
➤ Dalbavancina	22
➤ Telavancina.....	23
➤ Oritavancina	23
➤ Aplicaciones terapéuticas y efectos adversos de estos tres fármacos	24
4.2.5. Antibióticos cefalosporánicos (ceftobiprol y ceftarolina)	25
➤ Ceftobiprol	26
➤ Ceftarolina.....	27
➤ Aplicaciones terapéuticas y reacciones adversas de estos fármacos	28
4.2.6. Pseudouridimicina (PUM)	28
4.2.7. Teixobactina	31
5. Conclusiones.....	35
6. Bibliografía	37

1. Objetivos

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los recientes avances que se están produciendo en la investigación en materia de antibióticos, así como conocer su mecanismo de acción, estructuras, acción antibacteriana, aplicaciones terapéuticas y datos de seguridad de los mismos. Además, este trabajo pretende conocer en mayor profundidad en que consiste la resistencia bacteriana y cuál es la problemática que existe hoy en día en cuanto a la aparición de resistencias debida al uso incontrolado de antibióticos, sobre todo en el campo de la ganadería industrial debido al uso de estos fármacos en piensos medicamentosos y promotores del crecimiento. Por último, en esta revisión se pretende exponer algunas alternativas farmacológicas que hayan demostrado ser eficaces para hacer frente a la aparición de resistencias cada vez más presente en la sociedad, así como conocer nuevas técnicas que hayan permitido descubrir moléculas prometedoras.

2. Introducción

Los antibióticos han sido una importante arma para el tratamiento de muchas infecciones, permitiendo disminuir la morbimortalidad causada por muchas de estas infecciones, es por ello que se pensó de forma equivocada que muchas de estas dolencias iban a desaparecer (Maguiña-Vargas et al., 2006). En la actualidad esta visión ha cambiado, ya que existe una crisis de resistencia a los antibióticos basada en su utilización incontrolada. Es necesario señalar que España es uno de los países de la Unión Europea donde más antibióticos de amplio espectro se consumen (Figura 1).

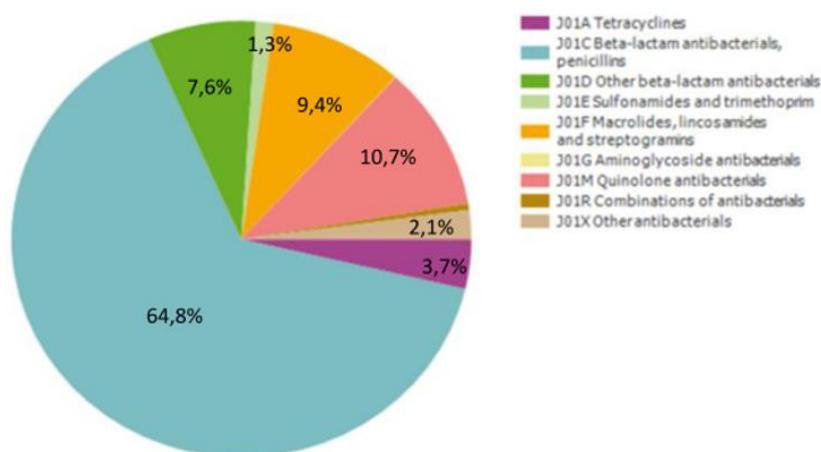


Figura 1. Porcentajes de uso de antibacterianos de uso sistémico en España (2014). Las aminopenicilinas son los antibióticos más utilizados (64,8%) en relación con el resto de los países de la Unión Europea, seguidos por las fluoroquinolonas (10,7%), macrólidos (9,4%), y otros β -lactámicos (7,6%). Por el contrario, las tetraciclinas (3,7%) y sulfamidas (1,3%), entre otros, se emplean en menor grado (Echeverría, 2016).

Muchas personas los utilizan indiscriminadamente para tratar infecciones para las cuales no están indicados, a dosis inadecuadas y durante un período de tiempo incorrecto, pero no solo interviene este factor, también influye su uso en la Alimentación Industrial. Se calcula que aproximadamente el 70% de la producción mundial de antibióticos se emplea en esta industria para el engorde de los animales (Lapeña, 1999), usándose en cantidades enormes para la producción de alimentos de origen animal destinados al consumo humano (Embid, 2000).

Los antibióticos pueden utilizarse en la industria ganadera con fines terapéuticos en forma de piensos medicamentosos, pero también pueden emplearse como promotores de crecimiento favoreciendo el control de la flora bacteriana, lo que conlleva un mayor aprovechamiento de los nutrientes y un aumento del peso de estos animales (Cancho et al., 2000). En el uso de antibióticos como promotores de crecimiento, se administran oralmente en dosis subterapéuticas, siendo una herramienta eficiente para la producción de carne de aves, cerdo y bovino, debido al aumento de la ganancia diaria de peso (Cabezón, 2016).

El uso de estos antibióticos en la industria ganadera, ocasiona la presencia de residuos de antibióticos en la carne de los animales, dándose una exposición directa de los consumidores a estos fármacos (Cabrera et al., 2007). Además, trabajos recientes han demostrado la posibilidad de colonización en el tubo digestivo del hombre por bacterias de origen animal, y la transferencia de genes de resistencia a los antibióticos desde estos microorganismos hasta las bacterias comensales del hombre (Embid, 2000).

En muchos países se aplican protocolos para la crianza de animales de granja para obtener un ganado de calidad superior, esto provoca la aparición de resistencias al antimicrobiano empleado que después se transmite al ser humano a través de la cadena alimentaria (Cartelle et al., 2014). Además, el uso de fármacos en la producción animal ha sido una práctica no regularizada, causando el desarrollo de cepas resistentes a los antibióticos, tanto de bacterias patógenas como no patógenas (Cota-rubio et al., 2014).

Para entender el problema debemos saber que toda sustancia administrada a los animales tendrá múltiples efectos en su organismo, ya que circulará y se metabolizará en distintos órganos y tejidos, los cuales después serán destinados al consumo humano, así como productos que proceden de estos animales, como son la leche y los huevos (Cabezón, 2016).

A esto se le suma otro problema y es que se ha demostrado que en el medio donde criamos los animales, al estar en contacto con las heces, pueden fácilmente circular bacterias que después pasarán a la carne que consumimos y además muchas de estas bacterias resisten a los antibióticos utilizados por el hombre (Lamana, 2013).

Es por todo esto que los antibióticos parecen estar transformando a los animales en focos de bacterias, como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), que tolera varias de las principales clases de antibióticos y que actualmente es un problema a nivel hospitalario. Investigaciones recientes revelan que los segmentos de ADN responsables de esa resistencia pueden saltar de una especie o cepa bacteriana a otra con una facilidad, lo que supone un descubrimiento alarmante (Wenner, 2017).

Otros estudios demuestran que algunas bacterias presentes en el agua y en el pescado, especialmente cuando se exponen a las aguas residuales de humanos y animales, también desarrollan mecanismos de resistencia a los antibióticos, es por eso que la acuicultura podría representar también una de las principales vías para difundir y transportar los organismos resistentes a antibióticos, debido a que los países desarrollados importan grandes cantidades de pescado y mariscos provenientes del extranjero, con lo cual esto podría presentar otra vía de diseminación de resistencias a los antibióticos (Rocha et al., 2015).

Debido a estas resistencias alarmantes, los antimicrobianos deberían ser considerados un recurso precioso y limitado, por lo que sería conveniente estimular el uso adecuado de éstos, para proteger y mantener su efectividad (Labarca y Araos, 2009).

Existe una preocupación mundial en cuanto a la dificultad en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias que han adquirido resistencia a los antibióticos, cuyo número va en aumento. Para combatir algunas de estas enfermedades nos damos cuenta de que las posibilidades terapéuticas son cada vez más reducidas (Gobernado, 2006). Esta situación aparece en un momento en el que los nuevos medicamentos antibacterianos son poco numerosos como para reemplazar aquellos que han perdido su eficacia. A medida que la resistencia se extiende, la duración de la vida útil de estos productos disminuye y como se producen menos medicamentos nuevos, la lucha contra las bacterias es cada vez más complicada (Figuras 2 y 3) (Embidi, 2000).

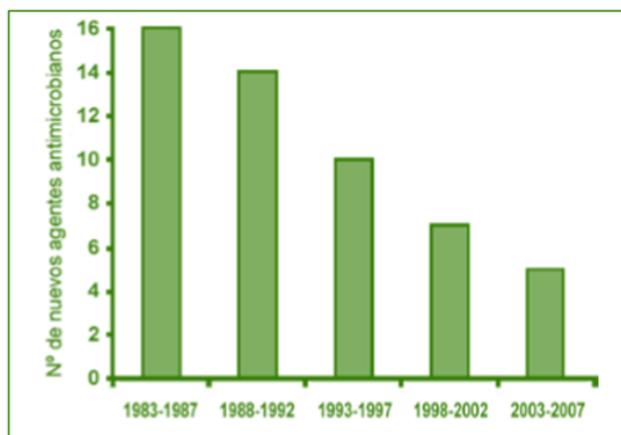


Figura 2. Agentes antibacterianos aprobados en Estados Unidos por quinquenios. Se observa que con el paso de los años el desarrollo de nuevos antibacterianos es más reducido. Sobre todo, está disminuyendo desde hace 25 años atrás (Labarca y Araos, 2009).

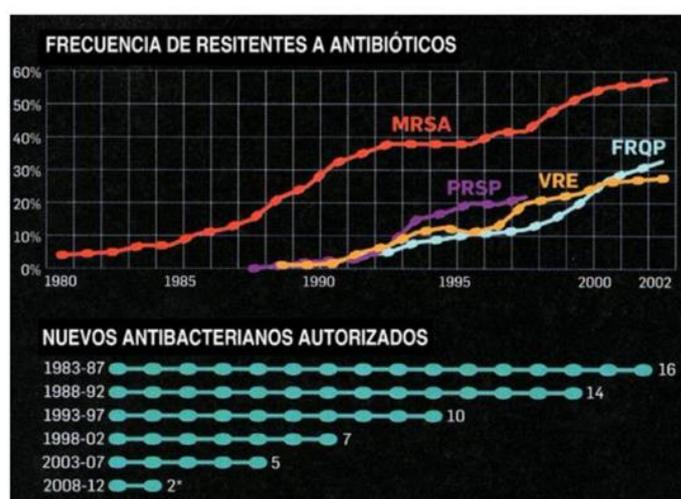


Figura 3. Se muestra el enorme incremento de bacterias en las que sus variantes son resistentes a los antibióticos, mientras que cada 4 años se descubren menos antibióticos (Arellano, 2017).

Debido a esta gran preocupación, y a pesar del gran arsenal terapéutico con que contamos, resulta necesario seguir invirtiendo tiempo y dinero en el diseño y elaboración de nuevos antibióticos (Chávez, 2001). Actualmente, esto es difícil ya que la investigación de nuevos fármacos requiere tiempo y consume una gran cantidad de recursos humanos y económicos. El problema reside en que la resistencia se está extendiendo más rápidamente que la introducción de nuevos compuestos en la práctica clínica, provocando una crisis de Salud Pública (Muñoz et al., 2004). La dificultad de encontrar antibióticos y la falta de interés de la industria farmacéutica, son algunos de los motivos que pueden justificar este estancamiento (Avendaño, 2015).

La introducción de un nuevo fármaco en el mercado, en lo que a investigación y desarrollo se refiere, alcanza un costo aproximado de 1,2 billones de dólares por cada droga, pero resulta necesario asumir estos gastos tan elevados para la creación de nuevos antibióticos (Chávez, 2001). Además, aunque sigamos investigando nuevas moléculas, después de su uso clínico pueden volver a crear nuevas cepas resistentes, entrando así en una historia interminable (Lapeña, 1999). Las partes implicadas en este gran problema, como son los ganaderos, industria farmacéutica, industria de producción de piensos, veterinarios, médicos y científicos en general tienen opiniones diferentes respecto a la conveniencia o no del empleo de antibióticos como promotores de crecimiento y discrepan sobre las repercusiones económicas y sanitarias que pudieran darse debido al uso masivo de estos antibióticos (Torres y Zarazaga, 2002).

2.1. Antibióticos y su uso en la industria ganadera

Podemos definir un agente antimicrobiano como toda sustancia natural, semisintética o sintética, que, en concentración in vivo, muestra actividad antimicrobiana, es decir, mata o inhibe el desarrollo de microorganismos (Cabezón, 2016). En la alimentación ganadera industrial los antibióticos forman parte de la composición de un pienso animal, pudiendo actuar con dos fines, como terapéuticos y/o profilácticos, en forma de premezclas medicamentosas o como promotores de crecimiento. Sin embargo, muchos expertos sustentan que los agentes antimicrobianos deberían utilizarse exclusivamente con fines profilácticos, (solamente en aquellos casos en que esté demostrado su importancia para prevenir una infección) y con fines terapéuticos, como tratamiento de una infección documentada (Cancho et al., 2000).

2.2. Antibióticos en piensos medicamentosos

Un pienso medicamentoso procede de mezclar un medicamento veterinario y el pienso previamente a su comercialización, que por lo general contienen concentraciones relativamente elevadas del fármaco. Tras la administración de estos antibióticos al animal tiene lugar una metabolización que favorece su eliminación, sin embargo, los antibióticos de los piensos medicamentosos pueden originar la presencia de residuos en los alimentos que después se destinarán al consumo humano. La toxicidad de estos residuos varía desde la inocuidad hasta presentar consecuencias clínicas, o, incluso, causar la muerte. La desaparición de estos residuos puede ser rápida no dejando restos, o puede que se originen residuos cuya desaparición sea difícil, necesitando un largo periodo de tiempo para su eliminación (Cancho et al., 2000).

Es por ello que resulta necesario establecer límites máximos residuales (LMR) (aquella concentración aceptable de una sustancia en los tejidos comestibles de un animal y que al ser ingerida por el ser humano no constituye ningún riesgo para su salud) para evitar el uso masivo de estos antibióticos en la industria ganadera (Figura 4) (Cancho et al., 2000).

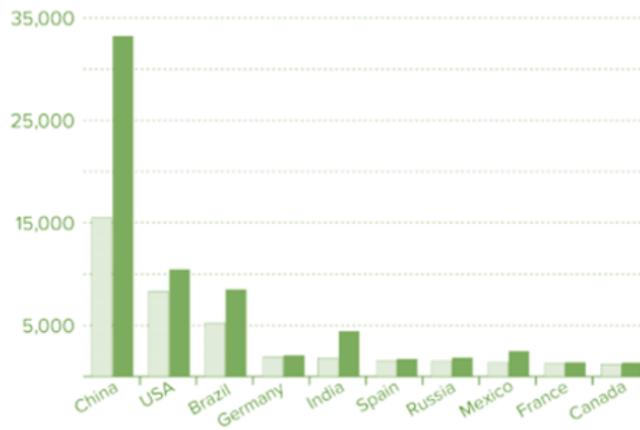


Figura 4. Top 10 de los países consumidores de antibióticos en la ganadería. Datos del 2.010 y predicción para el 2.030 (Casana, 2017).

2.3. Antibióticos como promotores de crecimiento

Los promotores de crecimiento son sustancias naturales o sintéticas con actividad farmacológica que se administran a los animales sanos a través de los piensos para acelerar la ganancia de peso (Cancho et al., 2000).

A los antibióticos utilizados como promotores de crecimiento se les achaca la mayor parte de resistencias de aquellos gérmenes patógenos humanos que afectan al hombre (Cancho et al., 2000). En un futuro, la eliminación del uso de antibióticos como promotores del crecimiento parece ser la opción más sensata, ya que conduciría a la disminución en los niveles de resistencia, como ya se ha observado en algunos casos concretos. No obstante, podría ocurrir que la eliminación de los antibióticos como promotores condujese a un aumento del uso de otros antibióticos con fines profilácticos y terapéuticos. Por eso habría que vigilar estrechamente que no hubiera un aumento en el consumo de antibióticos con fines terapéuticos por una mayor incidencia de infecciones, lo que podría resultar nuevamente en un incremento en la resistencia (Torres y Zarazaga, 2002).

3. Metodología

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica se ha realizado una búsqueda partiendo de las siguientes bases de datos, buscadores y otros recursos electrónicos:

1. **Pubmed:** es un sistema de búsqueda de acceso libre donde se incluyen artículos sobre medicina, salud pública etc. Este recurso ha sido usado sobre todo para buscar artículos científicos en inglés.
2. **ScienceDirect:** es una base de datos donde podemos encontrar libros y revistas sobre investigación científica y médica. Esta ha sido una de las bases de datos más usadas ya que muchos de los artículos revisados en el trabajo estaban disponibles de manera completa y gratuita.
3. **Fama:** es un catálogo de la Universidad de Sevilla donde podemos encontrar artículos y libros. Permite realizar búsquedas según el título del documento, autor, materia etc.
4. **Scielo:** es una biblioteca electrónica que permite la búsqueda de ediciones completas de revistas científicas por orden alfabético, temas etc.
5. **Medline:** es una base de datos de bibliografía médica elaborada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. En esta base de datos se recogen artículos publicados en unas 5.500 revistas médicas desde 1966.
6. **Google Académico:** es un buscador que proporciona acceso a artículos, tesis, libros etc. Esta herramienta ha sido muy usada para la búsqueda de los títulos de determinados artículos que pudieran encajar con la temática de la revisión, para después acceder a ellos en las diferentes bases de datos descritas anteriormente.

Por otra parte, el uso de la aplicación **Mendeley** ha sido clave para la organización y almacenaje de todos los artículos seleccionados, gestión de la información, gestión de referencias bibliográficas (a través del sistema Vancouver) e incluso para la búsqueda de información.

Como criterios generales de selección de artículos se ha tenido en cuenta la fecha de publicación de los mismos (artículos desde el año 2000), las palabras clave usadas y la elección de la bibliografía más reciente y actualizada. Los documentos usados para realizar esta revisión fueron artículos científicos, tesis y revisiones publicadas anteriormente. Inicialmente, se buscaron artículos tanto en inglés como en español cuya idea general estuviera relacionada con la resistencia a los antibióticos, así como a su uso en la industria ganadera; también, aquellos donde se mencionaran posibles moléculas innovadoras o con algún interés desde el punto de vista útil para contrarrestar la resistencia. Posteriormente, se fue buscando información más concreta sobre dichas moléculas.

4. Resultados y discusión

4.1. Resistencia bacteriana y sus repercusiones en el ser humano

Se entiende por resistencia bacteriana, el mecanismo por el cual las bacterias tienen la capacidad de disminuir o inactivar la acción de los antibacterianos. Se producen debido a las mutaciones que experimentan los microorganismos, que condicionan que los antibacterianos pierdan su eficacia (Figura 5) (Echeverría, 2016). Los microorganismos al resistir al ataque de los fármacos antimicrobianos, hacen que estos fármacos se hagan ineficaces, dando lugar a que las infecciones persistan y aumentando el riesgo de propagación (Muñoz et al., 2004). En la inhibición de la reproducción de los patógenos, los antibióticos se ligan a moléculas receptoras y secuencias de nucleótidos de las proteínas que regulan la expresión génica y pueden ejecutar varias acciones, ya sea provocando cambios en la fisiología o en la expresión génica de estos agentes patógenos haciendo que no se reproduzcan (Chávez, 2001).

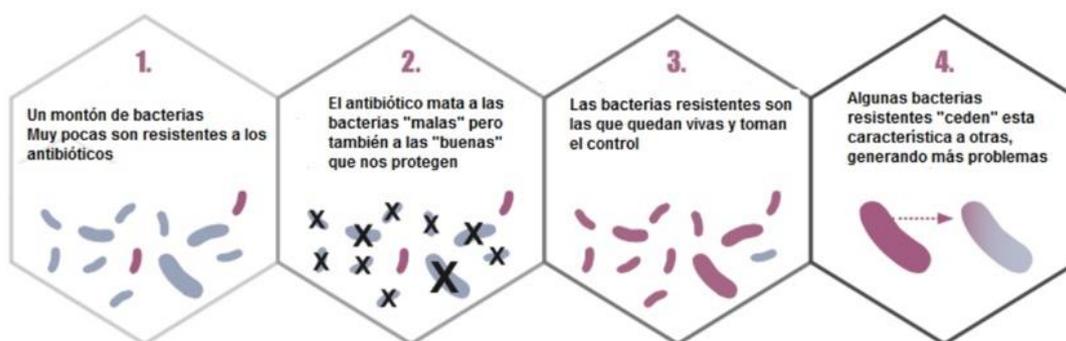


Figura 5. Este esquema explica de manera sencilla el proceso de resistencia a los antibióticos mostrándose que es totalmente natural, aunque cada vez esté más acelerado con el uso inapropiado de antibióticos. Disponible en: <https://naukas.com/2015/01/09/teixobactina-el-superantibiotico/>

La resistencia puede ser natural o adquirida; la adquirida se produce por evolución vertical (mutaciones espontáneas en el cromosoma que se transmiten a la descendencia) u horizontal (transmisión de genes de resistencia por conjugación, transducción y transformación) (Gobernado, 2006). Al principio, la resistencia antibiótica se propaga poco a poco a través de la herencia recibida de los progenitores (la descendencia de las bacterias resistentes nace igualmente resistente), lo que se conoce como transmisión vertical. Pero con el tiempo, los genes de la resistencia van a parar a segmentos de ADN que se desplazan por el genoma bacteriano acabando insertos en plásmidos, cuyas copias son intercambiadas con facilidad entre bacterias de distintas especies. Son esos plásmidos, y no las bacterias, los principales culpables de la difusión de la resistencia. Cuando las bacterias se exponen reiteradamente a los antibióticos, desarrollan mutaciones que les permiten mantener un alto índice de multiplicación

sin perder la resistencia, aunque los antibióticos desaparezcan. Un ejemplo se da en el intestino donde a veces los plásmidos se transfieren de una bacteria a otra en un paciente y después se recombinan. También es posible que varios genes de resistencia acaben reunidos en el mismo plásmido (Wenner, 2017).

En la resistencia bacteriana producida por el mal uso y abuso de fármacos antibióticos, se plantea que la utilización de estos antibióticos elimina los microorganismos más sensibles, dejando que proliferen otros menos frecuentes y no susceptibles a la droga, y son estos entonces los que comienzan a proliferar y diseminarse (Chávez, 2001). La aparición de las resistencias bacterianas deriva de la convergencia de múltiples factores que son responsables de ella en mayor o menor medida. Estos factores implicados se pueden visualizar en la Figura 6 (Echeverría, 2016).

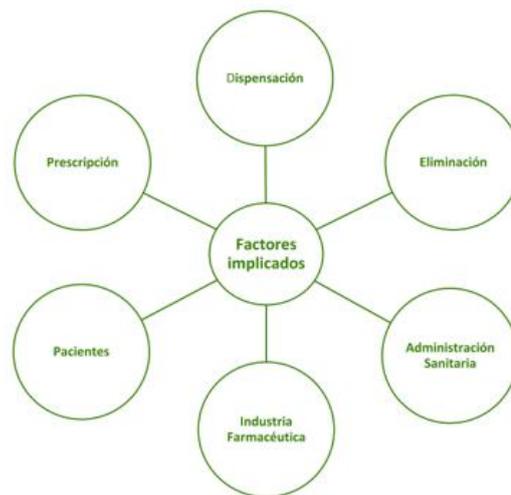


Figura 6. Esquema donde se representan los factores implicados en la resistencia bacteriana (Echeverría, 2016).

Uno de los factores que más nos hace pensar que el abuso de los antibióticos crea la aparición de resistencias bacterianas es el hecho de que la disminución del uso de estos antibióticos en la industria ganadera lleva a un descenso de las resistencias. Esto se ha comprobado en numerosos análisis, como el realizado durante la campaña de reducción del uso de antibióticos en Bélgica, donde se observó una disminución general en las resistencias de *E. coli* en diferentes especies ganaderas debido a la disminución del uso de estos antibióticos (Casana, 2017).

Por otra parte, es importante mencionar que el no tomar antibióticos de manera individual no conduce a una protección contra la resistencia bacteriana, ya que el riesgo de que una persona sea colonizada por bacterias resistentes aumenta cuando esta persona vive en una comunidad donde los antibióticos son abundantemente prescritos (Embid, 2000).

La transmisión tendría lugar por vía oral de una persona a otra, por el agua o por alimentos contaminados. Además, parecen producirse intercambios entre las bacterias intestinales que colonizan los animales y las que invaden el tubo digestivo de la población en una misma región. Así, las personas que viven cerca de granjas en las que se manipulan antibióticos poseen bacterias intestinales resistentes con mayor frecuencia que la población general (Embid, 2000). Otro punto importante es el hecho de que no podemos vencer cualquier resistencia adquirida simplemente administrando cantidades, esto se debe a que la dosificación de los antibióticos está regulada para conseguir concentraciones eficaces y seguras en el ser humano. Si esa concentración es demasiado alta exponemos al paciente a la toxicidad propia del antibiótico (Rodríguez, 2011).

4.2. Avances en fármacos antibacterianos

4.2.1. Linezolid

Linezolid es un antibiótico de tipo oxazolidinona que posee una gran actividad contra bacterias grampositivas, tanto las que son susceptibles a antibióticos, como las que ya son resistentes a los mismos, incluido SARM. En este momento, por desgracia hay pocas opciones que puedan ser efectivas para tratar pacientes con infecciones causadas por SARM, hasta ahora el tratamiento de primera línea se basaba en el uso de la vancomicina, ya que otros antibióticos como las fluoroquinolonas o las cefalosporinas de tercera generación son ineficaces (Weigelt et al., 2005).

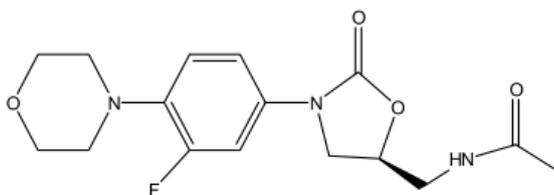


Figura 7. Estructura química del linezolid

- **Mecanismo de acción del linezolid**

Linezolid es una oxazolidinona de bajo peso molecular capaz de unirse reversiblemente a la subunidad 23S del ribosoma (Sitio P), que es una fracción de la subunidad 50S del ribosoma, de tal manera que impide que se forme el complejo entre el ribosoma y el ARNt-fmet no formándose el complejo de iniciación 70S (compuesto entre otras cosas por las subunidades 30S y 50S, y el ARNt-fmet) y, por lo tanto, inhibiendo la síntesis de proteínas (De Cáceres, 2016) (Soriano, 2008).

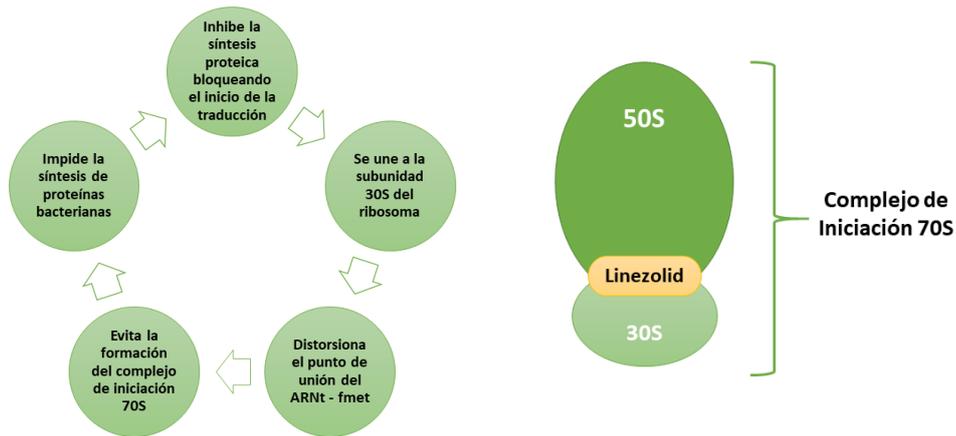


Figura 8. Mecanismo de acción del linezolid

- **Actividad antibacteriana del linezolid y la posible resistencia al fármaco**

Desde el punto clínico, las bacterias grampositivas se han convertido en un gran problema a nivel hospitalario, ya que producen infecciones nosocomiales cada vez más importantes a nivel mundial. El uso generalizado de agentes antimicrobianos en entornos hospitalarios ha contribuido a la aparición de patógenos grampositivos resistentes haciendo que el problema sea aún más alarmante; un buen ejemplo de ello es la aparición de SARM (Weigelt et al., 2005).

Además de ser activo frente a SARM, el linezolid también presenta actividad frente a otros grampositivos como son *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. epidermidis*, además también será activo frente a *Mycobacterium tuberculosis* (Del Castillo y Soto, 2008).

Hasta ahora la vancomicina intravenosa seguía siendo la terapia estándar, pero las preocupaciones sobre las cepas de *S. aureus* con sensibilidad reducida a la vancomicina suponen la necesidad de búsqueda de fármacos alternativos. Algunos fármacos como la teicoplanina o la quinupristina-dalfopristina podrían ser una alternativa, pero, sin embargo, solo los encontramos como preparaciones para administración parenteral y esto puede hacer que las hospitalizaciones sean más largas. Como alternativa, el linezolid se puede administrar vía oral y además presenta una biodisponibilidad del 100% después de su administración (Weigelt et al., 2005).

Muchos ensayos clínicos demuestran que linezolid representa una gran alternativa para el tratamiento de infecciones causadas por SARM, en estos ensayos se pone de manifiesto además que este fármaco es tan eficaz como las terapias hasta ahora más usadas, como es el tratamiento con vancomicina, y además aportan datos que demuestran lo bien tolerado que es este fármaco en los pacientes en estudio.

Esto se refleja en un estudio donde se evaluó la eficacia del linezolid frente a SARM comparándolo además con la actividad de la vancomicina como tratamiento estándar. En este estudio se obtuvieron resultados favorables, ya que los porcentajes de curación en los pacientes fueron del 73.2% en pacientes tratados con linezolid y del 73.1% en los tratados con vancomicina. En cuanto a la efectividad antimicrobiana frente a SARM, los resultados también fueron prometedores, ya que las tasas de erradicación fueron del 60.7% en el grupo tratado con linezolid y del 63.2% en el grupo tratado con vancomicina (Weigelt et al., 2005). En otros estudios clínicos donde se ha usado el linezolid para el tratamiento de la neumonía nosocomial, se han demostrado mayores tasas de curación y erradicación del patógeno en comparación con la vancomicina. En infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos este fármaco también ha demostrado ser más eficaz que la vancomicina, además de demostrar mayor erradicación bacteriana y menores complicaciones para los pacientes (De Cáceres, 2016) (Cué, 2007). Esta mayor actividad con respecto a la vancomicina podría deberse en cierta parte a su buena concentración en el tejido pulmonar y su excelente biodisponibilidad oral (Maguiña-Vargas et al., 2006).

En cuanto a la resistencia, algunos estudios no encontraron indicios de resistencia ni en los grupos tratados con linezolid ni en los tratados con vancomicina, tanto al inicio del tratamiento como al final del mismo (Weigelt et al., 2005), sin embargo, otros autores sustentan que ya desde el año 2001 ha habido indicios de resistencia a este fármaco en determinados pacientes que fueron tratados con linezolid durante periodos largos de tiempo, aunque también subrayan que las tasas de resistencia aún continúan siendo bajas (inferiores al 0.5%) en bacterias grampositivas (Soriano, 2008) (Casellas, 2011). Estos autores especifican que el desarrollo de las resistencias puede estar debido a mutaciones cromosómicas que hayan modificado ARN ribosomal 23S o alguna proteína ribosómica (Soriano, 2008) (De Cáceres, 2016).

- **Aplicaciones terapéuticas del linezolid**

Linezolid es un fármaco indicado el tratamiento de infecciones causadas por bacterias grampositivas, principalmente presenta actividad bactericida frente a *Streptococcus pneumoniae* farmacorresistente y frente a SARM, de tal manera que este fármaco estaría indicado para el tratamiento de neumonías (ya que presenta una elevada difusión pulmonar y una gran actividad) causadas por estos agentes bacterianos, así como infecciones complicadas del tejido blando y de la piel y otras infecciones del pie diabético (Weigelt et al., 2005) (Cué, 2007) (Maguiña-Vargas et al., 2006) (De Cáceres, 2016). En estudios recientes también se ha

descrito la eficacia del linezolid en el tratamiento de un paciente adulto con fibrosis quística y colonización persistente por SARM (Del Castillo y Soto, 2008).

Los efectos adversos generalmente fueron leves presentándose algunos a nivel gastrointestinal (diarrea y náuseas), además de algunos cambios en la percepción del gusto (Weigelt et al., 2005). Otras posibles reacciones adversas descritas son la mielosupresión, colitis pseudomembranosa y acidosis láctica (Cué, 2007). A pesar de ello, los datos de seguridad del linezolid demuestran que es un fármaco bastante seguro y bien tolerado (Weigelt et al., 2005).

4.2.2. Tigeciclina

- **Descubrimiento de la tigeciclina**

La tigeciclina es un antibiótico desarrollado para combatir la resistencia bacteriana, este compuesto está emparentado con las tetraciclinas (De Cáceres, 2016), tratándose de una glicilciclina (son congéneres de las tetraciclinas con sustituyentes que les confieren actividad de amplio espectro) derivada de la molécula de la minociclina (Figura 9). Su desarrollo se basó en la incorporación del radical N,N-dimetilglicilamido en la posición 9 de la minociclina (Figura 10), que evita los principales mecanismos de resistencia a las tetraciclinas y mejora el espectro. Esta incorporación dio lugar a la tigeciclina, cuya fórmula empírica es $C_{29}H_{39}N_5O_8$ (Gobernado, 2006).

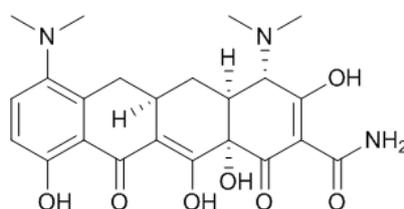


Figura 9. Estructura de la minociclina.

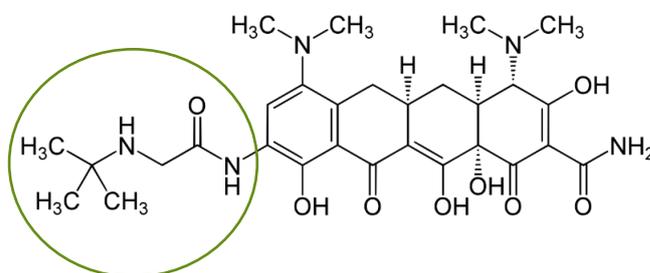


Figura 10. Estructura de la tigeciclina. Se observa el radical N,N-dimetilglicilamido en color verde en la posición 9 de la minociclina.

- **Mecanismo de acción de la tigeclina**

La tigeclina es un antibiótico bacteriostático que posee el mismo mecanismo de acción que las tetraciclinas, se une a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano e inhibe la síntesis proteica bloqueando la entrada de las moléculas de aminoacil ARNt en el lugar aceptor del ribosoma (sitio A), inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas (Figura 11). Esto hace que la configuración del ribosoma se vea alterada para dar cabida al voluminoso grupo 9-t-butil-glicilamido, lo que determina menor posibilidad de alterarse por los principales mecanismos de resistencia de las bacterias resistentes a las tetraciclinas (Gobernado, 2006).

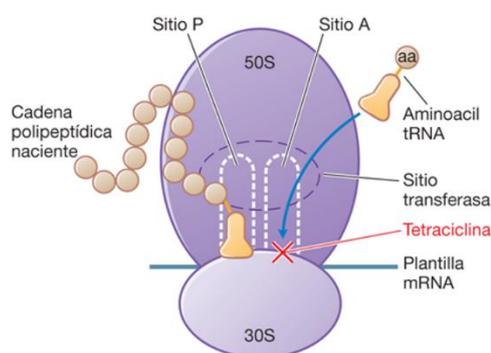


Figura 11. Mecanismo de acción de la tigeclina muy relacionado con el que llevarían a cabo las tetraciclinas. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/>

- **Actividad antibacteriana de la tigeclina y sus aplicaciones terapéuticas**

La tigeclina representa un gran avance en la terapia antimicrobiana, ya que es activa frente a bacterias resistentes, tanto grampositivas como gramnegativas aerobias y anaerobias; además, estudios clínicos demuestran su gran valor terapéutico en diversas infecciones comunitarias y nosocomiales (Maguiña-Vargas et al., 2006).

Entre los grampositivos aerobios estudiados se encuentran *Streptococcus pneumoniae* incluyendo las cepas resistentes a la penicilina, SARM, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la metilina y *Staphylococcus haemolyticus*, entre otros (Gobernado, 2006).

Entre las enterobacterias gramnegativas se incluye a *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Aeromonas hydrophila*, etc. (Gobernado, 2006). Sin embargo, a pesar de su gran espectro antibacteriano, esta molécula posee limitaciones al tener baja actividad frente a *P. aeruginosa* y además algunas de sus características farmacocinéticas no son del todo favorables, ya que posee baja concentración plasmática en el organismo (Labarca y Araos, 2009).

En cuanto a sus aplicaciones terapéuticas, este antibiótico es usado en el tratamiento en monoterapia de infecciones intraabdominales, cutáneas y de tejidos blandos, tanto hospitalarias como adquiridas en la comunidad, incluyendo apendicitis complicadas, perforaciones, abscesos intraabdominales, infecciones profundas de tejidos blandos, quemaduras y úlceras infectadas. Se usa principalmente en infecciones graves con sospecha de estar causadas por bacterias resistentes a otros antibióticos. Otra indicación, pero que requiere confirmación, es el tratamiento de aquellas infecciones producidas por *Acinetobacter* productor de carbapenemasas, debido a que cada vez son más frecuentes las cepas que sólo son sensibles a la colistina (tóxica) y a la ampicilina con sulbactam (poco eficaz). También estaría indicada en enfermos con sospecha de infecciones polimicrobianas, con alteración de la función renal o insuficiencia hepática, o en los que hayan fracasado otros antibióticos. Finalmente, también puede ser útil para cualquier otro tipo de infección causada por bacterias grampositivas multirresistentes, como alternativa al linezolid, cuando este último no esté indicado, o en casos específicos de alergia a otros antibióticos, como los β -lactámicos (Gobernado, 2006). También se ha comunicado la eficacia de tigeciclina en el tratamiento de infecciones respiratorias causadas por *A. baumannii* en enfermos sometidos a ventilación mecánica. Por último, se ha estudiado en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), aunque esta indicación no está actualmente aprobada (Del Castillo y Soto, 2008).

Posee buen perfil de eficacia y seguridad, aunque está contraindicado en enfermos con hipersensibilidad a las tetraciclinas, en mujeres embarazadas y en niños (Gobernado, 2006).

4.2.3. Daptomicina

La daptomicina es un antibiótico lipopeptídico que posee un núcleo hidrofílico y una cola lipofílica (Soriano, 2008). Este nuevo antibiótico es usado en casos muy especiales de cepas resistentes grampositivas como son *S. aureus* y posee actividad bactericida de larga vida media administrándose en una única dosis (Maguiña-Vargas et al., 2006).

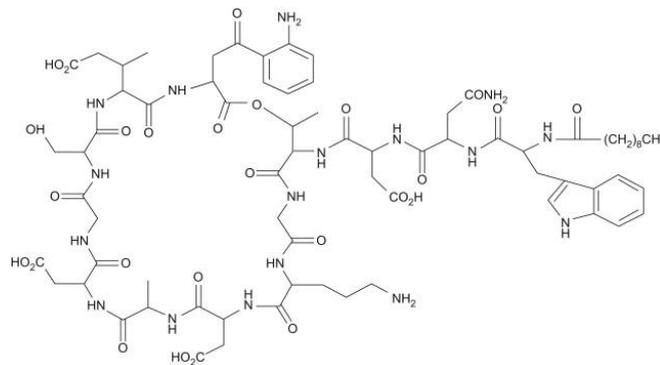


Figura 12. Estructura química de la daptomicina

- **Mecanismo de acción de la daptomicina**

Este antibiótico se inserta en la membrana citoplasmática de bacterias grampositivas creando poros dependientes de iones calcio que conducen a la liberación de diversos componentes celulares. Este proceso provoca un reflujo de iones potasio desde el medio intracelular al extracelular, alterando el potencial de membrana que provoca que la célula sea incapaz de seguir produciendo ATP, deteniéndose los procesos vitales de la bacteria y provocándose finalmente la muerte celular sin lisis (Soriano, 2008).

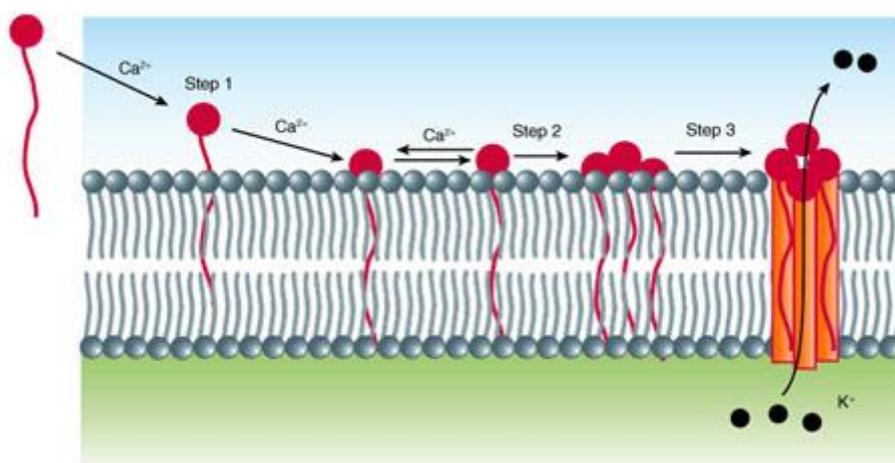


Figura 13. Mecanismo de acción del antibiótico daptomicina. Disponible en: <http://karlaliz27.blogspot.com/2011/06/mecanismo-de-accion-de-los-antibioticos.html>

- **Actividad antibacteriana de la daptomicina**

La daptomicina generalmente produce un efecto bactericida frente a la mayoría de las bacterias grampositivas, incluidos patógenos resistentes a otros antibióticos, como SARM. También es muy activa frente a *S. pneumoniae*, especies de *Corynebacterium*, *Streptococcus* del grupo viridans, *L. monocytogenes* y especies de *Bacillus* (Soriano, 2008).

SARM constituye en la actualidad una de las causas más frecuente de infección, tanto en el medio hospitalario como en la comunidad. La vancomicina era considerada hasta hace poco como el antibiótico de elección para las infecciones graves por SARM, sin embargo, a lo largo de los últimos años, se ha comprobado el incremento progresivo en los valores de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la vancomicina, así como fracasos terapéuticos asociados al aislamiento de cepas con sensibilidad disminuida a la vancomicina y otras resistentes a dicho antibiótico. Es por ello que la daptomicina aparece como alternativa en el tratamiento de infecciones producidas por SARM, ya que en algunos estudios se pone de manifiesto la excelente actividad bactericida, considerándose una alternativa en el tratamiento de las infecciones graves producidas por esta bacteria resistente (Picazo et al., 2011).

Al analizar la actividad de la daptomicina frente a SARM durante un periodo de 10 años, se descubrió que la actividad de la daptomicina permaneció estable a lo largo de ese periodo de tiempo, además al analizar los valores de la CMI, se observó que la daptomicina presentaba una actividad de 2 a 4 veces superior a la de vancomicina, teicoplanina y linezolid (Picazo et al., 2011).

En cuanto a la aparición de cepas no sensibles a daptomicina, realmente existe una incidencia muy baja y, además, no se ha visto incrementada en los últimos años después de su introducción en clínica. A pesar de ello, es necesario realizar estudios de seguimiento con el fin de detectar posibles incrementos en los valores de la CMI y posibles apariciones de cepas no sensibles (Picazo et al., 2011).

- **Aplicaciones terapéuticas y limitaciones de la daptomicina**

La daptomicina está indicada para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y partes blandas, endocarditis infecciosa del lado derecho y bacteriemia. Algunos estudios han demostrado que la daptomicina es tan eficaz como la asociación de vancomicina con gentamicina con un porcentaje de éxito del 45% frente al 27% en bacteriemia persistente y del 60% frente al 45% en bacteriemia no complicada. Debido a esto se recomienda la daptomicina como terapia de inicio en pacientes con bacteriemia persistente, cuando la CMI de vancomicina es $>1\text{mg/L}$ o en situaciones de riesgo (inmunocomprometidos, pie diabético, insuficiencia renal, etc.) (De Cáceres, 2016).

Sin embargo, a pesar de sus aplicaciones, esta molécula posee limitaciones, ya que a pesar de su potente actividad bactericida frente a *S. pneumoniae*, los ensayos clínicos con daptomicina en la neumonía, no han proporcionado resultados equiparables a los obtenidos con otros tratamientos convencionales. Sin embargo, en otros modelos de infección pulmonar, como en las asociadas a una lesión tisular, el antibiótico si ha mostrado ser eficaz. Estos resultados, junto con la demostración de que la daptomicina se inhibe por el surfactante pulmonar, podrían explicar la menor eficacia del antibiótico en neumonías (como la neumocócica), en donde la infección está confinada en el interior de la vía aérea (Soriano, 2008).

4.2.4. Glucopéptidos (Dalbavancina, Telavancina y Oritavancina)

Hoy en día las infecciones de piel y tejidos blandos poseen una elevada prevalencia y muchas de ellas son producidas por *S. aureus*. Además, teniendo en cuenta que cada vez es mayor la aparición de cepas resistentes, se necesitan nuevos antibióticos que hagan frente a bacterias grampositivas, y este es el caso de estos nuevos fármacos que presentan eficacia similar a los glucopéptidos tradicionales (Candela et al., 2017).

Con los glucopéptidos de primera generación (vancomicina y teicoplanina) como base se han sintetizado nuevos glucopéptidos, concretamente lipogluco péptidos, como la dalbavancina, telavancina y oritavancina (Figura 14), que han demostrado actividad bactericida contra bacterias grampositivas resistentes como lo son SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (VRSA), enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) y *Staphylococcus pneumoniae* resistente (Cué, 2007) (Castellano y Perozo, 2010). Además, también hay indicios de que estos nuevos fármacos poseen actividad frente a cepas de *S. aureus* que ya presentan resistencia al linezolid (Bisso-andrade, 2012).

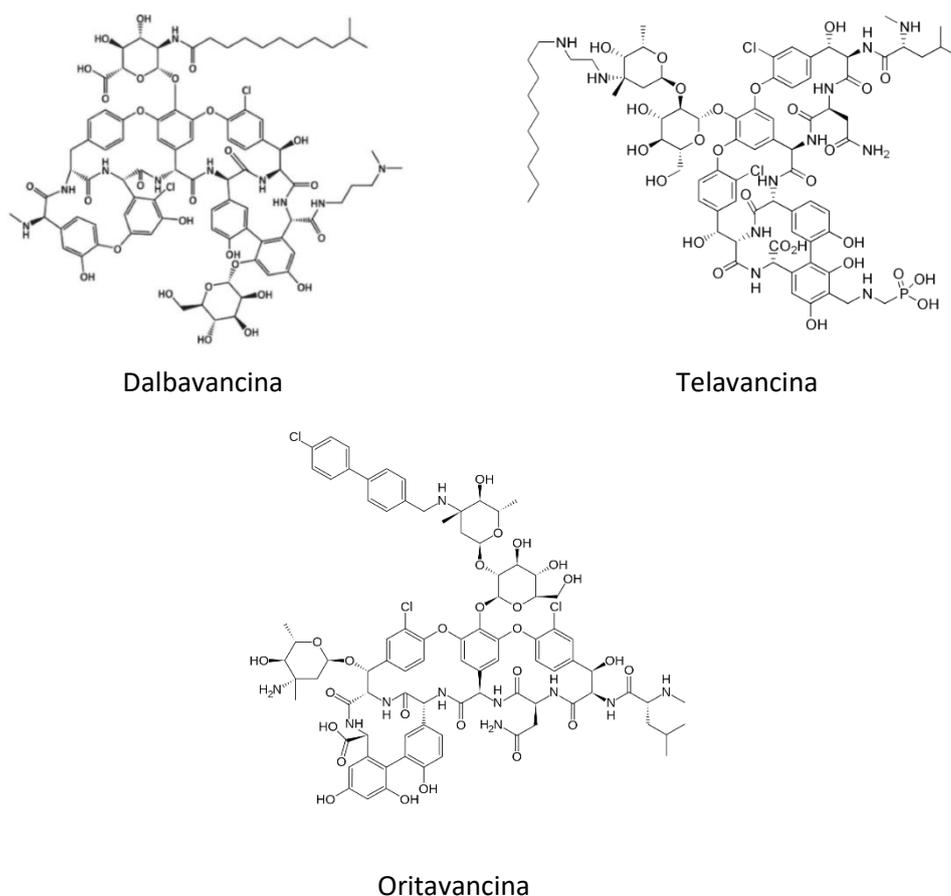


Figura 14. Estructuras químicas de la dalbavancina, telavancina y oritavancina respectivamente.

➤ Dalbavancina

La dalbavancina es un antibiótico lipoglucopeptido semisintético que posee el mismo mecanismo de acción que la vancomicina, pero además presenta actividad bactericida (Casellas, 2011). Este fármaco inhibe las últimas fases de la síntesis de la pared celular bacteriana de las bacterias grampositivas del mismo modo que la vancomicina, es decir, se une al extremo D-alanil-D-alanina del peptidoglicano, interfiriendo con la acción de las enzimas transpeptidasas y transglucosilasas (responsables de catalizar el entrecruzamiento del peptidoglicano), evitando así la polimerización, destruyendo la pared celular y causando la muerte celular. Aunque el mecanismo sea el mismo que el de la vancomicina, este nuevo fármaco posee un mecanismo múltiple ya que, además, se une mediante su cadena lipofílica a la membrana celular (lípidos II), lo que potencia su adherencia y su actividad en comparación con la tradicional vancomicina (Canencia et al., 2015) (Cruz, 2015) (Cercenado, 2017) (Candela et al., 2017).

• Actividad antibacteriana de la dalbavancina

La dalbavancina presenta un amplio espectro de actividad in vitro frente a prácticamente todos los microorganismos grampositivos de interés clínico tanto aerobios como anaerobios, además su actividad es mucho más potente (4-8 veces superior) que la que presenta la vancomicina. Es activa frente a diferentes especies de microorganismos multirresistentes incluyendo SARM, *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad reducida a los glucopeptidos, *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina y algunas cepas de microorganismos resistentes a la teicoplanina (Cué, 2007) (Maguiña-Vargas et al., 2006) (Canencia et al., 2015) (Cercenado, 2017). También se ha visto que sería un fármaco potencialmente efectivo contra infecciones provocadas por ERV, *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistente al linezolid. (Cercenado, 2017).

En cuanto a la aparición de resistencias hasta la fecha no se ha descrito ningún indicio de ello, además el hecho de que aparezca esta resistencia es poco probable, al tratarse de un antimicrobiano que posee un mecanismo de acción múltiple, lo que hace que actúe sobre varias dianas y esto parece ser la causa de la tan baja tasa de resistencia ante este fármaco (Soriano, 2008) (Castellano y Perozo, 2010) (Cercenado, 2017). De todos los estudios donde se han analizado un gran número de cepas, se ha podido deducir que la resistencia que presentan ante este fármaco es muy poco frecuente (menos del 1% de las cepas estudiadas) (Cercenado, 2017).

➤ Telavancina

Al igual que la dalbavancina, es un lipoglucopeptido estructuralmente similar a la vancomicina, pero, además, contiene una cadena lipofílica lateral, la cual, incrementa el anclaje del antibiótico en la membrana celular, favoreciendo la afinidad por el lípido II; mientras que la fracción polar, mejora las características farmacocinéticas de la droga (absorción, distribución, metabolismo y excreción renal) (Castellano y Perozo, 2010).

Su modo de acción es múltiple, básicamente posee el mismo mecanismo que la vancomicina, pero 10 veces más potente. Adicionalmente, posee otro mecanismo de acción que no posee la vancomicina, ya que la telavancina interactúa con la membrana celular grampositiva para producir cambios en el potencial de membrana y alterar la permeabilidad celular (Castellano y Perozo, 2010).

- **Actividad antibacteriana de la telavancina**

La telavancina posee mayor actividad bactericida que la vancomicina y presenta un marcado efecto bactericida frente a *S. aureus*, incluidos SARM y *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina (VISA) (Soriano, 2008) (Castellano y Perozo, 2010). Es igualmente bactericida frente a enterococos, incluidos los del fenotipo VanA. Además, su actividad frente a *S. pneumoniae* es muy considerable, así como frente a estreptococos betahemolíticos, *L. monocytogenes* y *Corynebacterium spp.* (Soriano, 2008). Concretamente ante este fármaco no se han declarado cepas resistentes (Castellano y Perozo, 2010).

➤ Oritavancina

La oritavancina es un glucopeptido antibacteriano que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular y dificultando la integridad de la membrana, lo que da lugar a una rápida muerte celular al igual que los otros dos glucopeptidos vistos anteriormente (Canencia et al., 2015). Además, en contraste con la vancomicina, la oritavancina se dimeriza y es capaz de anclarse dentro de la membrana celular bacteriana. Se cree que las interacciones que se generan son la base para su mayor actividad antibacteriana (Figura 15) (Castellano y Perozo, 2010).

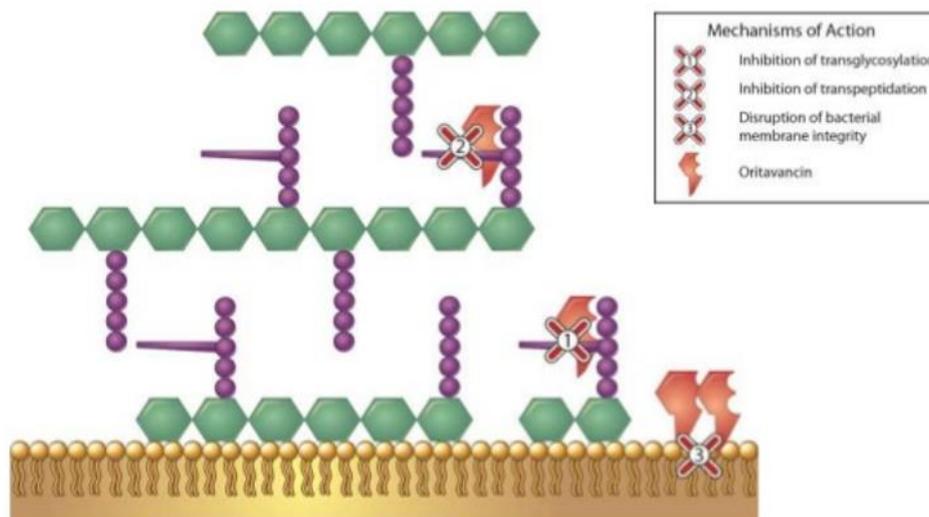


Figura 15. Mecanismo de acción de los glucopéptidos y más concretamente de la oritavancina. En la figura se muestra la inhibición de la transglicosilación, de la transpeptidación y el anclaje de la oritavancina en la membrana celular. Disponible en: <https://es.slideshare.net/>

- **Actividad antibacteriana de la oritavancina**

La oritavancina no muestra inferioridad en cuanto a la tasa de curación de infecciones con respecto a la vancomicina (Canencia et al., 2015). Se ha demostrado que tiene potente actividad in vitro contra ERV, estafilococos, SARM, VRSA y bacterias grampositivas anaerobias (Canencia et al., 2015) (Cué, 2017).

En cuanto a la aparición de resistencias a este fármaco, en el caso de *S. aureus*, no se ha observado resistencia, sin embargo, in vitro, se han obtenido cepas de enterococos portadoras de los genes vanA y vanB que poseen susceptibilidad disminuida a este antibiótico (Castellano y Perozo, 2010).

➤ **Aplicaciones terapéuticas y efectos adversos de estos tres fármacos**

Estos fármacos están indicados en pacientes adultos con infecciones de piel y tejidos blandos o con neumonía adquirida en la comunidad. Normalmente, se usan cuando existe evidencia clara de infecciones bacterianas por grampositivos resistentes a múltiples fármacos como en el caso de SARM (Cué, 2007) (Bisso-andrade, 2012) (Segura y Brenes, 2014) (Canencia et al., 2015) (Candela et al., 2017).

También están indicados para el tratamiento de este tipo de infecciones de la piel provocadas por *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* etc (Cercenado, 2017).

En el caso de los efectos adversos la mayoría son leves, como náuseas, diarrea, cefalea y vómitos; también en algunos casos se han observado reacciones de hipersensibilidad y otras reacciones adversas relacionadas con la perfusión de estos fármacos (síndrome del hombre rojo) (Canencia et al., 2015) (Candela et al., 2017).

4.2.5. Antibióticos cefalosporánicos (ceftobiprol y ceftarolina)

Los antibióticos cefalosporánicos o cefalosporinas poseen un amplio espectro de actividad bacteriana, probada eficacia y alto perfil de seguridad. Estos antibióticos han ido evolucionando de generación en generación a la par que se han ido encontrando nuevos mecanismos de resistencia bacteriana a estos fármacos. Gracias a esta evolución dentro del grupo de los antibióticos cefalosporánicos, ha surgido una nueva generación de antibióticos activos contra bacterias grampositivas multirresistentes, denominada cefalosporinas de quinta generación, y así aparecen los fármacos ceftobiprol medocaril y la ceftarolina fosamil (Figura 16), que poseen una gran potencia antibacteriana y pocas reacciones adversas (Rodríguez-Riera et al., 2013).

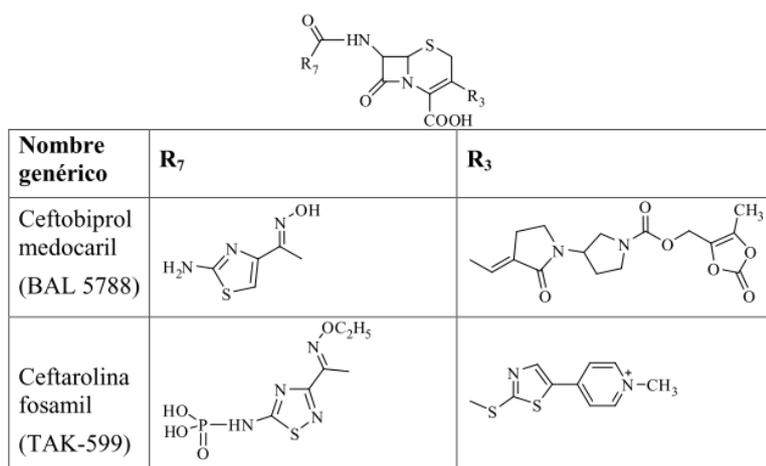


Figura 16. En la figura se muestra el núcleo general de todas las cefalosporinas en la estructura superior y los radicales de las posiciones R3 y R7 de los nuevos fármacos cefalosporánicos (ceftobiprol y ceftarolina).

En cuanto al mecanismo de acción de las cefalosporinas, llevan a cabo una inhibición competitiva al unirse a las proteínas fijadoras de penicilinas (PBPs), imposibilitando que estas ejerzan su acción en la unión y entrecruzamiento de las cadenas de peptidoglucano (Cruz y Sánchez, 2011). La base estructural de estos antibióticos lo constituye el ácido 7- aminocefalosporánico, con cadenas laterales en las posiciones 3 y 7. Las modificaciones en estas cadenas dan lugar a la gran variedad de cefalosporinas existentes, los sustituyentes en las posiciones 3 y 7 influyen en las conformaciones espaciales de cada cefalosporina y definen las interacciones que pueden establecer con los radicales de las PBPs, influyendo en la reactividad del anillo β -lactámico para alcanzar mayor afinidad por las PBPs que caracterizan a las bacterias resistentes a los antibióticos

β -lactámicos (Castellano y Perozo, 2010) (Cruz y Sánchez, 2011) (Rodríguez-Riera et al., 2013). En las nuevas cefalosporinas se modifican los sustituyentes de la posición 3, donde se emplean cadenas con anillos que incrementan notablemente su acción frente a bacterias grampositivas, la introducción de estos sustituyentes define que sean muy activas frente a SARM. Este hecho es importante ya que las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, lo son también a todos los β -lactámicos, incluyendo las penicilinas y las cefalosporinas (a excepción de las nuevas cefalosporinas ceftobiprol y ceftarolina) (Castellano y Perozo, 2010) (Cruz y Sánchez, 2011). Estos nuevos fármacos también muestran actividad frente a *Streptococcus pneumoniae* resistentes a las penicilinas (Cruz y Sánchez, 2011).

➤ **Ceftobiprol**

Es el componente activo del profármaco ceftobiprol medocaril (BAL5788), que se obtiene inmediatamente después de la administración parenteral del profármaco gracias a las esterases plasmáticas que lo convierten en ceftobiprol, siendo el que realmente posee la actividad antimicrobiana (Soriano, 2008).

- **Actividad antibacteriana del ceftobiprol**

El ceftobiprol es un fármaco que posee potente actividad contra las bacterias gramnegativas y grampositivas. Al igual que en todos los β -lactámicos, el sitio de unión del ceftobiprol a las PBPs es el determinante más importante de su actividad antibacteriana, ya que estas proteínas son elaboradas por determinados patógenos como mecanismo de resistencia (Castellano y Perozo, 2010) (Cruz y Sánchez, 2011). El ceftobiprol se une e inhibe a la PBP2a y a la PBP2x, las principales enzimas implicadas en la resistencia a la meticilina y la penicilina en el estafilococo y el neumococo, respectivamente (Soriano, 2008) (Rodríguez-Riera et al., 2013). Esta cefalosporina también inhibe las PBPs de otros patógenos, tanto grampositivos como gramnegativos, y es resistente a muchas de las betalactamasas conocidas (Soriano, 2008).

Ceftobiprol es activo tanto frente a SARM (inhibe la enzima PBP2a mutada y de esta forma inactiva a SARM, ceftobiprol se une en el sitio activo de la PBP2a y rápidamente forma un complejo acil-enzima, esta interacción produce la hidrólisis de la molécula que determina la inhibición estable de la enzima) (Castellano y Perozo, 2010) (Cruz, 2015), como a determinados estafilococos coagulasa negativos (SCN) tanto sensibles como resistentes a la meticilina, VRSA y *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina (Soriano, 2008) (Castellano y Perozo, 2010)

(Morejón, 2011) (Rodríguez-Riera et al., 2013). Este fármaco además de actuar frente a bacterias grampositivas, también posee un espectro similar al de las cefalosporinas de cuarta generación frente a las bacterias gramnegativas (Soriano, 2008) (Castellano y Perozo, 2010) (Cruz y Sánchez, 2011).

En cuanto a la aparición de resistencias a este fármaco, se ha señalado que es bastante difícil que *S. aureus* desarrolle resistencia por mutación cromosómica, ya que cuando esta resistencia se ha desarrollado, ha sido en bajo grado y a muy baja frecuencia (Soriano, 2008). Sin embargo, en algunos estudios se pone de manifiesto que un posible mecanismo de resistencia a este antibiótico podría deberse a mutaciones en el gen *mecA* ya que mutaciones múltiples en este gen alteran la unión del ceftobiprol, provocando resistencia en cepas de SARM (Del Castillo y Soto, 2008) (Castellano y Perozo, 2010).

➤ **Ceftarolina**

La ceftarolina fosamil (TAK-599) es el profármaco inyectable que administrado en el organismo se transforma en el principio activo denominado ceftarolina (Rodríguez-Riera et al., 2013).

• **Actividad antibacteriana de la ceftarolina**

La ceftarolina es un fármaco de amplio espectro que, al igual que el ceftobiprol, posee actividad frente a SARM debido a su fuerte afinidad por las PBP2a de *S. aureus*, más concretamente frente a la PBP2a que es la proteína responsable de la resistencia a meticilina, por lo que esta nueva cefalosporina presenta una opción prometedora y efectiva para el tratamiento de infecciones severas por SARM (Castellano y Perozo, 2010). La ceftarolina también sería activa frente a SCN sensibles y resistentes a la meticilina, cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina y daptomicina, *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo las cepas resistentes a la penicilina), *Haemophilus influenza* (incluyendo las cepas productoras de betalactamasas) y *Enterococcus faecalis* (incluyendo cepas resistentes a la vancomicina) (Morejón, 2011).

Sin embargo, su actividad frente a los patógenos gramnegativos parece ser algo menor que la del ceftobiprol, por lo que se ha evaluado su uso combinándolo con otros antibióticos como son el meropenem, aztreonam, cefepima, tazobactam, amikacina, levofloxacino y tigeciclina. Según los autores que estudiaron estas combinaciones, en todos los casos se mostraron efectos sinérgicos en la actividad antibiótica, lo que supone buenas opciones terapéuticas para tratar infecciones provocadas por bacterias gramnegativas resistentes (Cruz y Sánchez, 2011).

➤ Aplicaciones terapéuticas y reacciones adversas de estos fármacos

El ceftobiprol y la ceftarolina están indicados para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (incluidas las del pie diabético que anteriormente requerían terapia combinada de fármacos), así como para el tratar neumonías nosocomiales y adquiridas debidas a SARM, enterococos y *Streptococcus pneumoniae* (Cué, 2007) (Castellano y Perozo, 2010) (Cruz y Sánchez, 2011) (Morejón, 2011) (Rodríguez-Riera et al., 2013). Estos fármacos se consideran medicamentos seguros y bien tolerados por los pacientes, aunque se han detectado algunos efectos adversos como náuseas, alteraciones del gusto, diarrea, náuseas y rash cutáneo (Cruz y Sánchez, 2011) (Morejón, 2011).

4.2.6. Pseudouridimicina (PUM)

- Descubrimiento de la pseudouridimicina

Durante décadas, la tierra ha sido casi ignorada para el desarrollo de antibióticos basados en la creencia de que no había más fármacos que descubrir hasta que llegó la pseudouridimicina (PUM) (Figura 17).

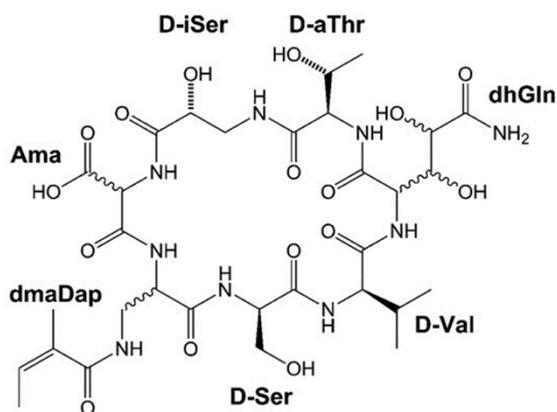


Figura 17. Estructura de la pseudouridimicina (PUM)

Este fármaco es producido por un microbio encontrado en una muestra de suelo y es capaz de atacar a nivel de laboratorio a un amplio espectro de bacterias resistentes, esto se comprobó siendo usado para hacer frente a infecciones bacterianas en ratones donde el fármaco resultó ser potencialmente efectivo (Ebright, 2017).

Gracias al descubrimiento de este fármaco, ahora somos conscientes de que hay muchos compuestos antibacterianos nuevos a la espera de ser descubiertos mediante el análisis de extractos microbianos (Ebright, 2017). Esto es un descubrimiento esperanzador teniendo en

cuenta el aumento de resistencias antimicrobianas, ya que este hecho abre camino a la búsqueda de nuevos fármacos en la naturaleza (O'Malley, 2018).

- **Mecanismo de acción de la pseudouridimicina**

La búsqueda de nuevos medicamentos antibacterianos que actuaran contra las bacterias resistentes dio paso a desarrollar nuevos compuestos que se dirigieran a la ARN polimerasa y así surgió la pseudouridimicina como inhibidor de esta enzima (Ebright, 2017).

Hasta ahora se han identificado seis nuevos sitios de unión del inhibidor a la ARN polimerasa bacteriana, el objetivo es encontrar nuevos compuestos que funcionen a través del sitio de unión y que tengan actividad antibacteriana sin tener resistencia cruzada con otros fármacos antibacterianos actuales. El proyecto PUM comenzó con un nuevo sitio de unión que parecía prometedor, concretamente el sitio de adición de nucleótidos de la ARN polimerasa. Al igual que otros sitios de unión, el sitio de adición de nucleótidos es crucial para la función y la eficacia de la ARN polimerasa. Pero, además, PUM funciona como inhibidor análogo de nucleósidos de la ARN polimerasa bacteriana, lo que significa que PUM funciona imitando a un nucleótido trifosfato (NTP). PUM se une al bolsillo de enlace del NTP dentro del sitio de adición del nucleótido de ARN polimerasa y, al ocupar el bolsillo, PUM evita que los NTP se unan y se usen para la síntesis de ARN (Ebright, 2017).

Otro hallazgo muy importante es que PUM es el primer inhibidor análogo de nucleósido que inhibe selectivamente la ARN polimerasa bacteriana pero no las ARN polimerasas humanas. En un primer momento se pensó que sería imposible que existiera un inhibidor nucleósido análogo que inhibiera selectivamente a la ARN polimerasa bacteriana no inhibiendo a las humanas, ya que los sitios de adición de nucleótidos de la ARN polimerasa bacteriana y las ARN polimerasas humanas son muy similares, pero PUM contiene una cadena lateral que llega fuera del sitio de unión del NTP y toca un sitio adyacente que está presente en la ARN polimerasa bacteriana pero no en las ARN polimerasas humanas. Además, el hecho de que el PUM funcione como inhibidor análogo de nucleósidos, explica la baja tasa de aparición de resistencia a este fármaco (Ebright, 2017).

- **Actividad antibacteriana de la pseudouridimicina**

PUM interactúa casi exclusivamente con los residuos de aminoácidos de la ARN polimerasa, haciendo que se altere su actividad y, por lo tanto, la viabilidad bacteriana. La actividad de PUM, y de otros futuros inhibidores análogos de nucleósidos de la ARN polimerasa bacteriana, potencialmente podrían tener un gran impacto frente al tratamiento de infecciones bacterianas (Ebright, 2017).

Actualmente existen dos clases de fármacos antibacterianos que funcionan inhibiendo a la ARN polimerasa bacteriana, que son las rifamicinas (rifampicina, rifapentina, rifabutina y rifaximina) y las lipiarmicinas (fidaxomicina) (Figuras 18 y 19). Sin embargo, están surgiendo patógenos bacterianos resistentes a estos fármacos antibacterianos, esta resistencia se debe a mutaciones que alteran partes de la ARN polimerasa bacteriana y que sirven como sitios de unión para el fármaco (Ebright, 2017).

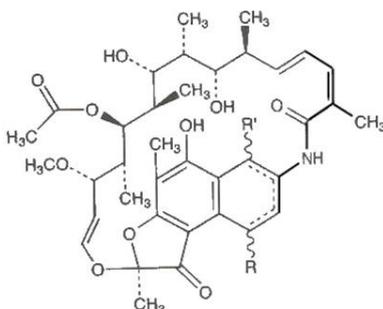


Figura 18. Estructura básica de las rifamicinas

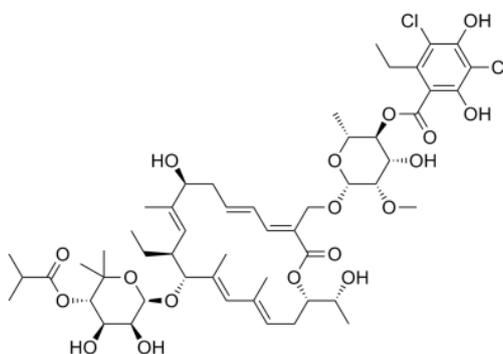


Figura 19. Estructura de la fidaxomicina

En el caso de la rifamicina, que inhibe la ARN polimerasa y es útil para infecciones causadas por bacterias grampositivas y gramnegativas, está siendo usada como terapia antituberculosa de primera línea; sin embargo, se ha comprobado que ya existen resistencias a este fármaco provocando así una amenaza significativa para la salud pública. Lo que se necesita ahora es un antibiótico que pueda inhibir la ARN polimerasa, como la rifamicina pero que no dé lugar a episodios de resistencia microbiana. La pseudouridimicina, en este ámbito, inhibe

selectivamente la ARN polimerasa bacteriana necesaria para la conversión de ADN en ARN in vitro y actúa frente a bacterias grampositivas y gramnegativas en un amplio espectro de bacterias resistentes (O'Malley, 2018).

Por último, otra de las ventajas de PUM es que no posee resistencia cruzada con rifamicinas y lipiarmicinas y funciona sinérgicamente cuando se administra con estos fármacos. Pero lo más importante de esta molécula, es que tiene una tasa de resistencia espontánea que es solo una décima parte de la tasa de resistencia espontánea de rifamicinas y lipiarmicinas (Ebright, 2017).

4.2.7. Teixobactina

En una reciente publicación se ha descrito el hallazgo de un nuevo antibiótico llamado teixobactina, descubierto por cribado de bacterias del suelo no cultivadas hasta el momento. Esta molécula mostró una excelente actividad frente a varios microorganismos patógenos grampositivos, incluidas algunas cepas resistentes (Avendaño, 2015).

- **Descubrimiento de la teixobactina y una nueva técnica (iChip)**

El método Isolation chip (iChip) consiste en un dispositivo donde se cultivan microorganismos utilizándose un medio de cultivo más natural que los tanques de fermentación y el agar donde se cultivaban hasta ahora (López, 2015). El iChip ha revolucionado la búsqueda de nuevos compuestos antimicrobianos en la naturaleza producidos por nuevas especies de bacterias del suelo, su objetivo es evaluar si algunos de estos compuestos presentarían actividad antibiótica (Morillas, 2016).

Con esta nueva técnica al analizar la actividad antimicrobiana frente a *S. aureus* de unas 10000 cepas de bacterias procedentes de muestras de suelos, se observó un extracto de una nueva proteobacteria denominada de forma provisional *Eleftheria térrea*, que mostraba buena actividad. En una fracción parcialmente purificada de sus cultivos se encontró un compuesto con una masa de 1242 Da que no aparecía en las bases de datos disponibles. Una vez aislado, se determinó su estructura y estereoquímica y se denominó teixobactina. La teixobactina es un depsipéptido (con estructura mixta de péptido y éster) que contiene cuatro D-aminoácidos, N- metilfenilalanina, y el aminoácido enduracididina (Figura 20) (Avendaño, 2015).

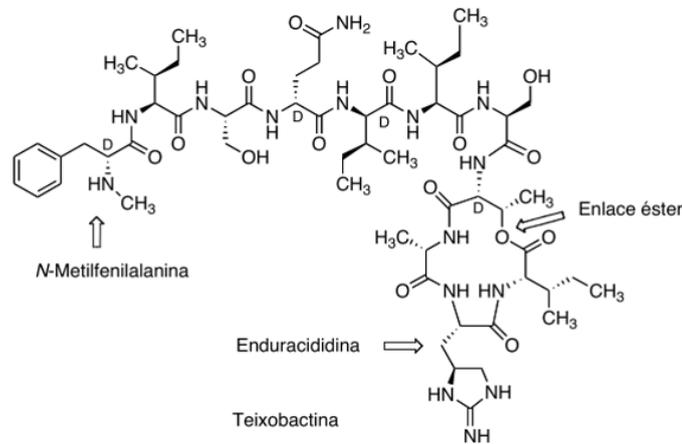


Figura 20. Estructura de la teixobactina

El iChip trae al mundo una oportunidad en la búsqueda de productos naturales de interés, quizás gracias a esta técnica se encuentren nuevos antibióticos que pudieran ser efectivos frente a bacterias gramnegativas. El iChip es, por tanto, una herramienta con muchas posibilidades (Morillas, 2016).

- **Mecanismo de acción de la teixobactina**

Esta molécula inhibe algún paso en la síntesis del peptidoglucano sin afectar a la síntesis del ADN, ARN o proteínas, aunque otros experimentos pusieron de manifiesto que interacciona con el grupo pirofosfato y el primer resto de azúcar presentes en precursores poliprenilados de la pared bacteriana. De hecho, se vio que originaba complejos estables con los lípidos I y II y también se comprobó que se enlazaba eficazmente al undecaprenilpirofosfato de *N*-acetilglucosamina (lípidio III), que es precursor del ácido teicoico de la pared. Estos ácidos teicoicos son grandes polímeros de tipo fosfodiéster que se enlazan covalentemente a través de un grupo fosfato al peptidoglucano. Aunque el ácido teicoico de la pared no es esencial para la vida de las bacterias, la inhibición de los últimos pasos de su biosíntesis es letal, porque produce la acumulación de compuestos tóxicos. Además, dado que los ácidos teicoicos se enlazan a autolisinas evitando la hidrólisis incontrolada del peptidoglucano, la inhibición de su biosíntesis provocada por teixobactina puede ayudar a liberar autolisinas y contribuir a la lisis bacteriana. (Avendaño, 2015).

A pesar de este descubrimiento, hay que tener en cuenta que son necesarios muchos más estudios para evaluar su toxicidad y eficacia en humanos y, además, como ya se ha mencionado, tiene una limitación, al no ser activo frente a bacterias gramnegativas (Avendaño, 2015). Esto se debe a que en las gramnegativas el peptidoglucano es un componente de menor importancia,

lo que unido a la presencia de una membrana externa que rodea a la capa de peptidoglucano, explica la escasa eficacia de la teixobactina en este tipo de bacterias (Morillas, 2016).

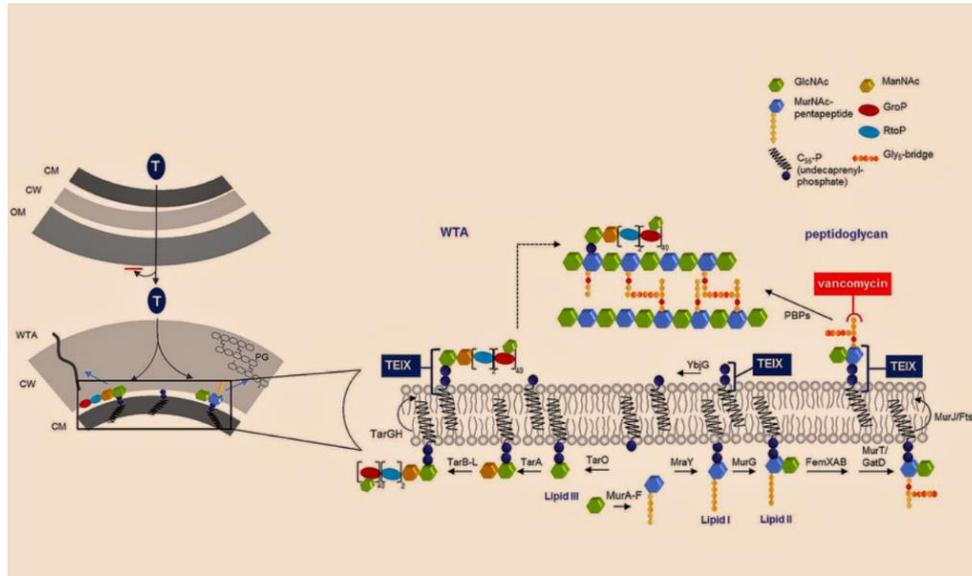


Figura 21. Mecanismo de actuación de la teixobactina. A la izquierda se representa una bacteria gramnegativa secretando el antibiótico y éste uniéndose a las moléculas objetivo (rectángulo con la palabra TEIX). A la derecha tenemos una visión ampliada donde se muestra el mecanismo de acción sobre el lípido II y el lípido III que se encuentran localizados en la membrana plasmática. En el esquema también se representan los pasos de síntesis de los monómeros que formarán el peptidoglucano (hexágonos azules y verdes) y de los monómeros que formarán los ácidos teicoicos (elipses rojas y azules). También se muestra el sitio de unión de la vancomicina (rectángulo rojo) que también se uniría a la misma molécula que la teixobactina, pero lo hace en un lugar diferente teniendo un mecanismo de acción similar. Disponible en: <http://curiosidadesdelamicrobiologia.blogspot.com/>

- **Actividad antibacteriana de la teixobactina**

Se ha comprobado que es efectiva contra varias especies de bacterias, siendo excepcionalmente activa frente a *Clostridium difficile* (causante de diarreas), y *Bacillus anthracis* (causante del ántrax). Además, se descubrió que su actividad frente a *S. aureus* es superior a la de vancomicina (Avendaño, 2015).

Esto se demostró en un estudio realizado con ratones infectados con SARM, donde estos ratones sobrevivieron a la infección con una dosis mucho menor de la que se necesita de vancomicina para conseguir el mismo efecto, y además aportando poca toxicidad (Morillas, 2016).

Las cepas bacterianas sensibles a la teixobactina, además, no han dado señales de estar desarrollando ningún tipo de resistencia. Esto se debe a que la diana de la teixobactina es un lípido y modificar la estructura de los lípidos para hacerlos invisibles a la teixobactina requeriría

que surgieran espontáneamente mutaciones en más de un gen de la misma ruta metabólica, lo cual, podría llevar un tiempo considerable (Morillas, 2016).

Esto no es garantía de que no surgirán nunca cepas resistentes ya que se detectaron cepas resistentes a la vancomicina, un antibiótico con un mecanismo de acción similar a la teixobactina, 30 años después de su introducción en la clínica (Morillas, 2016), pero lo que si es cierto, es que seguramente el periodo de tiempo antes de la aparición de resistencias podría ser aún mayor en la teixobactina, al ser sus dianas más variadas que las que posee la vancomicina (Avendaño, 2015).

- **Síntesis química de la teixobactina y análogos**

El siguiente paso es su producción a gran escala, pero su síntesis en laboratorio es difícil ya que uno de los aminoácidos que constituyen el polipéptido, la enduracididina, es muy inusual y no está disponible comercialmente. Por ello, se ha optado por sintetizar un análogo de la teixobactina (Figura 22), en el que se sustituye la enduracididina por arginina, puesto que ambos presentan un grupo guanidino, aunque este es lineal en el caso de la arginina y cíclico en el caso de la enduracididina (Morillas, 2016).

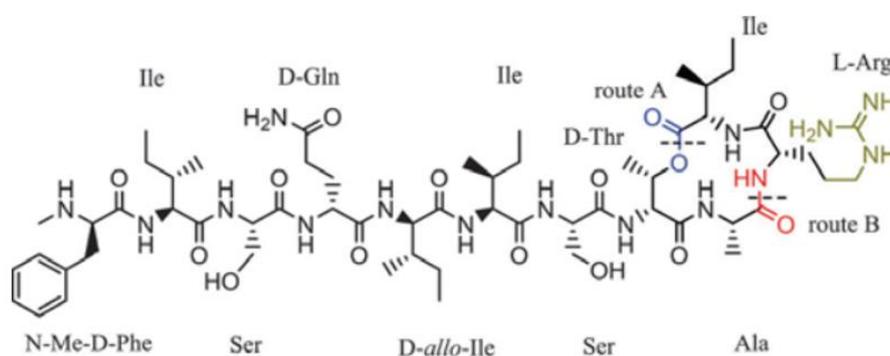


Figura 22. Análogo obtenido mediante síntesis química. En color verde podemos visualizar el resto de arginina usado como alternativa para su síntesis.

Los análogos obtenidos presentan un comportamiento semejante solo si mantienen la quiralidad de sus centros estereogénicos, lo que demuestra que la estereoquímica de la teixobactina es vital para su actividad. Gracias a la química sintética, y como resultado de un esfuerzo multidisciplinar, se pueden obtener derivados de la teixobactina que amplían el arsenal antibacteriano disponible para hacer frente a los futuros retos de la salud pública mundial (Morillas, 2016).

5. Conclusiones

En esta revisión bibliográfica podemos concluir que la resistencia bacteriana es un problema que está emergiendo cada vez más a nivel mundial y por ello es necesario incrementar los recursos económicos destinados a la investigación para realizar una mayor búsqueda de nuevas alternativas farmacológicas. Además, en esta revisión hemos comprobado que la aparición de resistencias es mucho menos probable cuando el fármaco en cuestión posee mecanismo de acción múltiple, lo que hace que actúe sobre varias dianas.

Uno de los grandes problemas cuando hablamos de resistencia es la que se da en el caso de la vancomicina ya que cada vez son más claros los indicios de resistencia a este fármaco en tratamientos de infecciones graves producidas por SARM. En este contexto aparecen la dalbavancina, telavancina y oritavancina que presentan mayor actividad que la vancomicina. Todos ellos se pueden usar como alternativa para tratar infecciones causadas por grampositivos resistentes, sobre todo SARM. La dalbavancina, además, es muy efectiva contra *Staphylococcus aureus* resistente al linezolid, la telavancina frente a VISA y enterococos; y la oritavancina frente a ERV y VRSA. La daptomicina también presenta actividad mucho mayor que la vancomicina, pero, además, también mayor que el linezolid, por lo tanto, supone una alternativa para actuar frente a SARM. Sin embargo, este fármaco aún tiene limitaciones ya que sería necesario realizar más estudios para determinar su eficacia en el tratamiento de neumonías.

En el caso del Linezolid es efectivo frente a infecciones causadas por grampositivos, pero existe controversia en cuanto a la comparación de su eficacia y la de la vancomicina en el tratamiento de infecciones por SARM. Algunos resultados indican que la eficacia de ambos es la misma y otros indican que el linezolid presentaría eficacia mayor. La tigeciclina presenta una ventaja y es que podría ser usado como alternativa al linezolid, cuando este no pueda usarse. Este fármaco presenta actividad frente a bacterias resistentes tanto grampositivas como gramnegativas aerobias y anaerobias.

En cuanto al Ceftobiprol y a la ceftarolina son fármacos activos frente a SARM, frente a SCN resistentes a la metilicina y frente a *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina. Además, ceftobiprol también es efectivo frente a VRSA y la ceftarolina frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina y daptomicina y *Enterococcus faecalis* resistentes a la vancomicina. Una de las ventajas percibidas de la ceftarolina es que puede usarse con otros

antibióticos para hacer frente a infecciones producidas por bacterias gramnegativas gracias a su efecto sinérgico con ellos.

Por otro lado, los avances en antibióticos en fase de estudio son importantes, la teixobactina al igual que algunos antibacterianos señalados anteriormente también presenta actividad superior frente a SARM con respecto a la vancomicina. Además, presenta excelente actividad frente a otros microorganismos grampositivos resistentes, sin embargo, no es activo frente a gramnegativas. En el caso de este fármaco es importante señalar que haría falta realizar muchos más estudios para evaluar su toxicidad y eficacia en humanos. La pseudouridimicina, por otra parte, presenta un futuro muy esperanzador ya que gracias a su mecanismo de acción es capaz de actuar frente a bacterias grampositivas y gramnegativas resistentes. Además de todo esto, cabe hacer mención al gran descubrimiento de la técnica iChip que ha revolucionado la búsqueda de nuevos compuestos antimicrobianos en la naturaleza, producidos por nuevas especies de bacterias del suelo, convirtiéndose en una herramienta con muchísimas posibilidades en un futuro.

Por último, en cuanto a la aparición de resistencias a estos fármacos incluidos en la revisión, no se han encontrado indicios en bacterias frente a la tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina y teixobactina. En el caso concreto de la teixobactina, que aparezcan resistencias es bastante difícil, ya que la diana de este fármaco al ser un lípido, modificar su estructura es complicado y sería necesario que surgieran mutaciones en más de un gen de la misma ruta metabólica que requeriría un tiempo bastante prolongado. Este hecho no garantiza que nunca aparezcan resistencias al fármaco, pero sí que el periodo antes de la aparición de indicios de resistencias seguramente será mayor que el que tuvo la vancomicina, ya que las dianas de la teixobactina son más variadas.

En el caso de la pseudouridimicina los indicios de resistencia son muy pocos y poco importantes. Sin embargo, cada vez existen más indicios de resistencia en bacterias frente al linezolid. En cuanto a la oritavancina no se ha observado resistencia frente a *S. aureus*, pero sí que se han observado en cepas de enterococos portadoras de los genes *vanA* y *vanB*. Por último, con respecto al ceftobiprol, existe controversia a la hora de definir si existen o no mecanismos de resistencia ya que algunos autores sustentan que es poco probable y otros proponen un posible mecanismo de resistencia debido a mutaciones en el gen *mecA*.

6. Bibliografía

- Arellano IDJ. Resistencia bacteriana: ¿el fin de los antibióticos?. 2017.
- Avendaño C. Teixobactine, a new antibiotic that would hardly produce resistance. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2015;81(1):4-10.
- Bisso-andrade A. Resistencia bacteriana y el desarrollo de nuevos antimicrobianos. *Revista Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2012;25(4):160-162.
- Cabezón CF. Trabajo de Fin de Grado. Evaluación de la percepción de un grupo de consumidores respecto al uso de antibióticos en animales de producción. Facultad de ciencias veterinarias y pecuarias escuela de ciencias veterinarias (Universidad de Chile). 2016.
- Cabrera CE, Gómez RF G, Zuñiga AE. La resistencia de bacterias a antibioticos, antisépticos y desinfectantes, una manifestacion de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colombia Medica*. 2007;38(2):149-158.
- Cancho B, García MS, Simal J. El uso de los antibióticos en la alimentación animal: perspectiva actual. The use of antibiotics in animal feeds: an actual perspective o uso dos antibióticos na alimentação animal: perspectiva actual. *Ciencia y Tecnología Alimentaria*. 2000;3(1):39-47.
- Candela A, Urbieto E, Gallego C. Dalbavancina en el tratamiento de la infección de piel y tejidos blandos. *Farmacia Hospitalaria*. 2017;41(5):642-643.
- Canencia F, Cabanes MA.2 , Tabakov A, Aparicio R. Evaluación positiva de medicamentos: diciembre 2014, enero y febrero 2015. *Sanidad Militar*. 2015;71(2): 98-102.
- Cartelle M, Villacís JE, Alulema MJ, Chico P. De la granja a la mesa. Implicaciones del uso de antibióticos en la crianza de animales para la resistencia microbiana y la salud. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*. 2014; 24(1):129-139.
- Casana C. Trabajo de Fin de Grado. El uso de antibióticos en la industria alimentaria y su contribución al desarrollo de resistencias. Determinantes de la diseminación a la resistencia a la colistina. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. 2017;1-22.
- Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Revista Panamericana de Salud Publica*. 2011;30(6):519–528.
- Castellano MJ, Perozo AJ. Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en *Staphylococcus aureus*. *Kasmera*. 2010;38(1):18-35.

Cercenado E. Espectro antimicrobiano de dalbavancina. Mecanismo de acción y actividad in vitro frente a microorganismos Gram positivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2017;35(1):9-14.

Chávez CF. El diseño de nuevos antibióticos. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2001;17(2):196-199.

Cota-Rubio E, Hurtado-Ayala L, Pérez-Morales E, Alcántara-Jurado L. Resistencia a antibióticos de cepas bacterianas aisladas de animales destinados al consumo humano. *Revista Iberoamericana de Ciencias*. 2014;1(1):75-85.

Cruz EM. Antibióticos vs. resistencia bacteriana. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*. 2015;40(2).

Cruz E, Sánchez E. Las nuevas cefalosporinas: ceftaroline y ceftobiprole. *Revista electrónica Dr. Zoilo E. Marinello*. 2011;36(1).

Cué M. Supermicrobios resistentes crean la necesidad de nuevos antibióticos. *Revista Cubana de Farmacia*. 2007; 41(3).

De Cáceres C. Trabajo de Fin de Grado. Evolución de la resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus*. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. 2016.

Del Castillo D, Soto JG. Nuevos conceptos en el tratamiento antibiótico en farmacocinética y farmacodinamia (pk/pd). *Nuevos antibióticos*. Neumosur. 2008;31-41.

Ebright RH. Novel RNA polymerase inhibitor found in soil extracts provides hope for future antibacterial drugs. *Future Medicinal Chemistry*. 2017; 9(16):1857-1861.

Echeverría A. Trabajo de Fin de Grado. Propuesta de mejora: una intervención para favorecer el uso prudente de antibióticos en atención primaria. Universidad Pública de Navarra. 2016.

Embid A. Resistencia de las bacterias a los antibióticos. *Revista de Medicinas Complementarias*. 2000; 53:45-51.

Gobernado M. Resistencias bacterianas y un nuevo antibiótico: La tigeciclina. *Revista Española de Quimioterapia*. 2006;19(3):209-219.

Labarca J, Araos R. Resistencia antimicrobiana: Problema en aumento y soluciones escasas. *Revista Chilena Infectología*. 2009;26(1):8-9.

Lamana JM. El problema de la resistencia bacteriana a los antibióticos: Un reto para la salud

pública y la ganadería de la UE. *Cría y Salud*. 2013;46-50.

Lapeña S. Resistencias a antibióticos en nuestro medio. Visión global del problema. *Boletín de Pediatría*. 1999;39:243-247.

López C. Trabajo de Fin de Grado. Desarrollo de antibióticos a lo largo del siglo XX: resistencias y estrategias. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. 2015.

Maguiña-Vargas C, Ugarte-Gil CA, Montiel M. Uso adecuado y racional de los antibióticos. *Acta Médica Peruana*. 2006;23(1):15-20.

Morejón M. Ceftarolina y ceftobiprol, nuevas cefalosporinas. *Revista Cubana de Farmacia*. 2011;45(3):318-320.

Morillas J. La teixobactina y el iChip: nuevas armas contra la resistencia antibiótica. *MoleQla Revista de Ciencias la Universidad Pablo de Olavide*. 2016;23.

Muñoz K, Arango GJ, Jaramillo MC. Los antibióticos y su situación actual. *Vitae*. 2004;11(1):21-33.

O'Malley PA. Pseudouridimycin. Light in the Darkness of Antimicrobial Resistance. *Clinical Nurse Specialist*. 2018;32(3):114-115.

Picazo JJ, Betriu C, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Gómez M, López-Fabal F. *Staphylococcus aureus* resistente a metilina: sensibilidad a la daptomicina a lo largo de un periodo de 10 años (2001-2010). *Revista Española de Quimioterapia*. 2011;24(2):107-111.

Rocha C, Reynolds ND, Simons MP. Resistencia emergente a los antibioticos: una amenaza global y un problema critico en el cuidado de la salud. *Revista Peruana de Medicina Experimental Salud Publica*. 2015;32(1):139-45.

Rodríguez J. Resistencia a los antibióticos : la evolución en acción. *Dendra Médica. Revista de Humanidades*. 2011;10(1):56-64.

Rodríguez-Riera Z, Tolón-Murguía BI, López-López MA. Antibióticos cefalosporánicos: Actualidades y perspectivas. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 2013;44(1).

Segura S, Brenes MY. Actualidades en terapéutica: nuevos antibacterianos. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*. 2014;8(1):49-69.

Soriano F. Nuevos antibióticos frente a grampositivos: Linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina, ceftobiprole. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.

2008;26(2):13-20.

Torres C, Zarazaga M. Antibioticos como promotores de crecimiento en animales ¿Vamos por el buen camino?. Gaceta Sanitaria. 2002;16(2):109-12.

Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C. Linezolid versus Vancomycin in Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005;49(6):2260-2266.

Wenner M. Resistencia antibiótica surgida de las granjas. Investigación y Ciencia. 2017; 485:76-88.