

# RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS EN AGENTES INFECCIOSOS DURANTE LA INFANCIA



Celia Bendala González | Universidad de Sevilla





## **Trabajo de Fin de Grado**

**Universidad de Sevilla | Facultad de Farmacia**

**Grado en Farmacia**

**Departamento de Microbiología y Parasitología**

**Resistencias a antimicrobianos en agentes infecciosos durante la infancia.**

**Revisión bibliográfica**

**Autora: Celia Bendala González**

**Tutor: Ignacio David Rodríguez Llorente**

**Sevilla, junio 2018**

**ABREVIATURAS**

<b>AB:</b> antibiótico	<b>i.v:</b> vía intravenosa
<b>ADN:</b> ácido desoxirribonucleico	<b>ITU:</b> enfermedades del tracto urinario
<b>AGE's:</b> enzimas modificadoras de aminoglucósidos	<b>LCR:</b> líquido cefalorraquídeo
<b>AINE:</b> antiinflamatorio no esteroideo	<b>NAC:</b> neumonía adquirida de la comunidad
<b>ARN:</b> ácido ribonucleico	<b>OE:</b> otitis externa
<b>ARNm:</b> ARN mensajero	<b>OEM:</b> otitis externa maligna
<b>ARNt:</b> ARN de transferencia	<b>OMA:</b> otitis media aguda
<b>BGN:</b> bacilos Gram –	<b>OMS:</b> organización mundial de la salud
<b>BLEES:</b> β-lactamasas de espectro extendido	<b>PABA:</b> ácido p-amino benzoico
<b>CAE:</b> canal auditivo externo	<b>PBPs:</b> proteínas fijadoras de penicilinas
<b>CIM:</b> concentración mínima inhibitoria	<b>RAM:</b> resistencia antimicrobiana
<b>DM:</b> diabetes mellitus	<b>SMX:</b> sulfametoxazol
<b>e.v:</b> vía endovenosa	<b>RN:</b> recién nacido
<b>ENI:</b> enfermedad neumocócica invasiva	<b>SAMR:</b> <i>S.aureus</i> resistente a metilina
<b>ETA:</b> enfermedad transmitida por alimento	<b>SNC:</b> sistema nervioso central
<b>FQ:</b> fluoroquinolonas	<b>SRO:</b> solución de rehidratación oral
<b>GEA:</b> gastroenteritis aguda	<b>TCS:</b> tejido celular subcutáneo
<b>Hib:</b> <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	<b>TMP:</b> trimetoprim
<b>i.m:</b> vía intramuscular	<b>v.o:</b> vía oral

**RESUMEN**

Las resistencias a antimicrobianos (RAM) se han convertido en un problema a nivel mundial, llegando a provocar la falta de fármacos efectivos para el tratamiento de algunas enfermedades infecciosas de origen bacteriano. Dicha situación dificulta la elección de un tratamiento adecuado, ya que, según el microorganismo causante y la localización geográfica, estaremos frente a patrones de resistencias diferentes, por lo que también varía el fármaco de elección. Bajo esta amenaza, la terapia empírica con antimicrobianos de amplio espectro solo será utilizada como tratamiento inicial a corto plazo hasta conocer el microorganismo causante de la infección, ya que un uso prolongado conlleva a un aumento de las resistencias siendo esta una de las principales causas.

En el caso de pacientes pediátricos esto tiene una mayor importancia ya que los antimicrobianos usados en dicho grupo de población están más limitados debido a sus efectos adversos o son administrados en bajas dosis, lo que reduce aún más la efectividad del fármaco. Aunque muchas de las infecciones que afectan a la población infantil no son graves como otitis externa o media, ITUs, infecciones gastrointestinales, conjuntivitis o infecciones de la piel y tejidos blandos, pueden desarrollar complicaciones si no son tratadas de manera adecuada, o incluso pueden comprometer la vida del paciente en casos de neumonías o meningitis.

Todo esto resalta la importancia de publicitar mediante campañas de concienciación el buen uso de antimicrobianos, llevar a cabo estrategias para la prevención de infecciones y la necesidad del desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos.

**PALABRAS CLAVE**

Antimicrobianos, infección bacteriana, tratamiento, resistencias, infancia

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
1.1. ¿Qué son los antimicrobianos y para qué se utilizan? .....	5
1.2. Principales grupos de antimicrobianos .....	5
1.3. Resistencias bacterianas.....	9
1.3.1. Concepto y origen .....	9
1.3.2. Mecanismos de resistencia .....	10
1.4. Línea evolutiva de la aparición de resistencias. ....	12
1.5. Justificación del tema elegido .....	13
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>14</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN. ....</b>	<b>15</b>
4.1. Infecciones de las vías urinarias .....	15
4.2. Infecciones a nivel gastrointestinal .....	17
4.3. Otitis externa .....	19
4.4. Infección de piel y tejidos blandos. ....	21
4.5. Meningitis bacteriana.....	25
4.6. Infecciones respiratorias .....	28
<b>5. PERSPECTIVAS DE FUTURO .....</b>	<b>31</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>32</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>33</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. ¿Qué son los antimicrobianos y para qué se utilizan?

Los agentes antimicrobianos son fármacos que destruyen los microorganismos patógenos o inhiben su crecimiento a concentraciones lo suficientemente bajas como para evitar un daño indeseable en el huésped. Entre ellos, los antibióticos son los productos de origen microbiano o sus derivados sintéticos o semisintéticos que pueden matar a los microorganismos sensibles o frenar su crecimiento. Por su parte, los antimicrobianos quimioterapéuticos son moléculas con capacidad de matar o inhibir el crecimiento de los microorganismos cuya estructura no está basada en moléculas de origen microbiano, son antimicrobianos de síntesis química (Willey et al., 2011).

Dependiendo del microorganismo sobre el que actúen los antimicrobianos reciben el nombre de antibacterianos, antifúngicos, antivirales, etc.

### 1.2. Principales grupos de antimicrobianos

Clasificación de antimicrobianos según el mecanismo de acción:

- a) **Antimicrobianos que actúan sobre la pared celular:** las bacterias están rodeadas externamente por una pared celular esencial para el crecimiento, patogenicidad y virulencia de las mismas. Es una estructura compuesta por lípidos, proteínas y carbohidratos, dentro de los cuales predomina el peptidoglucano (El Ghachi et al., 2018). La estructura del peptidoglucano es diferente en bacterias Gram + y Gram -. Muchos antimicrobianos actúan degradando el peptidoglucano de la pared celular. Como, por ejemplo,  $\beta$ -lactamasas y glicopéptidos que inhiben la síntesis de peptidoglucano y por tanto de la pared celular, provocando la lisis bacteriana (Kapoor et al., 2017).
- i. **Antibióticos betalactámicos:** la principal diana de estos fármacos son las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs). Dichas proteínas interaccionan con el anillo de la  $\beta$ -lactama bloqueando la acción de una enzima implicada en la síntesis del peptidoglucano denominada transpeptidasa. Como consecuencia no se sintetiza peptidoglucano, y por tanto tiene lugar la lisis de la bacteria (Kapoor et al., 2017). Dentro de este grupo de antibióticos se encuentran: penicilinas, cefalosporinas, monobactames y carbapenemes.
- En cuanto a los mecanismos de resistencia de estos antibióticos, se pueden dar 4 mecanismos diferentes: i) disminución de la afinidad del antibiótico betalactámico por las PBPs, por modificación o remplazo de las mismas, ii) producción de  $\beta$ -lactamasas que inactivan el anillo  $\beta$ -lactámico, iii) disminución de la permeabilidad de la pared

bacteriana debido a la reducción de porinas, iv) presencia de bombas de expulsión activa del antibiótico hacia el espacio periplásmico (Mensa et al., 2018).

ii. **Glicopéptidos:** estos antimicrobianos se fijan a un fragmento del péptido precursor de la subunidad de peptidoglucano. Dentro de este grupo encontramos antimicrobianos como la teicoplanina y vancomicina. Estos antimicrobianos inhiben la síntesis de la pared celular de la bacteria en un paso diferente al que lo hacen los  $\beta$ -lactámicos. Además, también pueden inhibir la síntesis de ARN y alterar la permeabilidad de la membrana citoplasmática. En cuanto a la resistencia, este grupo de antimicrobianos poseen una resistencia de origen natural en microorganismos Gram -. Esta, se debe a la incapacidad para atravesar la pared bacteriana. Es complicado que este tipo de antimicrobianos desarrollen resistencia, pero se han visto determinados casos en *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Pediococcus* y también en *Enterococcus* spp (Kapoor et al., 2017).

b) **Inhibidores de la biosíntesis de proteínas:** Tanto ribosomas como factores citoplasmáticos catalizan la síntesis de proteínas en las bacterias. En estos microorganismos los ribosomas son procariotas, y por tanto están compuestos por 2 subunidades, 30S y 50S (70S). Cualquiera de las 2 podrá ser la diana farmacológica de los antimicrobianos de este grupo (Kapoor et al., 2017).

i. **Inhibidores de la subunidad 30S:**

✚ **Aminoglucósidos:** el mecanismo de acción de estos antimicrobianos se basa en la formación de poros en la membrana, lo que permite la entrada de este en la bacteria. Por esta razón los aminoglucósidos tienen acción en condiciones de aerobiosis por lo que no son efectivos en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos anaerobios. Una vez que el fármaco ha atravesado la membrana, actúa sobre la subunidad del ribosoma adhiriéndose a ella, lo que como consecuencia causa una lectura incorrecta y prematura de la traslación del ARNm y, por tanto, se inhibe la síntesis de proteínas y la bacteria finalmente muere.

Este tipo de antimicrobianos presentan sinergismos con  $\beta$ -lactámicos y glucopéptidos (Kapoor et al., 2017).

En cuanto al mecanismo de resistencia destacar mecanismos como: i) modificación de la estructura del antimicrobiano debido a la acción de determinadas enzimas como acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferasas, presentes en la bacteria. Esto hace que el fármaco no se adhiera a la subunidad correspondiente del ribosoma. Este mecanismo es el más importante en este grupo de fármacos y el que confiere un mayor grado de resistencia; ii) disminución de la concentración intracelular del

antibiótico como consecuencia de la activación de bombas de expulsión activa y reducción de la permeabilidad de la membrana bacteriana a dichos fármacos, iii) modificación de proteínas que forman parte del ribosoma. Este mecanismo solo es de importancia para el caso de la estreptomicina, debido a que el resto de aminoglucósidos tienen varios puntos de unión al ribosoma, y la modificación de una sola proteína no afecta a la afinidad del aminoglucósido por el mismo (Mensa et al., 2018).

✚ Tetraciclinas: destacamos clortetraciclina, doxiciclina y minociclina como principales fármacos de este grupo. Actúan uniéndose a la subunidad 30S del ribosoma y, por tanto, evitan la unión del ARNt en su lugar específico, al impedirse dicha interacción tiene lugar el bloqueo de la síntesis proteica.

Mecanismo de resistencia: en este tipo de antimicrobianos la resistencia suele ser cruzada, mediada por plásmidos y con disminución de la concentración del antibiótico a nivel intracelular debido a la presencia de bombas de expulsión activas y alteración de la permeabilidad de la membrana. También se pueden desarrollar resistencias debido a la alteración de las proteínas que protegen al ribosoma bacteriano, pero este mecanismo tiene lugar con menos frecuencia (Kapoor et al., 2017).

## ii. Inhibidores de la subunidad 50S:

✚ Cloranfenicol: inhibe la síntesis de proteínas, previniendo la unión del ARNt en un sitio específico de la peptidil-transferasa en la subunidad 50S del ribosoma. Mecanismos de resistencia desarrollados frente a este antimicrobiano: i) modificación de la subunidad 50S, ii) inactivación enzimática (Kapoor et al., 2017).

✚ Macrólidos: intervienen en una etapa temprana de la síntesis de proteínas conocida como translocación. Se unen a la subunidad 50S del ribosoma y como consecuencia el resultado será una cadena incompleta de péptidos, lo que lleva a la inhibición de la síntesis de proteínas (Kapoor et al., 2017).

En cuanto a los mecanismos de resistencia observados en este tipo de antimicrobianos, cabe destacar: i) modificación estructural en el lugar de unión del macrólido al ribosoma, ii) existencia de bombas de expulsión activas y, por último, de manera menos frecuente iii) presencia de enzimas inactivantes (Mensa et al., 2018).

✚ Oxazolidinonas: fármacos como el linezolid interfieren en diferentes etapas de la síntesis proteica, el fármaco se adhiere a la subunidad 50S del ribosoma, y por tanto queda impedida la formación del complejo 70S del ribosoma, el cual es un paso esencial para la transducción bacteriana (IQB, 2018). Este tipo de antimicrobianos

desarrollan resistencia debido a mutaciones en la subunidad 50S de ribosoma bacteriano (Kapoor et al., 2017).

### c) Inhibidores de la replicación el ADN

**i. Quinolonas:** dentro de este grupo de fármacos destacan las fluoroquinolonas (FQ), caracterizadas por la presencia de un átomo de flúor en la molécula. Actúan inhibiendo la acción de la Topoisomerasa II, enzima conocida como ADN-girasa. Aunque en el caso de bacterias Gram + actúan sobre otra diana, topoisomerasa IV, con menor afinidad por FQ. Estas se clasifican en 4 generaciones diferentes: 1º generación, en la cual encontramos al ácido pipemídico (antimicrobiano activo frente a enterobacterias de localización urinaria). En la 2º generación, ciprofloxacino y norfloxacino, con actividad frente a BGN aerobios. Seguidamente, ciprofloxacino como quinolona de 3º generación, activo frente a BGN y cocos Gram +. Y, por último, quinolonas de 4º generación, moxifloxacino y nadifloxacino, ambos activos frente a BGN, cocos positivos aerobios y microorganismos anaerobios (Kapoor et al., 2017).

En cuanto a la resistencia, estos antimicrobianos pueden adquirirla por diferentes mecanismos: i) mutaciones cromosómicas en regiones concretas, ii) sobreexpresión de bombas de extracción (asociadas o no a porinas), iii) síntesis de proteínas codificadas por plásmidos (proteínas quinolona resistentes) las cuales compiten con las quinolonas por la unión a la ADN-girasa siendo este mecanismo relevante en bacterias con  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEES) y iv) presencia de una variante de enzimas anteriormente nombradas que modifican la estructura de aminoglucósidos, inactivando principalmente a quinolonas de 2ª generación (Mensa et al., 2018).

### d) Inhibidores del metabolismo del ácido fólico

**i. Sulfonamidas y trimetoprim (TMP):** ambos fármacos intervienen en diferentes pasos del metabolismo del ácido fólico, presentan sinergismo, lo que ayuda a reducir la posibilidad de que se den mutaciones capaces de conferir resistencia al antimicrobiano. Por un lado, las sulfonamidas inhiben competitivamente a la dihidropteroato sintetasa, teniendo mayor afinidad por dicha enzima que el propio sustrato natural (ácido p-aminobenzoico). El TMP sin embargo, actúa en una etapa más tardía de la síntesis del ácido fólico, inhibiendo la acción de la dihidrofolato reductasa (Kapoor et al., 2017).

Mecanismo de resistencia: el origen de las resistencias desarrolladas frente a este tipo de antimicrobianos puede ser adquirida o bien a través de una mutación cromosómica o mediante transmisión de plásmidos, lo que determina una sobreproducción de PABA, debido a una disminución de la permeabilidad de la membrana y con mayor frecuencia,

debido a la alteración de la enzima diana, que en este caso es la dihidropteroato sintetasa. Esto hace que dicha enzima tenga una menor afinidad por la sulfonamida (Mensa et al., 2018).

### 1.3. Resistencias bacterianas

#### 1.3.1. Concepto y origen

La resistencia antimicrobiana (RAM) se puede definir como la capacidad que tiene un determinado microorganismo para resistir la acción de un antimicrobiano bien disminuyendo su acción o mediante su inactivación (Doctissimo, 2018). Sin embargo, una serie de estudios han definido de manera diferente el concepto de “resistencia” en relación con el objetivo a alcanzar:

- Definición clínica: basada principalmente en la concentración mínima inhibitoria (CMI) del antimicrobiano empleado (Martínez et al., 2015).
- Definición epidemiológica: utilizada para determinar el mínimo nivel de resistencia.
- Definición funcional: desde un punto de vista más general, con mayor relevancia para genomas y metagenomas funcionales (Martínez et al., 2015.)

Según la OMS, la RAM está considerada como uno de los problemas más importantes a los que tiene que hacer frente la salud humana (Quiñones, 2017), siendo considerada la necesidad de controlar tanto la aparición como la diseminación de dichas resistencias (Martínez et al., 2015).

Todo comienza con la aparición y utilización de antimicrobianos a gran escala de manera indiscriminada e irracional. Viéndose las RAM incrementadas por un conjunto de diversos factores (figura 1) (Serra, 2017).

El origen de las resistencias también se relaciona con cambios en los ecosistemas (Martínez, 2008). Varios estudios principalmente basados en técnicas genómicas han determinado la presencia de genes resistentes en diferentes ecosistemas (Martínez et al., 2015). Aunque determinados estudios demuestran que la resistencia desarrollada por ciertas bacterias se debe a que dichas bacterias utilizan antimicrobianos como nutrientes. También se contempla la capacidad que tienen



Figura 1. Factores implicados en el incremento de las resistencias. Fuente: Serra, 2017.

ciertos microorganismos de producir antimicrobianos y, por tanto, la posesión de determinantes que colaboran en la adquisición de resistencias a los mismos antimicrobianos que producen (Martínez, 2008).

Las resistencias pueden ser adquiridas de dos maneras:

- Debido a una mutación genética
- Mediante intercambio de material genético de otras bacterias o fagos a través de mecanismos como:

**Transformación del ADN:** consiste en la captación por parte de una célula receptora de una molécula o fragmento de ADN desnudo y la incorporación de esta molécula al cromosoma del receptor en una forma heredable (Willey et al., 2011).

**Transducción:** es la transferencia de genes bacterianos por medio de virus. Se produce la incorporación de genes bacterianos al interior de la cápside de un fago debido a errores cometidos durante el ciclo vital del virus. La transferencia se completa al inyectar el virus estos genes en otra bacteria (Willey et al., 2011).

**Conjugación:** transferencia de información genética mediante contacto directo entre dos células bacterianas, una donadora (poseedora de un plásmido conjugativo) y una receptora (Willey et al., 2011).

Es muy importante comprender de manera correcta estos mecanismos a la hora de comparar la resistencia fenotípica tanto *in vitro* como *in vivo*, así como para llegar a entender porque una serie de clones en particular son capaces de extenderse por todo el mundo (Hughes y Andersson, 2017).

### 1.3.2. Mecanismos de resistencia

Las bacterias pueden adquirir resistencias frente a determinados antimicrobianos a través de una serie de mecanismos clasificados de la siguiente manera:

- **Mecanismo enzimático:** destacar 3 tipos de enzimas principales implicadas en la adquisición de resistencias como son las  $\beta$ -lactamasas, enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AGE's) y acetiltransferasas. Estas enzimas se encargan principalmente de generar modificaciones que finalmente llevan a la inactivación del antibiótico.
  - $\beta$ -lactamasas: hidrolizan enlaces tipo éster y amida. Se clasifican según su estructura o función, diferenciándose 4 clases según su estructura (A, B, C y D).
  - AGE's: destacan fosforiltransferasa, nucleotidiltransferasas o adeniltransferasas. Estas producen modificaciones en el antibiótico (aminoglucósidos) de manera que

evitan la unión del fármaco a la diana farmacología, en este caso la subunidad 30S del ribosoma bacteriano.

- Acetiltransferasas: acetilan grupos hidroxilo del cloranfenicol, impidiendo su unión a la diana farmacología (subunidad 50S del ribosoma), y por tanto inhibiendo su acción (Kapoor et al., 2017).
- **Alteración de la permeabilidad**: cambios conformacionales en la membrana citoplasmática de la bacteria pueden ocasionar cambios en la permeabilidad de ésta y, por tanto, impedir la entrada del antimicrobiano en su interior. De este modo, el antimicrobiano no alcanzará su lugar de acción y no ejercerá su efecto. Sin embargo, la permeabilidad también puede verse alterada por la acción de porinas, proteínas de membrana encargadas de formar canales transmembrana, siendo estos canales la principal vía de entrada de determinados tipos de antimicrobianos a la bacteria. Una disfunción de dichas proteínas favorece la resistencia frente antimicrobianos (Troncoso et al., 2017).
- **Bombas de eflujo**: conocidas también como bombas de expulsión activas, dichas proteínas se localizan en el espacio intermembrana de bacterias Gram - y membrana citoplasmática de bacterias Gram +. Son proteínas de membrana que facilitan la salida de sustancias (antimicrobianos) al exterior de la célula. Al mismo tiempo que los antimicrobianos ingresan en la célula, estos son bombeados y expulsados de nuevo al exterior, por lo que no se alcanzan las concentraciones intracelulares necesarias para ejercer su efecto (Troncoso et al., 2017). Todos los antimicrobianos a excepción de la polimixina serán susceptibles a este mecanismo de resistencia (Kapoor et al., 2017).
- **Alteración en el lugar de acción**: mutaciones en sitios blanco imposibilitan la unión del fármaco, y por tanto su efecto (Kapoor et al., 2017).
  - Sistemas de protección ribosomal: mecanismo regulado por genes específicos cuyas proteínas interactúan con proteínas del ribosoma, lo que provoca un cambio conformacional en el lugar de unión del antimicrobiano (subunidad 30S y 50S del ribosoma). Mecanismo prevalente en antimicrobianos que intervienen en la síntesis proteica (Troncoso et al., 2017).
  - Alteración en PBP: mutaciones en estas proteínas provocan una disminución de la afinidad de estas por antibióticos  $\beta$ -lactámicos (Kapoor et al., 2017).
  - Mutaciones ADN-girasa y Topoisomerasa IV: este mecanismo es llevado a cabo principalmente por FQ. Modificaciones enzimáticas mediante mutaciones de las dos

enzimas nombradas desencadenan fallos en la replicación, lo que provoca resistencia a tetraciclinas (Kapoor et al., 2017).

#### 1.4. Línea evolutiva de la aparición de resistencias.

Con el descubrimiento de la penicilina en 1928 por Alexander Fleming y posterior utilización de dicho antibiótico por Cecil George Paine en 1930 para el tratamiento tópico en sujetos con infecciones a nivel cutáneo y ocular (Suárez y Gudíol, 2009), da comienzo a la era antibiótica (Ashkenazi, 2013).

Con anterioridad a este hallazgo el tratamiento de las enfermedades infecciosas se limitaba al aislamiento de pacientes infectados. El descubrimiento de estos fármacos, que con el paso del tiempo fueron aumentando en número, llegando a 25 familias de antimicrobianos en los años 70, hizo considerar a estos fármacos como una fuente inagotable (Camou et al., 2017). Esto supuso una importante disminución tanto de la mortalidad como de la morbilidad de las enfermedades infecciosas (Ashkenazi, 2013).

Sin embargo, con el uso abusivo e inadecuado de estos fármacos aparecieron microorganismos resistentes, los cuales no son sensibles a la acción de determinados antimicrobianos (figura 2).

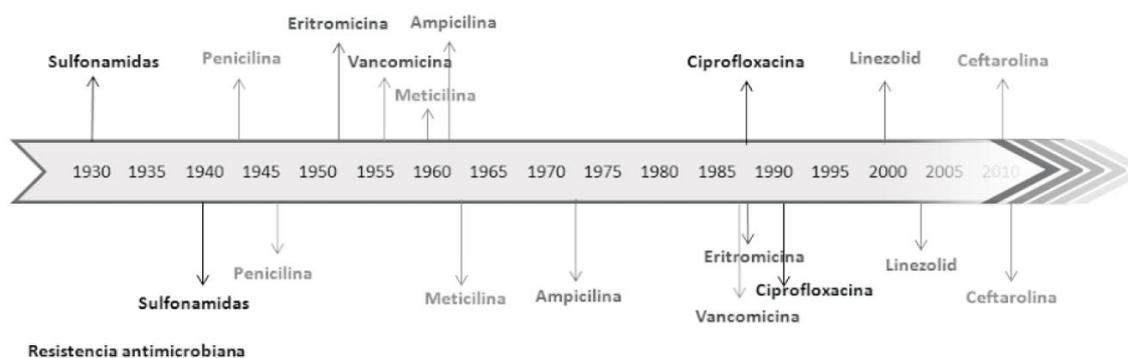


Figura 2. Desarrollo de antimicrobianos y tiempo transcurrido en aparición de resistencias. Fuente: Camou et al., 2017

Aunque estudios revelan que las bacterias resistentes a antimicrobianos existen desde hace siglos y a medida del paso del tiempo han ido evolucionando y adaptándose a las condiciones ambientales (Camou et al., 2017).

En las últimas décadas se ha observado un elevado incremento de resistencias, lo que conlleva a la ineficacia de antimicrobianos anteriormente efectivos frente a diferentes microorganismos e incluso se ha visto comprometida la fiabilidad de antimicrobianos de uso seguro en infecciones por bacterias multirresistentes. Convirtiéndose esto en un problema de salud a nivel mundial, llegando ser una amenaza la falta de tratamiento de enfermedades de origen infeccioso (Ashkenazi, 2013).

Actualmente, debido a la falta de tratamiento frente a determinados microorganismos resistentes, se están desarrollando 28 antimicrobianos dirigidos a patógenos de importancia crucial establecidos según la OMS (Diariofarma, 2018). Estos patógenos se clasifican según su prioridad (figura 3), siendo los de prioridad 1 los que necesitan un nuevo antibiótico urgente para tratar la enfermedad.

Prioridad 1: crítica	Prioridad 2: alta	Prioridad 3: media
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Acinetobacter baumannii</i>: resistente a carbapenemes</li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>: resistente a carbapenemes</li> <li>• <i>Enterobacteriaceae</i>: resistente a carbapenemes y cefalosporinas de 3ª generación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterococcus faecium</i>: vancomicina resistente</li> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i>: meticilina resistente y vancomicina</li> <li>• <i>Helicobacter pylori</i>: claritromicina resistente</li> <li>• <i>Campylobacter</i>: FQ resistente</li> <li>• <i>Salmonella spp</i>: FQ resistente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i>: no susceptible a penicilinas</li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i>: ampicilina resistente</li> <li>• <i>Shigella spp</i>: FQ resistente</li> </ul>

Figura 3. Patógenos frente a los cuales es de necesidad el descubrimiento de nuevos antimicrobianos. Fuente: Tacconelli et al., 2017

### 1.5. Justificación del tema elegido

Como se ha referido anteriormente, la resistencia a antimicrobianos es un problema de actualidad muy importante al que puede no estar prestándosele la atención suficiente. Esto supone una gran alarma sanitaria, debido a que si dichas resistencias siguen en aumento se agotarán las fuentes de antimicrobianos disponibles actualmente utilizados en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Debido a las resistencias que desarrollan ciertos microorganismos ante la actividad de dichos fármacos, se ha observado un gran aumento de la mortalidad relacionada con diferentes enfermedades infecciosas, las cuales hace unos años eran totalmente controladas mediante el tratamiento con antimicrobianos adecuados. Esto supone un problema para toda la población en general, pero teniendo en cuenta la especial vulnerabilidad de la población infantil y, por tanto, las continuas infecciones que este rango de población padece, resulta interesante centrar este trabajo en el estudio de la resistencia a antimicrobianos en dicho sector.

Además de estudiar los diferentes mecanismos de resistencias que desarrollan determinados microorganismos con respecto a la acción de los principales grupos de antimicrobianos, resulta de interés estudiar cómo prevenir la aparición de las mismas y, por tanto, hacer de los antimicrobianos actualmente existentes una fuente inagotable que nos permita seguir tratando enfermedades infecciosas sin riesgos para la vida del paciente.

## 2. OBJETIVOS

Debido al preocupante aumento de cepas resistentes a antimicrobianos en las últimas décadas, se marca como objetivo principal de este trabajo realizar una revisión bibliográfica sobre el estado actual de las resistencias, así como los mecanismos de resistencias desarrollados por los microorganismos y las terapias alternativas existentes para el tratamiento de infecciones por cepas resistentes. Como objetivo particular la revisión se centra en el estudio de las enfermedades infecciosas con mayor incidencia en la edad infantil, por ser estos pacientes más vulnerables y requerir un mayor control en la posología del antimicrobiano, hecho que facilita la aparición y propagación de cepas resistentes.

## 3. METODOLOGÍA

Para la elaboración de este trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando diferentes bases de datos como:

- Pubmed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Elsevier: <http://www.elsevier.es/>
- Google Scholar: <http://www.scholar.google.es/>
- Scielo: <http://www.scielo.org/php/index.php?lang=es/>
- CUIDEN: [www.index-f.com/new/cuiden/](http://www.index-f.com/new/cuiden/)

Así como visitando diferentes páginas web de organismos oficiales:

- OMS (Organización Mundial de la Salud): <http://www.who.int/es/>
- ECDC (European Centre for Disease, Prevention and Control):  
<https://ecdc.europa.eu/en/home>
- Junta de Andalucía: <http://www.juntadeandalucia.es>

Utilizando como palabras clave: antimicrobianos, resistencias, tratamientos, infancia, infecciones bacterianas (Antimicrobial, resistance, treatment, childhood, bacterial infections), se han seleccionado una serie de artículos de interés por su contenido priorizando, dentro de un rango establecido en los últimos 15 años, entre aquellos con una menor fecha de publicación.

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Si bien la población pediátrica está expuesta, en general, a las mismas infecciones que la población adulta, las infecciones que con mayor frecuencia se diagnostican y tratan con antimicrobianos en este sector de la población son infecciones que afectan a las vías urinarias, infecciones a nivel gastrointestinal, aquellas que afectan al CAE, de piel y tejidos blandos, meningitis e infecciones respiratorias.

##### 4.1. Infecciones de las vías urinarias

Las infecciones del tracto urinario (ITUS), se clasifican como una de las infecciones bacterianas más comunes en el sector pediátrico, siendo uno de los principales motivos de consultas en atención primaria y hospitalarias. Este tipo de infecciones tienen lugar debido a la invasión, colonización y multiplicación de microorganismos en el tracto urinario (Lizama et al., 2005).

Los principales agentes etiológicos son bacterias Gram -, siendo la más frecuente *Escherichia coli* en un 80-90% de los casos, seguida de *Klebsiella spp*, *Proteus sp* y *Enterobacter spp*. Aunque también pueden estar causadas por bacterias Gram + como *Staphylococcus saprophyticus* y *Streptococcus agalactiae*, que aparecen con menor frecuencia (Díaz et al., 2015).

La incidencia varía con la edad y el sexo, siendo más prevalente a los 2 años y en el sexo femenino, a excepción de los 3 primeros meses de vida en los cuales el sexo masculino es más susceptible a adquirir este tipo de infecciones. Pueden verse recurrencias de la infección en pacientes entre 6-18 meses, en un 10-30% de los casos, viéndose aumentado el daño renal con cada recurrencia.

En cuanto a la sintomatología, la fiebre será el único síntoma visto en lactantes, sin embargo, en niños de mayor edad se podrán examinar molestias urinarias, vómitos, síntomas respiratorios o diarrea (Lizama et al., 2005).

La alta morbilidad y complicaciones a largo plazo como cicatrices renales, hipertensión y fallo renal crónico podrían relacionarse con esta patología. Para evitar complicaciones tanto en este tipo de infecciones como en las que veremos más adelante, es de importancia un rápido diagnóstico, en este caso mediante urocultivo, y adecuado tratamiento (Madhi et al., 2018).

Actualmente las opciones terapéuticas ante este tipo de infecciones son limitadas, lo que supone una amenaza para la salud de la población a nivel mundial. Esto ha tenido lugar como consecuencia de diversos mecanismos de resistencias desarrollados por enterobacterias, siendo el principal la producción de BLESS (Navarro et al., 2010). Además del mecanismo de resistencia nombrado anteriormente, cabe destacar la resistencia desarrollada por los microorganismos frente a quinolonas (antimicrobianos de importante actividad frente a

microorganismos Gram - y de uso específico en ITU por las altas concentraciones alcanzadas en orina) (Díaz et al., 2015), cloranfenicol o TMP debido a la disminución de la permeabilidad, lo que provoca una discreta disminución de la sensibilidad. La combinación de ambos mecanismos de resistencia nombrados anteriormente conlleva a una disminución de la sensibilidad de carbapenémicos principalmente frente a *Enterobacter*. Además de la resistencia frente a quinolonas por alteración de la permeabilidad, puede desarrollarse resistencia debido a mutaciones en genes de la ADN-girasa y topoisomerasa IV y/o presencia de bombas de expulsión activas. Sin embargo, frente a aminoglucósidos *E. coli* presenta una resistencia de bajo nivel por mutaciones que alteran el transporte activo a través de la membrana interna (Navarro et al., 2010).

Teniendo en cuenta el perfil de resistencias presentado por los principales microorganismos causantes de la infección, se establece un tratamiento antibiótico adecuado para evitar fallos terapéuticos y asegurar el éxito del tratamiento. En primer lugar, se establecerá un tratamiento empírico, que, tras conocer el microorganismo causante a través de los resultados del urocultivo, se cambiará a un tratamiento más específico, evitando así la aparición de cepas resistentes a los antimicrobianos utilizados como terapia empírica (Leguizamón et al., 2017). Habitualmente se administran por v.o, siendo los antimicrobianos de elección: cefixitima, cetibuteno, ceflacor, fosfomicina, amoxicilina-clavulánico, nitrofurantoína y TMP-SMX; en diferente dosificación. Quedando la vía parenteral para excepciones en niños con afectación del estado general o con intolerancia a la vía oral (González y Rodríguez, 2014).

El tratamiento tiene como objetivo aliviar la sintomatología, erradicar la infección y prevenir o reducir el daño renal (González y Rodríguez, 2014). Hay diferentes tipos de tratamientos de acuerdo con la edad del paciente tal y como se muestra en la figura 4.

La duración de tratamiento recomendado para ITU febril es de 10-14 días, pero en niños con ITU afebril o de las vías bajas se puede valorar como aceptable un tratamiento de corta duración 3-5 días.

Además de establecer el tratamiento adecuado, es muy importante seguir unas pautas adecuadas para prevenir la recurrencia, como una buena higiene, hábito de micción normal y

#### Lactantes <3 meses

- Elección: Ampicilina + Gentamicina (iv)
- Alternativa: Ampicilina + Cefotaxima (iv)
- Pasar a v.o a los 3-5 días

#### > 3 meses, afección moderada/grave

- Elección: Gentamicina e.v o i.m
- Alternativas: Cefotaxima e.v, Ceftriaxona e.v o i.m, Cefuroxima e.v
- pasar a v.o en 1-3 días

#### > 3 meses afección leve/moderada; o > 6 meses

- Elección: Cefixima
- Alternativa: Cefuroxima axetilo
- Continuar pauta o cambio por antibióticos de espectro reducido como Clotrimazol o Cefadroxilo

Figura 4. Tratamientos adaptados según la edad. Fuente: adaptada de Gonzalo et al., 2011

completa, evitar irritantes locales y limitar el uso de antimicrobianos de amplio espectro para combatir otro tipo de infecciones. Sin embargo, en muchos casos se recomienda la administración de un antimicrobiano como profiláctico teniendo en cuenta las resistencias locales y la edad del paciente (González y Rodríguez, 2014).

#### 4.2. Infecciones a nivel gastrointestinal

La gastroenteritis aguda (GEA) es una de las formas más graves en las que se manifiesta la diarrea, se define como una infección generalmente autolimitada de duración inferior a 14 días, excepto por causa parasitaria (Bae et al., 2018).

Las infecciones diarreicas se consideran como enfermedades significativas en países en desarrollo, ya que son la principal causa de muerte en niños < a 5 años, ocasionando 525.000 muertes/año, posicionándose en 2º lugar después de las neumonías.

En el pasado, las principales causas de muerte por diarrea era la deshidratación. Sin embargo, actualmente las muertes por este tipo de infecciones se relacionan con el desarrollo de septicemia, siendo los niños inmunodeprimidos y malnutridos los que presentan un mayor riesgo (OMS, 2017). La gran mayoría de los casos se asocian dentro de los 2 primeros años de vida, principalmente entre los 6-11 meses, sin variación de la incidencia según el sexo (Chiyangi et al., 2017).

El origen de este tipo de patologías puede ser variado: bacteriano, vírico o parasitario. Debido a que puede ser precedida por diferentes causas es importante deducir la causa originaria de la GEA mediante exámenes físicos, pruebas epidemiológicas, rasgos clínicos y mecanismos fisiopatológicos desencadenados por el microorganismo causante de la enfermedad. Centrándonos en infecciones de tipo bacteriano, dos de las principales bacterias responsables son *Salmonella* spp, y *Campylobacter jejuni* (Bae et al., 2018).

El tratamiento más efectivo en este tipo de afecciones es la administración de soluciones de rehidratación oral (SRO) para corregir y evitar la deshidratación, seguido de una retroalimentación precoz según la edad, continuación de la lactancia materna durante la rehidratación y después de ella, el uso de probióticos (pueden reducir la duración de la diarrea) y por último, se puede usar Racecadotril con efectos beneficiosos leves-moderados en diarreas secretoras (principalmente por rotavirus, evitar en infección bacteriana o enfermedad inflamatoria crónica) (Junta de Andalucía, 2014a) . El uso de antimicrobianos en tratamiento empírico no se indica como tratamiento de la GEA ya que además de su insuficiente efecto, producen alteraciones de la microbiota intestinal, así como el desarrollo de resistencias (Mosqueda y Rojo, 2010). Sin embargo, en casos graves con diarreas recurrentes prolongadas, en pacientes ancianos, inmunodeprimidos, mujeres embarazadas o lactantes < 3

meses, es necesario el uso de antimicrobianos (Mensa et al., 2018). En estos casos para seleccionar el tratamiento antimicrobiano más adecuado es necesaria la identificación del microorganismo patógeno (Chiyangi et al., 2017).

En relación con el tratamiento antimicrobiano con antibióticos, es de importancia tener en cuenta las resistencias desarrolladas en microorganismos causantes de estas infecciones, ya que como consecuencia se han visto limitaciones en los tratamientos. Además, existe la hipótesis de que microorganismos productores de BLEES pueden colonizar el tracto digestivo siendo esto un factor de riesgo para una segunda infección (Rodríguez et al., 2011).

En primer lugar, si la infección es causada por una cepa de *Salmonella* spp, se diferencian dos tipos *S.thypi* y *S.paratyphi*, ambas totalmente resistentes a ampicilina (por producción de BLEES), cotrimoxazol (por mutación enzimática) y ciprofloxacino (mutación de la ADN-Girasa). En España también se han observado cepas de *Salmonella* spp resistentes en un 50% al ácido nalidíxico. Debido a las resistencias desarrolladas, el tratamiento de elección se basa en la administración de FQ vía oral durante 3-7 días en casos de inmunosupresión, edades extremas o presencia de material protésico a nivel intravascular; o azitromicina en dosis única (Mensa et al., 2018). Sin embargo, en el caso de *Campylobacter jejuni*, más prevalente en niños entre 0-11 meses, solo presenta resistencia total a clotrimazol y resistencia parcial a ampicilina y tetraciclina por mecanismos de resistencia anteriormente descritos (Weiler et al., 2017); por lo que el tratamiento se llevará a cabo con la utilización de azitromicina o doxaciiclina como alternativa en niños > a 8 años (Junta de Andalucía, 2014b).

Dependiendo del microorganismo presente en la muestra, cada paciente será tratado con el antimicrobiano más adecuado, se adoptarán diferentes tratamientos alternativos en caso de resistencias (Chiyangi et al., 2017), tal y como se muestra en la tabla 1.

Además del tratamiento adecuado, es muy importante fomentar unas buenas prácticas de higiene y educación para la salud con el fin de reducir la prevalencia de este tipo de infecciones, ya que como ha sido nombrado anteriormente son una de las principales causas de muerte en la población infantil (Mosqueda y Rojo, 2010).

Tabla 1. Indicación de tratamiento antimicrobiano según el microorganismo causante. Adaptada de Chiyangi et al., 2017, Mosqueda y Rojo, 2010; Junta de Andalucía 2014b, c y d.

ETIOLOGÍA	INDICACION DEL TTO	1ª ELECCIÓN	ALTERNATIVAS
<b>Campylobacter spp</b>	Lactantes > 3meses Inmunodepresión bacteriana GEA > 7días GEA grave	Azitromicina	Doxiciclina en niños > 8 años Ciprofloxacino
<b>Salmonella enteritidis</b>	Lactantes < 3 meses Inmunosupresión Bacteriemia	Cefalosporinas de 3ª generación	Ciprofloxacino Clotrimazol
<b>Yersinia</b>	Infecciones en <3 meses Inmunocomprometidos Manifestaciones Extraintestinales	TMP/SMX	Cefotaxima
<b>Shigella</b>	SIEMPRE	Azitromicina Ceftriaxona	Cefixima Ciprofloxacino
<b>Salmonella typhi</b>		Ceftriaxona	Ciprofloxacino Clotrimazol
<b>V. cholerae</b>		Azitromicina	
<b>E. coli toxigenica</b>		Azitromicina	Cefixima TMP/SMX
<b>E. coli hemorrágica</b>	No indicado		
<b>Clostridium difficile</b>	Casos graves de no mejora al retirar el AB desencadenante	Metronidazol	Vancomicina (vo)
<b>Giardia</b>	SIEMPRE	Metronidazol	Nitazoxanida Quinacrina Albedanzol
<b>Cryptosporidium</b>	Inmunodepresión	Azitromicina	Paramomicina + azitromicina

### 4.3. Otitis externa

Infección de alta incidencia a nivel mundial. Antes, se asociaba a países tropicales, pero debido al aumento de los viajes a dichos lugares y de la práctica de deportes acuáticos se ha convertido en uno de los principales temas tratados en consultas de pediatría en la actualidad.

La otitis externa (OE) o también conocida como “otitis del nadador” se define como una inflamación del CAE (tal y como se puede observar en la figura 5), generalmente de origen infecciosa con una alta morbilidad debido al dolor y discapacidad transitoria (Larach y Astorquiza, 2016).

Aunque puede ser causada por diversos microorganismos, en la mayoría de los casos el principal agente etiológico es la bacteria Gram - que habita en ambientes húmedos,

*Pseudomonas aeruginosa* (Mojena et al., 2017), aunque también se han descrito casos de infección por *Staphylococcus aureus* o incluso de infección polimicrobiana (Larach y Astorquiza, 2016).

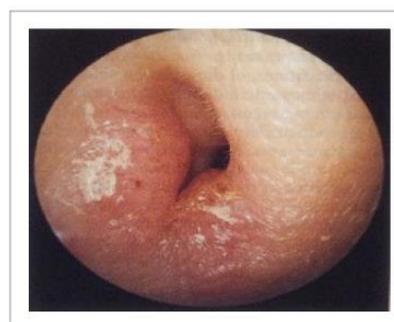


Figura 5. Otitis externa. Fuente: Larach y Astorquiza., 2016

Esta enfermedad tiene una alta incidencia a nivel general, un 10% de la población la padecerán alguna vez en su vida, siendo más relevante en niños de 5-12 años y con una prevalencia 5 veces mayor en aquellos que practican deportes acuáticos, debido a que una de las principales causas es la presencia excesiva de humedad en el CAE.

Es muy importante diferenciar la OE de la otitis media aguda (OMA), ya que una confusión en el diagnóstico podría llevar a un uso inadecuado de antimicrobianos, por lo que hay que tener en cuenta las manifestaciones clínicas que se presentan en la OE. En la etapa inicial del proceso infeccioso destaca la otalgia, calor local y dolor al masticar continuado por hipoacusia, prurito, otorrea, sensibilidad a la presión de trago y fiebre, aunque esta última manifestación es menos frecuente que en OMA (Larach y Astorquiza, 2016). Es muy característica de OE la presencia de otorrea amarillenta, hipoacusia conductiva, cefalea y dolor en articulación temporomandibular (Mojena et al., 2017).

En cuanto al tratamiento, es recomendable el uso de AINES para el control del dolor, así como antimicrobianos tópicos como terapia empírica. Entre los que destaca la eficacia de aminoglucósidos y quinolonas, siendo el ciprofloxacino (vía tópica) en el antimicrobiano de elección en la OE no complicada (Junta de Andalucía 2014e). Sin embargo, en pacientes que presenten antecedentes de perforación timpánica no recibirán aminoglucósidos como neomicina o gentamicina debido a su demostrada ototoxicidad (Larach y Astorquiza, 2016).

Aunque la OE sea una enfermedad de fácil erradicación, pueden darse graves complicaciones principalmente en pacientes inmunodeprimidos o con DM tipo 2 (Balcázar et al., 2014), por infección severa por *P. aeruginosa* o *S. aureus* metilicina resistente (SAMR) causando una otitis externa maligna (OEM) (Mojena et al., 2017), que afecta al CAE y tejidos blandos adyacentes. La gravedad se debe a la proximidad y relación del órgano afectado con el SNC, pudiendo provocar como consecuencia una osteomielitis de base de cráneo, así como otras complicaciones como meningitis, abscesos intracraneales, retrofaríngeos, parafaríngeos o prevertebrales.

En este caso, el tratamiento debe valorarse de manera multidisciplinaria contando con la opinión de especialistas. Siendo el tratamiento de elección ciprofloxacino por e.v, considerando a las cefalosporinas de 3ª generación como alternativa en caso de resistencia (Mojena et al., 2017).

Casos no detectados de manera precoz, y sin un tratamiento a tiempo pueden causar un 20% de muertes sin afección de los pares craneales, y de un 50% con parálisis parcial, siendo una situación más complicada (Mojena et al., 2017).

Centrándonos en los mecanismos de resistencias desarrollados por los principales microorganismos causantes, cabe destacar la resistencia natural desarrollada por *P.*

*aeruginosa* mediante la alteración de la permeabilidad de la membrana, producción de  $\beta$ -lactamasas y activación de bombas de expulsión activas. La participación conjunta de los 3 mecanismos nombrados conlleva a la resistencia frente a diversos antimicrobianos. Sin embargo, el fenotipo sensible de dicho microorganismo presenta sensibilidad a carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, ceftazidima, cefsulodina, cefepima, cefoperazona, aztreonam y carbapenémicos. En cuanto a la resistencia frente a aminoglucósidos, el mecanismo más importante es la modificación enzimática del fármaco, lo que disminuye su afinidad por la diana farmacológica. Se observa una resistencia de alto nivel frente a FQ debido a mecanismos conjuntos de expulsión activa y mutaciones en genes de ADN-girasa y topoisomerasa IV (Vila y Marco, 2010).

En cuanto al género *Staphylococcus*, hoy en día un porcentaje bastante reducido de cepas serán sensibles a penicilinas, ya que la mayoría desarrollan mecanismos de resistencia por producción de penicilasas, este tipo de enzimas quedarán inhibidas por inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, siendo por tanto sensibles a la acción conjunta de un  $\beta$ -lactámico + inhibidor de  $\beta$ -lactamasa, como ácido clavulánico. También son bastante frecuentes cepas resistentes a meticilina debido a la adquisición de un gen que codifica PBP, lo que confiere baja afinidad a  $\beta$ -lactámicos (Torres y Cercenado, 2010).

#### **4.4. Infección de piel y tejidos blandos.**

La piel es el órgano más extenso del organismo, ejerce la función de barrera frente a agentes externos. Está compuesta por 3 capas: epidermis, dermis y tejido subcutáneo (TCS) (Saavedra et al., 2011).

Factores como la humedad, aumento de temperatura, enfermedades, inmunosupresión o uso de antimicrobianos pueden favorecer la aparición de infecciones a nivel de la piel y tejidos blandos debido a un desequilibrio entre los microorganismos de la microbiota cutánea y las defensas del huésped (Saavedra et al., 2011).

Las infecciones a nivel cutáneo son unos de los principales problemas tanto en atención primaria como en el entorno hospitalario (Lim et al., 2018). Presentando una mayor incidencia en pediatría debido a las frecuentes lesiones cutáneas y fácil diseminación entre miembros de dicho grupo etario (Saavedra et al., 2011). Este tipo de infecciones que afectan a la piel y tejidos blandos se definen como una inflamación aguda local o generalizada, secundaria a una invasión bacteriana, que afectan a diferentes capas de la piel, así como a fascias y músculos (Sosa y Sosa, 2013). Pueden presentarse en diferentes niveles: limitadas a nivel superficial o en tejidos profundos. A su vez, pueden clasificarse como infecciones primarias o secundarias, dependiendo de si tienen lugar sobre una piel sana como por ejemplo impétigo, abscesos,

celulitis, etc.; o sobre una piel dañada por eccemas, traumas u otras infecciones respectivamente (Lim et al., 2018).

Las bacterias responsables de este tipo de infecciones son *Streptococcus pyogenes* y *S. aureus* (Bowen et al., 2017). También se ha observado con menor frecuencia la presencia de *S. agalactiae* en niños < 3 años, así como la presencia de BGN, *Clostridium* y micobacterias atípicas en inmunodeprimidos; mismamente se han dado casos de infecciones polimicrobianas como consecuencia de mordeduras (Saavedra et al., año). En neonatos es más frecuente la infección por *S. aureus* debido a que se encuentra colonizando las fosas nasales en la 1ª semana de vida, por lo que hay alta probabilidad de que se transmitan hasta la piel por autoinoculación o a través de contacto directo con un individuo colonizado (Batalla et al., 2016).

Se diferencian varios cuadros clínicos según el tipo de afección:

➤ **Presencia de vesículas o ampollas flácidas:**

- **Impétigo:** infección cutánea potencialmente contagiosa frecuente en el sector pediátrico. El contagio tiene lugar a través de las manos y secreciones nasales, por lo que es muy importante identificar al portador de la infección, lo cual a veces se ve dificultado por la ausencia de síntomas (Pérez y García, 2017). Es una infección independiente al sexo, siendo una más prevalente en niños con traumatismos, picaduras de insectos, dermatosis pruriginosas preexistentes, infecciones extracutáneas y mala higiene (Bowen et al., 2017).

Se diferencian 2 tipos: ampolloso y no ampolloso.

Siendo *S. pyogenes* el causante del impétigo no ampolloso, caracterizado por la aparición de pequeñas vesículas localizadas en la cara y extremidades que se rompen liberando un exudado que forma una costra melicérica (figura 6). Es más prevalente en niños de 2-5 años. Sin embargo, el impétigo ampolloso es causado



Figura 6. Costra melicérica. Fuente: Pérez y García, 2017

por *S. aureus*, destaca la presencia de una ampolla

flácida en la superficie de la piel. Esta última afección es leve y localizada, con síntomas como fiebre, malestar y adenopatía regional; presentando un mayor riesgo en lactantes de avanzada edad (Pérez y García, 2017).

A la forma extendida del impetigo ampolloso se le conoce como “síndrome de la piel escaldada” (Sosa y Sosa, 2013), se observa principalmente en niños < a 5 años debido a la falta de anticuerpos contra los agentes causantes de la infección (toxinas de *S. aureus*). Se

ven afectadas diversas zonas como: cara, axilas e ingles de perine y region periumbilical en neonatos (Saavedra et al., 2011).

- **Ectima:** caracterizado por la presencia de lesiones en extremidades inferiores, principalmente por *S. pyogenes*. Es muy similar al impétigo no ampoloso, pero en este caso la infección alcanza zonas mas profundas alcanzando la dermis (Saavedra et al., 2011). En pacientes inmunodeprimidos pueden observarse formas diseminadas de estas provocadas por *Pseudomonas*, asociada con la exposición a aguas o materiales contaminados (Sosa y Sosa, 2013).

➤ **Inflamación, presencia de eritemas, edemas o induración**

Reacción inflamatoria de la dermis o estructuras adyacentes con posible evolución a absceso lo que supone un mayor riesgo a sufrir bacteriemia. Dentro de este tipo de infecciones que cursan con inflamación, podemos diferenciar entre:

- **Celulitis:** inflamación de la dermis y TCS, causada principalmente por la invasión de *S. pyogenes* o *S. aureus* en la dermis profunda, aunque en determinadas situaciones pueden desencadenarla otros microorganismos como enterobacterias o neumococos. Puede darse como infección secundaria a impétigo y en cuanto a la sintomatología más frecuente destacan presencia de malestar general, fiebre y escalofríos en la mayoría de los casos, así como linfagitis (inflamación de vasos linfáticos subcutáneos relacionada con infección bacteriana) en menor proporción. También es importante tener en cuenta las posibles complicaciones que pueden darse, como, por ejemplo: artritis, osteomielitis, tromboflebitis, bacteriemia o fascitis necrotizante (Sosa y Sosa, 2013).
  - **Absceso cutáneo:** inflamación aguda con progresión a necrosis. De manera frecuente tiene lugar la formación de pus en glándulas mamarias, sudoríparas, cuero cabelludo y zona perirrectal. Los microorganismos causantes varían según la distancia del absceso a las mucosas, si este se encuentra lejos, los agentes etiológicos serán gérmenes de la piel como *S. aureus*, pero si se encuentra a una corta distancia de las mucosas, el agente causante será una bacteria colonizadora de mucosas (Sosa y Sosa, 2013).
- **Anexos cutáneos:**
- **Foliculitis:** nódulo inflamatorio profundo con folículo piloso centrado, que resulta doloroso a la palpación. Principalmente localizados en zonas pilosas, observándose a simple vista una inflamación superficial del folículo piloso acompañada de pústulas con halo eritematoso. Estas lesiones pueden evolucionar a una etapa purulenta y pueden ir acompañadas de diversas manifestaciones clínicas como fiebre, malestar general, bacteriemia, sepsis, adenopatías o foco secundario profundo (Sosa y Sosa, 2013).

- **Hidradenitis:** oclusión de glándulas apocrinas por un aumento en la producción de andrógenos, frecuente en adolescentes (Saavedra et al., 2011), seguido de una sobreinfección por bacterias de piel o mucosas. Como consecuencia, las glándulas se inflaman y puede darse una evolución a absceso. Esta infección se caracteriza como crónica y recurrente (Sosa y Sosa, 2013).

En cuanto al tratamiento, destacamos el especial control del foco infeccioso comenzando con el drenaje del material purulento y limpieza de la zona afectada. Seguidamente se considera la necesidad de uso de antimicrobianos en las condiciones descritas a continuación: enfermedad grave o extensa, de rápida progresión, abscesos difíciles de drenar por su localización (cara, manos, genitales, etc.) o pobre respuesta al drenaje y sospecha de enfermedad sistémica por la sintomatología observada (Sosa y Sosa, 2013). La terapia antibiótica puede aplicarse a través de la v.o o i.v, con efecto sistémico o local (vía tópica). Se recomendará una vía u otra según la gravedad del problema, siendo los sistémicos los más utilizados en casos endémicos o epidémicos (Bowen et al., 2017).

El descubrimiento de cepas SAMR desencadenó cambios en la morbimortalidad de dichas infecciones y en la pauta terapéutica seguida para su erradicación (Batalla et al., 2016). Si se trata de erradicar una infección a nivel superficial, será suficiente con un antimicrobiano administrado por vía tópica como por ejemplo ácido fusídico, mupirocina o retapamulina, este último será de elección en casos SAMR o cepas de *S. aureus* resistentes a mupirocina (Saavedra et al., 2011). Pero en casos de infecciones más profundas es necesario la administración de antimicrobianos por vía sistémica, dentro de estos, los más adecuados son penicilinas como amoxicilina-clavulánico o penicilinas antiestafilocócicas y cefalosporinas tanto de 1ª como de 2ª generación (Saavedra et al., 2011). Siendo las cefalosporinas de 1ª generación el antibiótico recomendado a utilizar como primera línea de tratamiento, no solo por la sensibilidad que presentan los microorganismos involucrados, sino por sus efectos adversos bien conocidos en el sector infantil (Batalla et al., 2016).

En recién nacidos (RN) y lactantes es muy importante tener una buena cobertura frente a infecciones por enterobacterias, por lo que serán tratados con antimicrobianos combinados, siendo de elección: cefazolina o cloxaciclina + gentamicina o cefotaxima. Estos serán administrados por vía iv, viéndose evolución favorable tras 10 días de tratamiento. Además, antimicrobianos por vía iv también se administrarán en casos de fiebre elevada, linfangitis, progresión rápida de la infección o fracaso de la terapia oral.

Si la infección es grave o existe sospecha de que el agente etiológico sea SAMR, se consideran vancomicina o linezolid como fármacos de elección (Saavedra et al., 2011).

Además del uso de antimicrobianos, serán recomendados corticoides y retinoides sistémicos para el tratamiento de la hidradenitis (Sosa y Sosa, 2013).

Los antimicrobianos de elección para tratar este tipo de infecciones serán aquellos con actividad frente a los dos microorganismos causantes (*S. pyogenes* y *S. aureus*), como clindamicina, TMP/SMX o tetraciclinas en niños > 8 años (Sosa y Sosa, 2013). Además de la resistencia a meticilina, cepas de *S. aureus* presentan resistencia a penicilinas debido a la producción de penicilinasas y nuevas proteínas PBP que confieren baja afinidad del fármaco por el anillo betalactámico (Batalla et al., 2016). Dichas resistencias conllevan al uso del SMX como fármaco de elección en infecciones por *S. aureus* resistentes a  $\beta$ -lactámicos, considerando su eficacia en tratamientos a corto plazo, así como su seguridad y buenas características organolépticas. Además, se ha demostrado mediante estudios que dicho fármaco también puede actuar como profiláctico disminuyendo de manera bastante significativa el número de infecciones (Bowen et al., 2017). Aunque se han detectado casos de cepas de *S. aureus* resistentes a TMP/SMX lo que supone un cambio de tratamiento con otro antibiótico que puede no ser activo frente a *S. pyogenes*, por lo que debe estar bajo vigilancia (Batalla et al., 2016).

Sin embargo, antibióticos  $\beta$ -lactámicos como penicilinas y amoxicilina, son de elección para combatir infecciones por *S. pyogenes*.

Es muy importante no normalizar este tipo de infecciones, sobre todo en zonas endémicas, ya que conlleva a una falta de atención y por tanto falta de tratamiento frente a la patología lo que hace posible el desarrollo de secuelas las cuales pueden llegar a ser mortales (Batalla et al., 2016).

#### 4.5. Meningitis bacteriana

La meningitis se define como una inflamación del tejido que rodea al cerebro y medula espinal, conocida con el nombre de meninge. Puede estar causada por bacterias, virus y hongos; siendo la meningitis viral la más común, causada por la entrada de un virus a través de la nariz o boca al organismo y posterior traslado al cerebro (Medline plus, 2018). Pero, aunque la meningitis bacteriana sea una enfermedad poco frecuente, presenta elevada morbilidad y mortalidad (Tadesse et al., 2017) sobre todo en el sector infantil, niños < de 10 años, en el que ocurren el 80% de los casos registrados (Baquero et al., 2011).

Entre los agentes etiológicos más comunes podemos detectar la presencia de diferentes microorganismos según la edad. Siendo *S. agalactiae*, *E. coli* y *Listeria monocytogenes* los microorganismos más frecuentes en niños < de 1 mes y *Neisseria meningitidis* el principal patógeno en niños > a 1 mes. Aunque en determinadas situaciones especiales como problemas

neuroquirúrgicos o inmunodeficiencias se pueden ver implicados otros microorganismos como *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae tipo b* y *Salmonella* spp (Baquero et al., 2011).

El contagio de este tipo de infecciones tiene lugar a través de tos o estornudo, besos, cubiertos compartidos, cepillo de dientes o cigarrillos. Aunque cuando tiene lugar un contagio de este tipo, el supuesto paciente contagiado no desarrolla meningitis sino infecciones de oído, garganta o senos paranasales (Southern Nevada Health District, 2018).

Aspectos como la distribución de dicho problema a nivel mundial, el patrón epidemiológico, altas tasas de mortalidad, el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes que sobreviven y viéndose al sector infantil como grupo etario más afectado, se ha considerado dicha infección como un importante problema de salud (Zambrano, 2017).

Tanto para la prevención como para el tratamiento de esta infección es necesario conocer las cepas más prevalentes según la localización geográfica debido a las grandes diferencias entre los agentes etiológicos y desarrollo de resistencias.

Centrándonos en *N. meningitidis*, principal causante de muertes por meningitis bacterianas en niños < 3 meses y primera causa de sepsis infantil, se han diferenciado 12 serogrupos, de los cuales 6 se asocian al desarrollo de la enfermedad: A, B, C, W, X e Y. Estando estos distribuidos a nivel mundial (Zambrano, 2017) tal y como se observa en la figura 7.

En las últimas décadas se ha podido observar una disminución de la incidencia de esta infección, debido al desarrollo de nuevos antimicrobianos con buenas capacidades de penetración hematoencefálica y la introducción

de nuevas vacunas, introducidas en el calendario de vacunas de español,

siendo en España la vacuna antimeningocócica B debido a la prevalencia del serotipo B en nuestra zona. Pero a pesar de esta mejora, secuelas como: retraso mental, epilepsia, sordera, ceguera, hidrocefalia, etc.; y elevadas tasas de mortalidad siguen siendo relevantes (Baquero et al., 2011).

Además de la vacunación, para prevenir el desarrollo de dicha enfermedad es muy importante una buena quimioprofilaxis con antimicrobianos como rifampicina (v.o en diferentes dosis

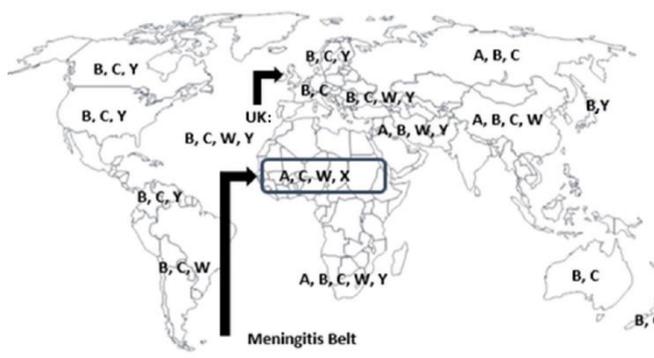


Figura 7. Distribución geográfica de los diferentes serogrupos de *Neisseria meningitidis*. Fuente: Crum y Sullivan, 2016

según la edad) y/o ceftriaxona en única dosis, con el fin de evitar el contagio de un paciente sano y erradicar el desarrollo de meningitis en un portador (Zambrano, 2017).

A veces el diagnóstico puede ser confuso debido a que la infección puede estar causada por más de un microorganismo, como, por ejemplo, combinación de *Streptococcus pneumoniae* y *H. influenzae* (Zhang et al., 2018), así como también puede verse dificultado por una antibioterapia previa (Baquero et al., 2011). Con el fin de establecer un diagnóstico claro se han definido como predictores independientes de meningitis bacteriana los recuentos celulares en LCR > 500 células/mm<sup>3</sup> y niveles de proteínas > 220mg% (Pérez et al., 2017).

Debido a la elevada mortalidad relacionada con esta patología, es muy importante el inicio precoz de un tratamiento adecuado para combatirla, incluso antes de conocer el agente etiológico (Tadesse et al., 2017). Para comenzar con un tratamiento antimicrobiano empírico es importante tener en cuenta la edad, patologías de base y, por último, el estado inmunitario del paciente. Una vez conocidos los resultados del cultivo microbiológico y el antibiograma, es importante cambiar a un tratamiento específico frente al microorganismo causante. Los antimicrobianos más utilizados como terapia empírica por vía parenteral son cefotaxima + ampicilina en < 1 mes, pudiendo sustituir la ampicilina por vancomicina en niños de 1-3 meses y en niños > 3 meses cefotaxima/ceftriaxona + vancomicina (si existe un alto riesgo de neumococos) mientras que el tratamiento específico será diferente según el microorganismo causante y su perfil de resistencias (tabla 2) (Baquero et al., 2011).

Tabla 2. Tratamiento antimicrobiano según el agente etiológico. Fuente: Baquero et al., 2011

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CMI a cefalosporinas	≤ 0,5 µg/dl 1-2 µg/dl ≥ 2 µg/dl	Cefotaxima/ceftriaxona Cefotaxima/ceftriaxona + vancomicina Cefotaxima/ceftriaxona + vancomicina + rifampicina
<i>Neisseria meningitidis</i>	CMI a penicilina	< 0,1 µg/dl 0,1-1 µg/dl	Ampicilina/penicilina G Cefotaxima/ceftriaxona
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Betalactamasa	Negativo Positivo	Ampicilina Cefotaxima/ceftriaxona
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilin	Sensible Resistente	Cloxacilina +/- rifampicina Vancomicina + rifampicina o linezolid
<i>Escherichia coli</i> y otras enterobacterias			Cefotaxima/ceftriaxona
<i>Listeria monocytogenes</i>			Ampicilina/penicilina G
<i>Streptococcus agalactiae</i>			Ampicilina/penicilina G
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			Cefepime/ceftazidima + amikacina/tobramicina

La Penicilina G aunque es un fármaco de amplio espectro no es usada en el tratamiento empírico debido a la resistencia de *cepas S. pneumoniae* mediante mutaciones de PBPs. Este fármaco se usa en el tratamiento de infecciones causadas por *N. meningitidis* viéndose disminuida la sensibilidad por disminución de la afinidad a PBPs. Tampoco son efectivas frente a *H. influenzae* debido a la producción de  $\beta$ -lactamasas.

Como se observa en la tabla 2, la vancomicina se utiliza en casos de infección por *S. pneumoniae* y *S. aureus*. Dicho fármaco es de elección en casos de inflamación de meninges ya que tiene buena penetración en el LCR (Infecto, 1999). Algunos pacientes pueden presentar cierta intolerancia frente a la administración de determinados fármacos como penicilinas, en este caso el fármaco de elección es el meropenem o TMP/SMX en infecciones causadas por *L. monocytogenes*.

Cuando una meningitis causada por BGN no mejora con la administración de los antimicrobianos vistos anteriormente, se puede asociar un aminoglucósido a cefalosporinas de 3<sup>o</sup> generación con el fin de potenciar el efecto antimicrobiano. Además del uso de antimicrobianos, puede establecerse un tratamiento corticoesteroide en casos de meningitis neumocócica y meningitis por Hib (Infecto, 1999).

#### 4.6. Infecciones respiratorias

Dentro de este grupo se encuentran infecciones muy frecuentes en niños como neumonía y como consecuencia de esta, otitis media aguda y conjuntivitis.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las infecciones más comunes en la infancia (López et al., 2016), puede estar causada por varios microorganismos como virus, bacterias, hongos o parásitos. Siendo la neumonía bacteriana la causa infecciosa con mayor morbi-mortalidad infantil a escala mundial (García-Elorriaga et al., 2015), llegando a causar el 15% de las defunciones a nivel mundial de niños menores de 5 años en 2015 (OMS, 2016). De este modo se convierte en la principal enfermedad infecciosa que causa el mayor número de muertes en el sector infantil (García-Elorriaga et al., 2015), con mayor prevalencia en países en vía de desarrollo como África subsahariana y Asia Meridional (OMS, 2016).

La neumonía se define como una inflamación del tejido pulmonar causado por un agente infeccioso capaz de estimular la respuesta inflamatoria, lo que deriva en una lesión pulmonar (García-Elorriaga et al., 2015). La transmisión de dicha enfermedad tiene lugar por vía aérea, en forma de gotículas a través de tos o estornudos. También puede propagarse a través de la sangre, principalmente en el parto y periodo posterior (OMS, 2016).

El principal responsable de esta patología es *S. pneumoniae*, microorganismo capaz de provocar dos tipos de enfermedades: enfermedad neumocócica invasora (ENI) y no invasora.

Siendo la ENI la forma más frecuente y grave en el sector infantil presentada como bacteriemia oculta, empiemas y neumonía bacteriémica, mastoiditis, artritis, peritonitis, etc. Sin embargo, la enfermedad no invasora se presenta como otitis media aguda (OMA), neumonía no bacteriémica y sinusitis (Rodríguez et al., 2017). Actualmente se conocen más de 90 serotipos diferentes de dicho microorganismo según la localización geográfica.

Además de *S. pneumoniae*, podemos encontrar microorganismos como *H. influenzae* de tipo b (Hib) como la segunda causa más común de neumonía bacteriana (OMS, 2016). Y *Moraxella catarrhalis* como causante de infecciones respiratorias de las vías respiratorias bajas, las cuales son poco frecuentes en niños y puede ser responsable de sobreinfecciones en niños menores a 2 años con infección vírica (García-Elorriaga et al., 2015).

El tratamiento preventivo para dicha patología es la vacunación con vacunas conjugadas, la cual se incluye en el calendario de vacunación de muchos países y ha logrado disminuir la incidencia de la enfermedad (Abreu et al., 2017), seguido de la administración de antimicrobianos cuando sea necesario, siendo el antimicrobiano de elección la amoxicilina en comprimidos dispersables (OMS, 2016). Es importante tener en cuenta la elevada tasa de resistencia que presenta *S. pneumoniae* frente a penicilinas mediante mutaciones de las PBP's (Rodríguez et al., 2017).

Cuando el tratamiento no es efectivo o bien el diagnóstico es tardío, pueden desarrollarse diversas complicaciones respiratorias, lo que conlleva a derrame pleural, empiema pulmonar, absceso pulmonar, neumotórax, etc. (Rodríguez et al., 2017) llegando incluso a provocar la muerte del paciente (García-Elorriaga et al., 2015).

Como se ha mencionado anteriormente, la presencia de microorganismos en el tracto respiratorio puede provocar infecciones secundarias como OMA (Ilechukwu et al., 2016), debido a que los microorganismos como neumococos colonizan la nasofaringe (Álvarez et al., 2011) y pasan del tracto respiratorio al oído a través de la trompa de Eustaquio (Bin-Mohanna y Bahannan, 2016).

Dentro de las infecciones que afectan de manera principal al oído, se encuentran varios tipos de otitis cada uno con una sintomatología específica, siendo la OMA la más común en niños, caracterizada por presencia de exudado en la caja timpánica cuyas características varían en función al agente etiológico (Fuentes et al., 2013). Diferentes estudios han demostrado que los principales microorganismos causantes de la OMA son bacterias aerobias como *P. aeruginosa* y *S. aureus* (Bin-Mohanna y Bahannan, 2016). Las infecciones de oído se han convertido en una de las principales causas de atención primaria en pediatría (Musa et al., 2015). Es una infección bastante común en países en desarrollo donde prevalecen condiciones sanitarias inadecuadas, pobre nutrición y falta de educación sanitaria. Siendo de mayor

incidencia en niños de 6-24 meses y en el sexo masculino. La aparición de dicha patología puede verse favorecida por la presencia de diversos factores de riesgos, siendo el cuidado del niño fuera del hogar el mayoritario, tal y como se muestra en la figura 8 (Álvarez et al., 2011).

La infección puede llegar a extenderse hacia otras estructuras vitales dando patologías más complejas como absceso mastoideo, parálisis del nervio facial, pérdida de audición, trombosis sinusal lateral, meningitis o abscesos intracraneales (Bin-Mohanna y Bahannan, 2016). Por ello una de las principales actuaciones en el tratamiento de la OM es un diagnóstico preciso para establecer así el tratamiento más adecuado con el fin de acabar con dicha infección evitando posibles complicaciones (Deniz et al., 2018).

En cuanto al tratamiento para combatir este tipo de infecciones, la aparición de antimicrobianos constituyó la mejor alternativa de tratamiento (Bin-Mohanna y Bahannan, 2016), lo que ha contribuido al aumento de resistencias entre los principales patógenos respiratorios (Fuentes et al., 2013).

Además de las infecciones anteriormente descritas, *H. influenzae* y *S. pneumoniae* se conocen como los principales microorganismos causantes de conjuntivitis bacteriana en niños menores de 6 años, aunque la mayoría de ellas están causadas por virus o alergias (Chen et al., 2017).

El ojo es un órgano impermeable a agentes ambientales, pero en determinadas ocasiones los microorganismos son capaces de acceder a él y desencadenar una infección de este tipo, que conlleva a la inflamación de la conjuntiva, además de una secreción mucopurulenta y conjuntiva hiperemia en casos de conjuntivitis bacteriana (Getahun et al., 2017).

En este tipo de conjuntivitis, el antibiótico de elección en niños menores de 1 año es la eritromicina para casos provocados por *H. influenzae*, debido a los escasos efectos secundarios que refiere. Sin embargo, en caso de resistencia a eritromicina por diferentes mecanismos como la existencia de bombas de expulsión activas, modificaciones en el lugar de unión al ribosoma o desarrollo de enzimas inactivantes, se usarán carbapenemes o cloranfenicol como antimicrobianos alternativos.

Si el microorganismo causante es *S. pneumoniae* el tratamiento de elección en niños es amoxicilina vía oral frente a la cual el microorganismo puede desarrollar resistencias debido a modificaciones en las PBPs, en ese caso puede administrarse vancomicina, teicoplanina, carbapenem, cefepima, levofloxacin, moxifloxacin, clindamicina, linezolid o daptomicina

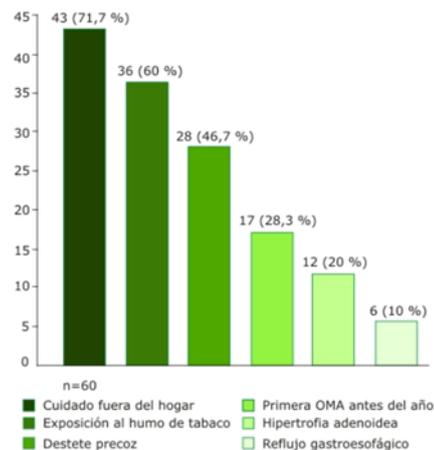


Figura 8. Factores de riesgo OMA. Fuente: Álvarez et al., 2011

como alternativas. Estos antimicrobianos pueden administrarse a través de v.o e incluso tópica (Mensa et al., 2018).

Además de los microorganismos nombrados anteriormente, a veces la conjuntivitis en RN puede aparecer como consecuencia de la transmisión vertical de bacterias como *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* en el canal del parto. Este tipo de infecciones pueden desencadenar en una sepsis neonatal, peligroso para la vida del bebe. De manera preventiva la madre puede recibir un tratamiento con azitromicina antes del parto, lo que reduce la probabilidad de contagio al niño. Además, en muchos países se recomienda el uso de antimicrobianos tópicos como tetraciclinas en el RN con el fin de prevenir dicha infección (Burr et al., 2017). Aunque para este tipo de infecciones es preferible un tratamiento sistémico, ya que el organismo se encuentra en el aparato genital del adulto y aparato respiratorio del niño, además de que son preferibles antimicrobianos que alcancen altos niveles tisulares con alta penetración intracelular, baja resistencia y que requieran dosis poco frecuentes por ello el antibiótico de elección es la azitromicina. Aunque existen nuevos antimicrobianos con mejores características y biodisponibilidad que la azitromicina, como el rifalazil y garenoxacina (nueva FQ), así como también existen investigaciones de nuevas fórmulas con el fin de mejorar las ya existentes como por ejemplo una azitromicina de liberación prolongada (Intramed, 2006).

## 5. PERSPECTIVAS DE FUTURO

Como se ha visto a lo largo de esta revisión, el aumento de las resistencias a antimicrobianos supone un problema a nivel mundial debido a la falta de antimicrobianos capaces de erradicar importantes infecciones con elevada prevalencia en la población infantil, siendo muchas de estas peligrosas para la vida del paciente.

Para evitar que las resistencias sigan en aumento y poder asegurar una terapia antimicrobiana efectiva en futuras infecciones es muy importante conocer cómo prevenirlas, para así de algún modo poder reducirlas.

Para ello es de elevada importancia que diferentes sectores y grupos poblacionales sigan una serie de instrucciones (figura 9).

Sin embargo, a nivel general se debe actuar sobre 5 puntos fundamentales (OMS, 2018):

- Mejorar los conocimientos con respecto a las resistencias a antimicrobianos.
- Reforzar tanto la vigilancia como la investigación.
- Reducir la incidencia de enfermedades infecciosas.
- Optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos.
- Asegurar la realización de inversiones sostenibles que luchan contra la resistencia a antimicrobianos.

Además de las medidas preventivas vistas anteriormente, es muy importante que se lleven a cabo campañas de concienciación del uso de antimicrobianos, así como el desarrollo de medidas educativas dirigidas tanto al personal sanitario como a los pacientes. Es muy importante recalcar que los antimicrobianos no son efectivos frente a agentes víricos, así como recordarle al sector de profesionales sanitarios la importancia de no prescribir antimicrobianos sin un diagnóstico que asegure una causa de tipo bacteriano, debido a que un uso inadecuado de estos fármacos conlleva a un aumento incontrolado de las resistencias.

Población General	Planificadores de políticas	Profesionales de la salud	Sector de la Salud	Sector agrícola
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No consumir antibióticos innecesariamente</li> <li>• No consumir alimentos de crecimiento estimulado por antibióticos</li> <li>• Prevención de infecciones con higiene adecuada</li> <li>• Cumplir el tratamiento prescrito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Campañas de concienciación de la importancia del buen uso de antibióticos</li> <li>• Refuerzo de la vigilancia de infecciones resistentes</li> <li>• Elaboración de programas y medidas preventivas</li> <li>• Planes nacionales frente a resistencias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insistir en la importancia de la prevención, principalmente mediante el lavado de manos</li> <li>• Notificar la aparición de resistencias</li> <li>• Informar de manera adecuada como tomar antibióticos</li> <li>• Prescribir antibióticos solo en casos necesarios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invertir en investigación y desarrollo de nuevos fármacos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No utilizar antibióticos como estimulantes de crecimiento</li> <li>• Vacunas</li> <li>• Fomentar la seguridad biológica en granjas</li> <li>• Aplicar buenas prácticas en toda la cadena de producción de alimentos</li> <li>• Utilizar antibióticos solo bajo supervisión veterinaria</li> </ul>

Figura 9. Estrategias de prevención de resistencias a antimicrobianos. Fuente: OMS, 2018.

## 6. CONCLUSIONES

- La utilización indiscriminada e irracional de antimicrobianos conllevan a un aumento de las resistencias. Un mejor uso de antimicrobianos no disminuye la gravedad del problema, pero evita una diseminación masiva del mismo.
- Actualmente, son pocas las cepas de enterobacterias sensibles a antibióticos  $\beta$ -lactámicos, lo que provoca modificaciones en el tratamiento de ITUs, considerándose como fármacos de elección cefitixima, fosfomicina y amoxicilina + ácido clavulánico.
- Con el fin de evitar un aumento de resistencias y modificaciones perjudiciales a nivel de la microbiota intestinal, no se indica la administración de una terapia antimicrobiana empírica como tratamiento de las GEA. Solo se indicarán antimicrobianos como tratamientos específicos dirigidos a un determinado microorganismo causante de la infección.

- En infecciones causadas por SAMR como por ejemplo OE, debido a la producción de BLEES existe una alta tasa de resistencia frente a antibióticos  $\beta$ -lactámicos por lo que es de importancia destacar la asociación de dichos antibióticos con inhibidores de la producción de  $\beta$ -lactamasas como estrategia de tratamiento.
- Debido a la elevada mortalidad asociada a las meningitis bacterianas, es de urgente necesidad un tratamiento específico frente al microorganismo causante de la infección, que se seleccionará tras realizar un cultivo y antibiograma, ya que será dependerá del microorganismo causante y de su perfil de resistencias.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Abreu Suarez G, Fuentes Fernández G, Domínguez Choy IM, Portuondo Leyva R, Pérez Orta M, Toraño Peraza G. Invasive pneumococcal disease in children with community-acquired severe pneumonia. *Revista Cubana de Pediatría*. 2017;89: 4- 13
- Álvarez Lam I, Quintero Noa J, Villavicencio Cordovés E, Ponce Bittar J, Tamargo Martínez I, Quiñones Pérez D et al. Clinico-epidemiological characterization of the acute otitis media in children. *Revista Cubana de Pediatría*. 2011;83(3):271-279
- Ashkenazi S. Beginning and possibly the end of the antibiotic era. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2013; 49: 179–182
- Bae JY, Lee DH, ko KO, Lim JW, Cheon EJ, Song YH et al. Clinical manifestation of *Campylobacter* enteritis in children. *Korean J Pediatr* 2018;61(3):84-89
- Balcázar Rincón LE, Ramírez Alcántara YL. Otitis externa maligna. *Rev. Esp. Med quirurgic*. 2014; 19(1): 104-109
- Baquero Artigao F, Vecino López R, del Castillo Martin F. Meningitis bacteriana. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica*. 2011; 3: 47-57
- Batalla D, Maldonado F, Panfilo F, Rivero V, Sierra N, Pardo L, et al. Caracterización de las infecciones de piel y tejidos blandos en niños de 0 a 14 años asistidos en el Departamento de Emergencia Pediátrica del Centro Hospitalario del Pereira Rossell en el 2014. *AnFaMed*. 2016; 3(1): 83-89
- Bin Mohanna MA, Bahannan AA. Bacterial Profile And Antibiogram Of Otitis Media Among Children In Yemen. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(3):480-483

- Bowen AC, Carapetis JR, Currie BJ, Chambers HF, Tong SYC. Sulfamethoxazole-Trimethoprim (Cotrimoxazole) for Skin and Soft Tissue Infections Including Impetigo, Cellulitis, and Abscess. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017; 4(4): ofx 232
- Burr SE, Camara B, Oluwalana C, Bojang E, Bottomley C, Bojang A et al. Does azithromycin given to women in labour decrease ocular bacterial infection in neonates? A double-blind, randomized trial. *BMC infectious Diseases*. 2017;17: 799-805
- Camou T, Zunino P, Hortal M. Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. *Rev Méd Urug*. 2017; 33(4):277-284
- Chen FV, Chang Ta C, Cavuoto KM. Patient demographic and microbiology trends in bacterial conjunctivitis in children. *Journal of AAPOS*. 2018; 22(1):66-67
- Chiyangi H, Muma JB, Malama S, Manyahi J, Abade A, Kwenda G et al. Identification and antimicrobial resistance patterns of bacterial enteropathogens from children aged 0–59 months at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia: a prospective cross sectional study. *BMC Infectious Diseases* (2017) 17:117-126
- Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal vaccinations. *Infec Dis Ther*. 2016; 5(2):89-112
- Deniz Y, T van Uum RT, de Hoog MLA, Schilder AGM, Damoiseaux RAM, Venekamp RP. *Arch Dis Child*. 2018; 0:1-6
- Diaz-Monge J, Amar-Perales W, Angulo-López M, Bustamante-Solano Y. Prevalencia de *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y otras resistencias en urocultivos en un hospital general de Ica, Perú. *Rev méd panacea*. 2015; 5(1): 20-24.
- El Ghachi M, Howe N, Huang CY, Olieric V, Warshamanage R, Touzé T, et al. Crystal structure of undecaprenyl-pyrophosphate phosphatase and its role in peptidoglycan biosynthesis. *Nat. Commun*. 2018; 9 :1078
- Fuentes Fernández G, Just Matos CC, Hernández Rodríguez JF, Muñoz Peña L. Behavior of acute otitis media. *Revista Cubana de Pediatría*. 2013;85(4):455-465
- García-Elorriaga G, Palma-Alaniz L, García-Bolaños C, Ruelas-Vargas C, Méndez-Tovar S, del Rey-Pineda G. Microbiología de lavado broncoalveolar en lactantes con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad de mala evolución. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72(5):307-312

- Getahun E, Gelaw B, Assefa A, Assefa Y, Amsalu A. Bacterial pathogens associated with external ocular infections alongside eminent proportion of multidrug resistant isolates at the University of Gondar Hospital, northwest Ethiopia. *BMC Ophthalmology*. 2017; 17:151-161
- González Rodríguez JD, Rodríguez Fernández LM. Infección de vías urinarias en la infancia. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014; 1:91-108
- Gonzalo de Liria CR, Méndez Hernández M, Azuara Robles M. Infección urinaria. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica*. 2011; 3: 125-134
- Hughes D, I Andersson D. Environmental and genetic modulation of the phenotypic expression of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*. 2017; 41 (3): 374-391
- Ilechukwu GC, Ilechukwu CGA, Ezeanolue BC, Okoroafor IJ, Ojinnaka NC, Ubesie AC, et al. Ear-related problems among children attending the paediatric and otorhinolaryngology out-patients clinics of the University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu. *Afri Health Sci*. 2016;16(2): 363-366.
- Kapoor G, Saiga S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017; 33(3): 300-305
- Larach F, Astorquiza C. External otitis: diagnosis and practical management. *Med. Clin. Condes*. 2016; 27(6):898-904
- Leguizamón M, Samudio M, Aguilar G. Sensibilidad antimicrobiana de enterobacterias aisladas en infecciones urinarias de pacientes ambulatorios y hospitalizados del Hospital Central del IPS. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. 2017; 15(3): 41-49
- Lim JS, Park H-s, Cho S, Yoon H-S. Antibiotic Susceptibility and Treatment Response in Bacterial Skin Infection. *Ann Dermatol*. 2018; 30(2): 186-191
- Lizama C M, Luco I M, Reichhard T C, Hirschb B T. Infección del tracto urinario en un servicio de urgencia pediátrico: Frecuencia y características clínicas. *Rev Chil Infect*. 2005; 22 (3): 235-241
- López D, Salazar M, Del Moral I, Aurenty L. Neumonía complicada con derrame pleural: características clínicas y microbiológicas en pacientes pediátricos del hospital de niños "JM de los Ríos". *Archivos venezolanos de puericultura y pediatría*. 2016; 79(3)1: 86-91

- Madhi F, Jung C, Timsit S, Levy C, Biscardi S, Lorrot M et al. Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: A French prospective multicenter study. *PLoS ONE*. 2018; 13(1): e0190910
- Martínez JL, M T, C, Baquero F. What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes. *Nat. Rev. Microbiol*. 2015; 13: 116-123
- Martínez JL. Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes in Natural Environments. *Science*. 2008; 321 (5887): 365-367
- Mensa J, Gatell J.M, García-Sánchez J.E, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. 28ª ed. Barcelona: Antares; 2018
- Mojena Rodríguez G, Santisteban Aguilera F, García Alarcón Y, Rodríguez Martínez Y, Cardero Ruiz AE. Caracterización clínica, epidemiológica y terapéutica de los pacientes con otitis externa maligna. *Medisan*. 2017; 21(3): 304-314.
- Mosqueda PR, Rojo Conejo P. Gastroenteritis aguda. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP*. 2010; 2: 97-102
- Musa TS, Bemu AN, Grema US, Kirfi AM. Pattern of otitis externa in Kaduna Nigeria. *Pan African Medical Journal*. 2015; 21:165-168
- Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(9):638–645
- Perez D, Escarrá F, Blanco BA, Reijtman V, Mastroianni TA, Ceinos BMC et al. Epidemiológica de las meningitis bacterianas en niños en un hospital pediátrico: 2011-2016. *Medicina infantil*. 2017; 24(4):320-324
- Pérez- De la O AD, García-Romero MT. Impétigo ampolloso. *Acta Pediatr Mex*. 2017; 38(5): 351-354
- Quiñones Pérez D. Antimicrobial resistance: evolution and current perspectives in the context of the "One health" approach. *Rev med tropical*. 2017; 69 (3): 1-17
- Rodríguez Cutting JM, Vega Mendoza D, Pacheco Torres L, Piedra Bello M, García Sanchez JB, Del Valle Rodríguez R. Clinical and imaging characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Revista Cubana de Pediatría*. 2017;89: 65-76
- Rodríguez DA, Del Pilar Pérez M, Sarmiento F, Díaz J, Iván Ruíz Al. Gastrointestinal tract colonization in children after infection by extendedspectrum beta-lactamase producing

- bacteria and treatment with carbapenems: prospective study. *Infectio*. 2011; 15 (3): 155-159
- Saavedra Lozano J, Santos Sebastián M, González F, Hernández Sampelayo Matos T, Navarro Gómez M.L. Infecciones bacterianas de la piel y tejidos blandos. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica. 2011; 3: 159-175
- Serra Valdés MA. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2017;16(3):402-419.
- Sosa LM, Sosa CA. Infecciones bacterianas primarias de piel y tejidos blandos. *Precopec SCP*. 2013; 12(3):46-57
- Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(2): 116-129
- Tacconelli E, Magrini N, Carmeli Y, Harbarth S, Kahlmeter G, Kluytmans J et al. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, Discovery, and development of new antibiotics. OMS. 2017
- Tadesse BT, Foster BA, Shibeshi MS, Dangiso H. Empiric Treatment of Acute Meningitis Syndrome in a Resource-Limited Setting: Clinical Outcomes and Predictors of Survival or Death. *Ethiop J Health Sci*. 2017; 27(6): 581-588
- Torres C, Cercenado E. Lectura interpretada del antibiograma de cocos Gram positivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(8):541–553
- Troncoso C, Pávez M, Santos A, Salazar R, Barrientos L. Implicancias Estructurales y Fisiológicas de la Célula Bacteriana en los Mecanismos de Resistencia Antibiótica. *Int. J. Morphol*. 2017; 35(4): 1214-1223
- Vila J, Francesc M. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(10): 726-736
- Weiler N, Orrego M, Álvarez M, Huber C, Ortiz F, Núñez L et al. Primeros resultados de la vigilancia integrada de la resistencia antimicrobiana de patógenos transmitidos por alimentos, *Campylobacter* spp. y *Salmonella* spp. en tres poblaciones distintas. Paraguay. 2011-2012. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. 2017; 15(2):64-72
- Willey JM, Sherwood LM, Woolverton CJ. (2011) *Prescott's Microbiology*. McGraw-Hill Higher Education, New York, NY.

Zambrano Pey S. (2017). Is effective bexsero for invasive meningococcal disease prevention? (Trabajo Fin de Grado). Universidad de Girona.

Zhang C, Xiu L, Xiao Y, Xie Z, Ren L, Peng J. Simultaneous Detection of Key Bacterial Pathogens Related to Pneumonia and Meningitis Using Multiplex PCR Coupled With Mass Spectrometry. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018; 8: 107

#### Páginas web:

Diariofarma. Logros y retos pendientes en la batalla contra la resistencia a antibióticos 2018. [Consultado en mayo 2018]. Disponible en: <https://www.diariofarma.com/2018/01/29/logros-retos-pendientes-la-batalla-la-resistencia-antibioticos>

Doctissimo. Resistencia a los antibióticos 2018. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <http://www.doctissimo.com/es/salud/diccionario-medico/resistencia-a-los-antibioticos>

Infecto. Guías de tratamiento. Tratamiento antibiótico de la meningococcal meningitis aguda, 1999. [Consultado en junio 2018]. Disponible en: <http://www.infecto.edu.uy/espanol/guiatrat/guiaatb/mening.html>

Intramed. Tratamiento de las infecciones oculares causadas por *Clamidia*, 2006. [Consultado en junio 2018]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=39195>

IQB. Mecanismo de acción de oxazolidinonas 2018. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/I033.htm>

Junta de Andalucía 2014a, guía terapéutica del aljarafe. Tratamiento de infecciones en la comunidad. Diarrea aguda en pediatría: medidas generales de tratamiento, diciembre 2017. [consultado en abril 2018]. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/viewApartado\\_pdf.asp?idApartado=79](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/viewApartado_pdf.asp?idApartado=79)

Junta de Andalucía 2014b, guía terapéutica del aljarafe. Tratamiento de infecciones en la comunidad. Gastroenteritis por *Campylobacter* en pediatría, diciembre 2017. [consultado en abril 2018]. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/viewApartado\\_pdf.asp?idApartado=83](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/viewApartado_pdf.asp?idApartado=83)

Junta de Andalucía 2014c, guía terapéutica del aljarafe. Tratamiento de infecciones en la comunidad. Gastroenteritis por *Yersinia* en pediatría, diciembre 2017. [Consultado en abril 2018]. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/viewApartado\\_pdf.asp?idApartado=92](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/viewApartado_pdf.asp?idApartado=92)

Junta de Andalucía 2014d, guía terapéutica del aljarafe. Tratamiento de infecciones en la comunidad. Gastroenteritis por *E. Coli* en pediatría, diciembre 2017. [Consultado en abril 2018]. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/viewApartado\\_pdf.asp?idApartado=84](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/viewApartado_pdf.asp?idApartado=84)

Junta de Andalucía 2014e, guía terapéutica del aljarafe. Tratamiento de infecciones en la comunidad. Otitis externa en pediatría, abril 2016. [Consultado en mayo 2018]. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guia terapeutica aljarafe/guia Terapeutica Aljarafe/guia/viewApartado\\_pdf.asp?idApartado=270](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guia terapeutica aljarafe/guia Terapeutica Aljarafe/guia/viewApartado_pdf.asp?idApartado=270)

Medline plus. Meningitis bacteriana 2018. [Consultado en mayo 2018]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/meningitis.html>

OMS. Neumonía 2016. [Consultado en junio 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>

OMS. Enfermedades diarreicas 2017. [Consultado en abril 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>

OMS. Resistencia a los antibióticos 2018. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>

Southern Nevada Health District. ¿Es contagiosa la meningitis bacteriana? 2018. [Consultada en mayo 2018]. Disponible en: <http://www.southernnevadahealthdistrict.org/health-topics/sp-meningitis-bacterial.php>