



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN
PSEUDOMONAS AERUGINOSA: SITUACIÓN
EPIDEMIOLÓGICA EN ESPAÑA Y ALTERNATIVAS
DE TRATAMIENTO.**

Autor: Laura Bravo-Burguillos Ros

Tutor: Víctor Jiménez Cid

Convocatoria: Febrero 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y sus mecanismos de resistencia	4
3. OBJETIVOS	9
4. METODOLOGÍA	9
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
5.1. TRATAMIENTOS UTILIZADOS	10
5.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS DE P. AERUGINOSA	13
5.3. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS A LOS TRADICIONALES	17
6. CONCLUSIONES	21
7. BIBLIOGRAFÍA	22

1. RESUMEN

La resistencia bacteriana a antibióticos es un problema de alcance mundial que está limitando de forma progresiva el arsenal terapéutico disponible frente a cepas resistentes. En esta revisión bibliográfica se ha abordado el estudio de las resistencias asociadas a *Pseudomonas aeruginosa*, tanto por la frecuencia con la que causa infecciones nosocomiales como por la gran variedad de mecanismos de resistencia que posee (intrínsecos, adquiridos por mutación o transferencia horizontal y adaptativos).

Se ha revisado el tratamiento de las infecciones causadas por *P. aeruginosa* (neumonía nosocomial, sepsis, etc.), que suele basarse en la utilización de la combinación de un β -lactámico (piperacilina/tazobactam, carbapenemas, cefalosporinas) con un no β -lactámico (aminoglucósidos, fluoroquinolonas). Además se han estudiado las nuevas alternativas de tratamiento, tanto las que ya están comercializadas (ceftolozano/tazobactam, ceftazidima/avibactam) como las que aún se encuentran en fase de ensayo clínico (murepavadina, aerubumab, etc.)

Por otra parte, el análisis de los datos disponibles en el ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) sobre las resistencias desarrolladas por *P. aeruginosa* frente a diversos antibióticos durante el periodo 2013-2016, revela un aumento de las resistencias a carbapenemas y de las multirresistencias en España. Sin embargo, en Europa la tendencia en este periodo es a la disminución del porcentaje de resistencia a carbapenemas, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y multirresistencias.

Es necesario seguir investigando para mejorar la prevención y el tratamiento de las infecciones producidas por *P. aeruginosa*, así como para disminuir las tasas de aparición y diseminación de resistencias.

2. INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana se define como la capacidad que tienen las bacterias de soportar los efectos de los antibióticos, es decir, es la aparición de cepas refractarias al efecto bactericida o bacteriostático [1]. De esta forma, los microorganismos pueden clasificarse en “resistentes” o “susceptibles” en función de la concentración mínima inhibitoria (CMI) que presenten frente a cada antibiótico, una medida cuantitativa del grado de resistencia [2]. En algunos casos aparecen bacterias que no son susceptibles a varios antibióticos, por lo que se denominan multirresistentes [MDR por sus siglas en inglés (*multi-drug-resistant*)] [3] o extremadamente resistentes (XDR o *extensively drug resistant*).

La resistencia surge como un proceso de adaptación natural, cuando una población microbiana se expone a un antibiótico éste afectará a los individuos más sensibles, haciendo que aquellos resistentes puedan llegar a transmitir los mecanismos de resistencia [4]. Por lo tanto, las cepas resistentes son las que predominan por la presión selectiva de los antimicrobianos, proceso que se ve acelerado por el mal uso y el abuso de los antibióticos, tanto en humanos como en animales [5]. Sin embargo, los antibióticos no solo matan a las bacterias sensibles y seleccionan a las resistentes, sino que también pueden contribuir directamente a los mecanismos de variación genética (mutación, recombinación, transposición, intercambio de genes) [6].

Este problema tiene un alcance mundial, pudiendo afectar a cualquier persona, sea cual sea su edad o país de residencia [7]. Esto es debido a que las bacterias resistentes a los antibióticos pueden estar presentes en personas, animales y medio ambiente (agua, suelo y aire), utilizando diferentes mecanismos de transmisión para propagarse [5].

La diseminación de las resistencias está limitando de forma progresiva las posibilidades de utilizar antibióticos que en tiempos anteriores fueron activos, produciendo un incremento de la tasa de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas [1]. De esta forma, pacientes con infecciones causadas por bacterias farmacorresistentes corren un mayor riesgo de tener peores resultados clínicos y morir [5], aumentando además el coste del tratamiento y duración de las estancias en el hospital [8].

Debido a la necesidad de desarrollar nuevos antibióticos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado una lista con los “patógenos prioritarios” resistentes a

los antibióticos (Tabla 1), con el fin de guiar y promover el desarrollo de nuevos fármacos [9]. En esta lista se hace especial hincapié en la importancia de las resistencias desarrolladas por bacterias Gram negativas, entre las que destaca *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos, incluida en la categoría de “prioridad crítica” [10]. Además, este bacilo Gram negativo se ha incluido en el grupo ESKAPE, que engloba los principales microorganismos productores de infecciones nosocomiales: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter* spp [11].

PRIORIDAD CRÍTICA	PRIORIDAD ELEVADA	PRIORIDAD MEDIA
<i>Acinetobacter baumannii</i> , resistente a carbapenemas	<i>Enterococcus faecium</i> , resistente a vancomicina	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , resistente a penicilina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , resistente a carbapenemas	<i>Staphylococcus aureus</i> , resistente a meticilina y/o vancomicina	<i>Haemophilus influenzae</i> , resistente a ampicilina
<i>Enterobacteriaceae</i> , resistente a carbapenemas y/o cefalosporinas de 3ª generación	<i>Helicobacter pylori</i> , resistente a claritromicina	<i>Shigella</i> spp., resistente a fluoroquinolonas
	<i>Campylobacter</i> spp., resistente a fluoroquinolonas	
	<i>Salmonella</i> spp., resistente a fluoroquinolonas	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , resistente a cefalosporinas de 3ª generación y/o a fluoroquinolonas	

Tabla 1. Lista de patógenos prioritarios publicada por la OMS en 2017 [9].

***Pseudomonas aeruginosa* y sus mecanismos de resistencia**

P. aeruginosa es una bacteria perteneciente a la clase γ -proteobacteria, orden *Pseudomonadales* y familia *Pseudomonadaceae*. Es un bacilo Gram negativo no fermentador ubicuo, ya que es capaz de colonizar una gran variedad de nichos ecológicos, sobre todo los medios húmedos. Es uno de los patógenos con mayor relevancia en el ámbito de las infecciones oportunistas en humanos [12], siendo capaz de causar infecciones en localizaciones como las vías respiratorias (como neumonía), la piel, la sangre, los oídos, el sistema urinario, etc. La utilización de dispositivos médicos, como catéteres y ventiladores mecánicos aumenta el riesgo de infección por este microorganismo [13]. De hecho, *P. aeruginosa* es uno de los causantes más frecuentes de enfermedades nosocomiales, especialmente las que afectan a individuos inmunocomprometidos y a pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) [12]. El aumento de la prevalencia de enfermedades asociadas al ámbito hospitalario causadas por cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes dificulta la elección de una terapia adecuada, por lo que se produce un aumento de la morbilidad y la mortalidad

[12], como en el caso de las infecciones respiratorias crónicas por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística [12][14]. Además, este caso se ve agravado por la capacidad de este microorganismo de formar biofilms (comunidades de microorganismos incluidos en una matriz extracelular que crecen adheridos a una superficie, siendo así menos susceptibles al tratamiento con antimicrobianos), lo que dificulta aún más la erradicación de estas bacterias [15].

El éxito de las infecciones por bacterias patógenas está determinado por varios factores interrelacionados, como la capacidad de adaptación, patogenicidad, transmisibilidad y resistencia antibiótica [12]. Concretamente *P. aeruginosa* posee un genoma grande y complejo (5-7 Mb) con una gran cantidad de maquinaria relacionada con la resistencia a antibióticos [16], gracias a la amplia gama de mecanismos de resistencia, pueden ocasionar cepas multirresistentes o incluso panresistentes [17]. Esta resistencia puede ser intrínseca o adquirida, en función de si la resistencia es propia de la especie o si en cambio se ha adquirido mediante mutación o transferencia de material genético.

El término “resistoma” se acuñó para hacer referencia a la colección de todos aquellos genes que directa o indirectamente podrían contribuir a la resistencia bacteriana, pudiendo clasificarse en intrínseco o adquirido [18]. Con resistoma intrínseco se hace referencia al conjunto de genes cromosómicos relacionados con la resistencia intrínseca de la bacteria (su presencia es independiente de una exposición previa a los antibióticos y no es debida a transferencia horizontal de genes) [19], mientras que el resistoma adquirido es aquel obtenido mediante mutación, conjugación, o menos frecuentemente mediante transformación y transducción [20].

Como muchas otras bacterias, *P. aeruginosa* puede ser intrínsecamente resistente a ciertos antibióticos, ya sea por falta de dianas susceptibles o por existencia de genes que codifican para sustancias o estructuras que las protegen de moléculas tóxicas o antimicrobianos [14]. Algunos ejemplos de resistencia intrínseca se recogen a continuación (*Figura 1*):

- a) Cierta impermeabilidad de la membrana externa a antibióticos de gran volumen como la vancomicina, lo que hace que las bacterias Gram negativas sean intrínsecamente más resistentes a este tipo de fármacos. [15]

- b) Presencia de barreras estructurales, como la formada por las EPS (*Extracellular Polymeric Substances*). Estas sustancias son sintetizadas por las bacterias para protegerse de las condiciones externas, pudiendo llegar a formar biofilms. De esta forma se evita la acción de muchos antimicrobianos convencionales, ya que se impide la penetración [14].
- c) Bajo número de porinas no específicas, que son sustituidas por canales más específicos o más selectivos, de tal forma que se disminuye la permeabilidad a sustancias tóxicas o antibióticos, a la vez que la bacteria los puede seguir utilizando para obtener los nutrientes necesarios. Al dificultar el mecanismo de penetración de los antimicrobianos en la bacteria se está limitando la efectividad de estas sustancias. Por ejemplo, una baja proporción de porinas tipo OprD de la membrana externa, que facilitan la entrada de carbapenemas (como imipenem) entre otras sustancias, confiere resistencia frente a este grupo de antibióticos [14].
- d) Presencia de bombas de eflujo, capaces de expulsar gran cantidad de tóxicos y antimicrobianos. Están relacionadas con la resistencia a antibióticos de diferentes grupos terapéuticos, ya que existe una gran variedad de este tipo de bombas, como la MexAB-OprM, expresada de forma constitutiva, y la MexXY-OprM/A, inducible [16].
- e) Producción basal de β -lactamasa AmpC (cromosómica), que además es inducida por aminopenicilinas y por la mayor parte de las cefalosporinas. De esta forma, la presencia de este tipo de antibióticos aumenta la producción de AmpC, que los hidroliza [14]. Cabe destacar la importancia de la presencia de diferentes concentraciones de este tipo de enzimas en la matriz de los biofilms formados por *P.aeruginosa*, lo que contribuye a la resistencia del biofilm a muchos β -lactámicos [15].

Por otro lado, los mecanismos de resistencia también pueden ser adquiridos, ya sea por mutación de genes o por transferencia horizontal de genes asociados a la resistencia a antibióticos [21]. En ambos casos este material genético puede ser transmitido a la descendencia [14]. La resistencia adquirida en *P. aeruginosa* se podría subdividir en:

- a) Resistencia producida por mutaciones. Estas alteraciones genéticas pueden afectar a las vías de regulación de los mecanismos de resistencia intrínsecos, produciendo un aumento de resistencia a varios niveles:

- i. Disminución de las porinas OprD debido a cambios en el gen *oprD*, reduciendo así la permeabilidad de la membrana externa a antibióticos carbapenémicos (imipenem, meropenem, etc.).
 - ii. Sobreproducción de bombas de eflujo, como la producida por la mutación en los genes reguladores de la expresión de MexAB-OprM, aumentando así la resistencia a carbapenemas. Este tipo de mutación puede ocurrir en otros genes reguladores de la síntesis de otros tipos de porinas, como la MexXY (que contribuye a la resistencia a cefalosporinas como la cefepima y a aminoglucósidos [12]).
 - iii. Sobreproducción de AmpC, por ejemplo debida a mutaciones que lleven a la inactivación de represores del gen que codifica para esta enzima (*ampC*). De esta forma se impide la acción de la mayor parte de los β -lactámicos (ticarcilina, piperacilina etc.), monobactamas y cefalosporinas de tercera y cuarta generación [14].
 - iv. Mutaciones en los genes que codifican para la topoisomerasa II o DNA girasa (*gyrA* y *gyrB*) y/o la topoisomerasa IV (*parC* y *parE*) pueden conferir resistencia a fluoroquinolonas [14].
 - v. Mutaciones en los genes que codifican para PBPs (*Penicillin binding proteins*), como el el gen *ftsI* que codifica para PBP3. Por ejemplo, mutaciones en este gen son frecuentes durante el desarrollo de enfermedades crónicas en pacientes con fibrosis quística, ya que este gen hace frente a una gran presión mutacional [12]. Sin embargo, la aportación a la resistencia a los β -lactámicos dependerá de la localización y del tipo de mutación producida, es decir, la contribución a este tipo de resistencia depende de si la alteración se encuentra en la zona del PBP3 al que se une el fármaco, a regiones cercanas, etc. [16].
- b) Resistencia debida a transferencia horizontal de genes de resistencia codificados en plásmidos. La transmisión de material genético mediante conjugación puede dar lugar a mecanismos de resistencia a una gran variedad de antibióticos en función de los genes adquiridos:
- i. Genes que codifican para β -lactamasas de espectro extendido (β -LEE), siendo capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y monobactamas [14].

- ii. Genes que codifican para carbapenemasas, confiriendo resistencia a carbapenemas, como el imipenem y el meropenem. Algunas de estas enzimas son las carbapenemasas de clase B (metalo- β -lactamasas), siendo VIM e IMP las más frecuentes en *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas. Por otro lado, las carbapenemasas de clase A como KPC, frecuentemente asociadas a *Enterobacteriaceae*, se están empezando a detectar en *P. aeruginosa* [22].
- iii. Genes que codifican para 16 rRNA metilasas, enzimas modificadoras de la diana de los aminoglucosidos, de tal forma que estas cepas serían resistentes a todos los aminoglucósidos utilizados en la clínica [17].
- iv. Gen *mcr-1*, asociado a resistencia a la colistina (polimixina E). Este gen codifica para la familia de enzimas tipo fosfoetanolamina transferasa, encargadas de la adición de fosfoetanolamina al lípido A (componente de la membrana celular) [23]. Al alterar la diana de la colistina se está contribuyendo a la resistencia a este antibiótico.

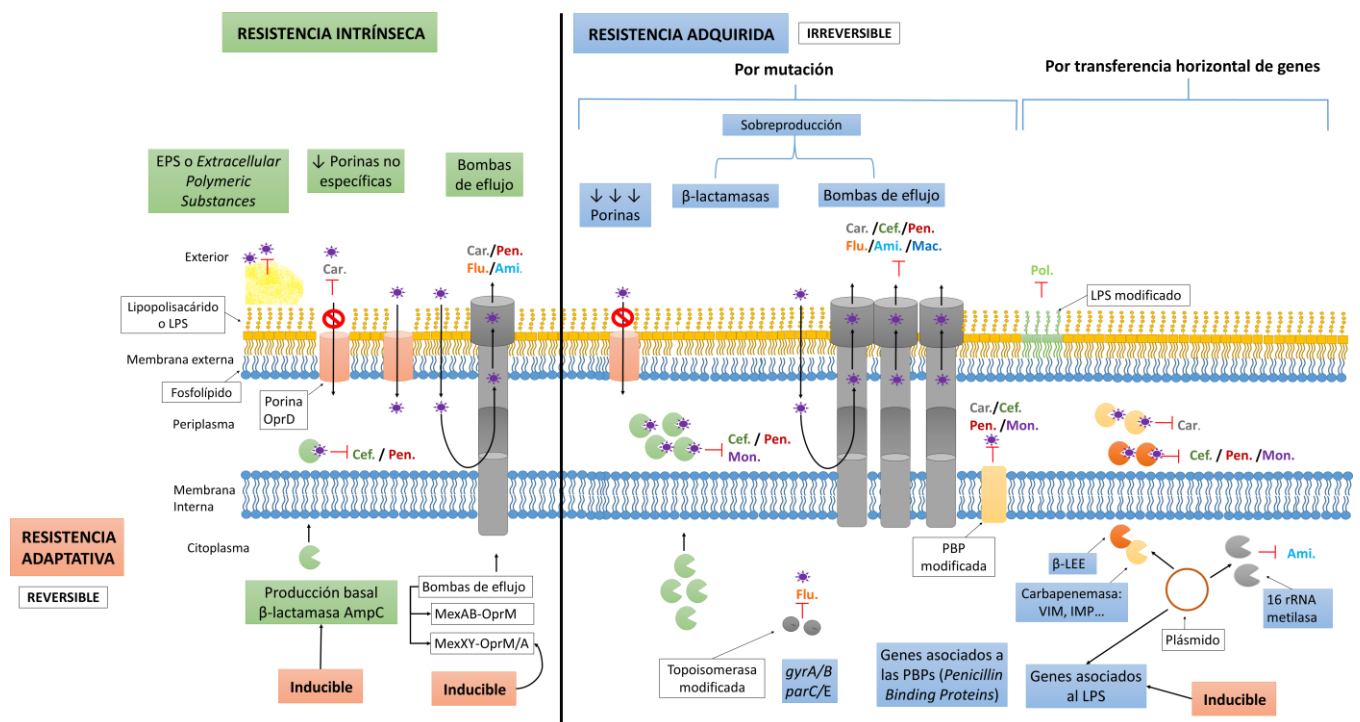


Figura 1: Mecanismos de resistencia antibiótica en *Pseudomonas aeruginosa*: Intrínseca, adquirida y adaptativa. Las abreviaturas utilizadas para los diferentes antibióticos antipseudomonas (representados con una estrella morada) son las siguientes: Car (Carbapenemas); Cef (Cefalosporinas); Pen (Penicilinas), Mon (Monobactamas), Ami (Aminoglucósidos), Flu (Fluoroquinolonas); Mac (Macrólidos) y Pol (Polimixinas). β -LEE, β -lactamasa de espectro extendido. Modificado del artículo "Pseudomonas aeruginosa Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence" de M. F. Moradali, S. Ghods y B. H. A. Rehm [14].

Por último, existe un mecanismo de resistencia adaptativo, que hace que el efecto de los antimicrobianos se vea reducido en cepas que originalmente eran susceptibles a un antibiótico en concreto. Una de las causas de este fenómeno es la presencia de concentraciones subinhibitorias de antibióticos, que producen alteraciones en la expresión de genes y/o proteínas relacionados con los mecanismos de resistencia [21]. Al contrario que en el caso anterior, esta resistencia es reversible, por lo que tras la retirada de los antibióticos la bacteria volverá al fenotipo susceptible [14]. Un ejemplo es la capacidad de *P.aeruginosa* de adquirir y perder la resistencia a la colistina en presencia o ausencia de este fármaco, respectivamente. Los mecanismos por los que se produce varían en función de la cepa aislada, incluyendo la alteración de la estructura del lípido A en el lipopolisacárido (LPS) además de otras alteraciones genéticas más complejas en proteínas reguladoras [14]. Cabe destacar que se ha observado que la reversión al estado previo a la presencia de colistina varía en función de la cepa aislada y la mutación que posea, ya que por ejemplo la reversión de las mutaciones que conllevan sustituciones de aminoácidos no se produce tan rápido [21].

3. OBJETIVOS

La finalidad de este trabajo es la realización de una revisión bibliográfica actualizada sobre la resistencia de *P. aeruginosa* a los antibióticos más utilizados actualmente frente a infecciones causadas por esta bacteria. Para ello se han establecido los siguientes objetivos:

1. Análisis de los tratamientos utilizados en la actualidad.
2. Estudio de la epidemiología de las resistencias de *P. aeruginosa* en España y Europa.
3. Investigación sobre otras alternativas terapéuticas.

De esta forma se espera contribuir al estudio del gran problema que supone la resistencia bacteriana a los tratamientos utilizados frente a este microorganismo.

4. METODOLOGÍA

En el presente trabajo se ha llevado a cabo un análisis bibliográfico sobre las resistencias a antibióticos utilizados en el tratamiento de infecciones causadas por *P. aeruginosa*. Para ello se ha utilizado la plataforma Pubmed, así como otros buscadores auxiliares como Google Académico, aplicando en un principio los siguientes criterios de inclusión: artículos con una antigüedad máxima de 15 años desde su publicación, escritos en inglés o en castellano y disponibles online de forma gratuita. En ambos casos se han

utilizado las mismas palabras clave para la búsqueda de información: “*Pseudomonas aeruginosa*”, “*Antibiotic resistance*”, “*Epidemiology*”, “ESKAPE”, “*Treatment*”, etc.

Además se han obtenido datos epidemiológicos de la página web del “*European Centre for Disease Prevention and Control*” (ECDC), que cuenta con un atlas de enfermedades infecciosas donde se recoge información relativa a resistencia a antibióticos desde 2005. Cada año elabora un informe en el que se indican los cambios en las tendencias en la sensibilidad de ciertas bacterias de especial interés a los antibióticos utilizados frente a ellas.

La investigación sobre los datos aportados por el ECDC muestra que la edad y el sexo no son determinantes a la hora de padecer una infección por *P. aeruginosa*, por lo que tampoco lo serán en el estudio epidemiológico de las resistencias. Debido a ello en el estudio comparativo realizado sobre la prevalencia de las resistencias de *P. aeruginosa* no se tendrán en cuenta estas variables. Sí que se utilizarán los datos epidemiológicos recogidos sobre las resistencias a los antimicrobianos más utilizados en infecciones por *P. aeruginosa*, donde se incluyen algunos β -lactámicos (piperacilina/tazobactam, ceftazidima, imipenem, meropenem, etc.), fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino), aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina y amikacina), etc. [24].

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Debido al gran número de mecanismos de resistencia que puede desarrollar *P. aeruginosa*, es recomendable realizar un antibiograma para poder elegir el tratamiento más adecuado. Sin embargo, hay algunos antimicrobianos cuya actividad frente a este microorganismo no se investiga, ya que *P. aeruginosa* es intrínsecamente resistente a ellos, como las aminopenicilinas, amoxicilina/ácido clavulánico, las cefalosporinas de primera, segunda y algunas de tercera generación (cefotaxima). A día de hoy se recomienda incluir en las pruebas de sensibilidad antimicrobiana las penicilinas antipseudomónicas (piperacilina \pm tazobactam), cefalosporinas de tercera (ceftazidima) y cuarta generación (cefepima), carbapenemas, aztreonam, aminoglucósidos (tobramicina, amikacina) y fluoroquinolonas [25].

5.1. TRATAMIENTOS UTILIZADOS

La elección del tratamiento frente a infecciones por *P. aeruginosa* depende de varios factores, como las resistencias conocidas a antibióticos de la cepa, la localización

de la infección, las características del paciente, etc. La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) elabora protocolos clínicos de actuación en función del microorganismo y tipo de infección, incluyendo recomendaciones sobre la profilaxis. Estos artículos pueden servir de guía para los encargados del tratamiento de las enfermedades ocasionadas por *P. aeruginosa* [26], siendo las más frecuentes la neumonía nosocomial, sepsis e infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis). A pesar de que el arsenal terapéutico recomendado en la mayor parte de estas infecciones es similar, la dosis y duración del tratamiento varía en función del caso.

Infecciones del tracto respiratorio inferior: Neumonía

Las neumonías son infecciones en el tracto respiratorio inferior que cursan con inflamación de los espacios alveolares, lo que impide el correcto funcionamiento de los pulmones. La neumonía nosocomial se adquiere a través de tres mecanismos: aspiración, inhalación de aerosoles y la diseminación hematológica a partir de otro foco de sepsis, siendo la más importante la microaspiración de bacterias. La implicación de *P. aeruginosa* es muy frecuente en este tipo de infecciones asociadas al ámbito hospitalario [26].

Las neumonías nosocomiales pueden clasificarse en función de la gravedad (“grave” o “no grave”), del momento de aparición (precoz y tardía) o de los factores de riesgo asociados (utilización previa de antibióticos, fallos de tratamientos previos, etc.). Las más frecuentemente producidas por *P. aeruginosa* son las neumonías tardías asociadas a factores de riesgo en pacientes ventilados y neumonías graves y de riesgo (no graves) en pacientes no ventilados [26].

El inicio precoz del tratamiento es un factor a tener en cuenta en la evolución del paciente, por lo que se recomienda la administración de antibióticos desde el momento en el que se sospecha de un diagnóstico de neumonía. Para la identificación del patógeno se deben obtener muestras del tracto respiratorio inferior para la realización de cultivos y antibiogramas. La tinción de Gram de las secreciones del tracto respiratorio inferior puede ser muy útil, ya que proporciona información inmediata que ayuda a orientar el diagnóstico y el tratamiento antibiótico inicial. Una vez identificado el patógeno causante de la infección será el momento de comenzar con la terapia dirigida, eligiendo el antibiótico en función de los resultados del antibiograma. Se debe tener en cuenta que a

igual sensibilidad se debe usar el antibiótico de espectro más reducido, el menos tóxico, etc. [26].

El algoritmo recomendado por la SEIMC para el tratamiento inicial de las neumonías nosocomiales más frecuentemente causadas por *P. aeruginosa*, en pacientes con o sin ventilación mecánica, se resume en la *Figura 2*. A este tratamiento habría que añadir los antibióticos correspondientes en el caso de que se también se sospechara de una infección ocasionada por otro tipo de microorganismos [26].

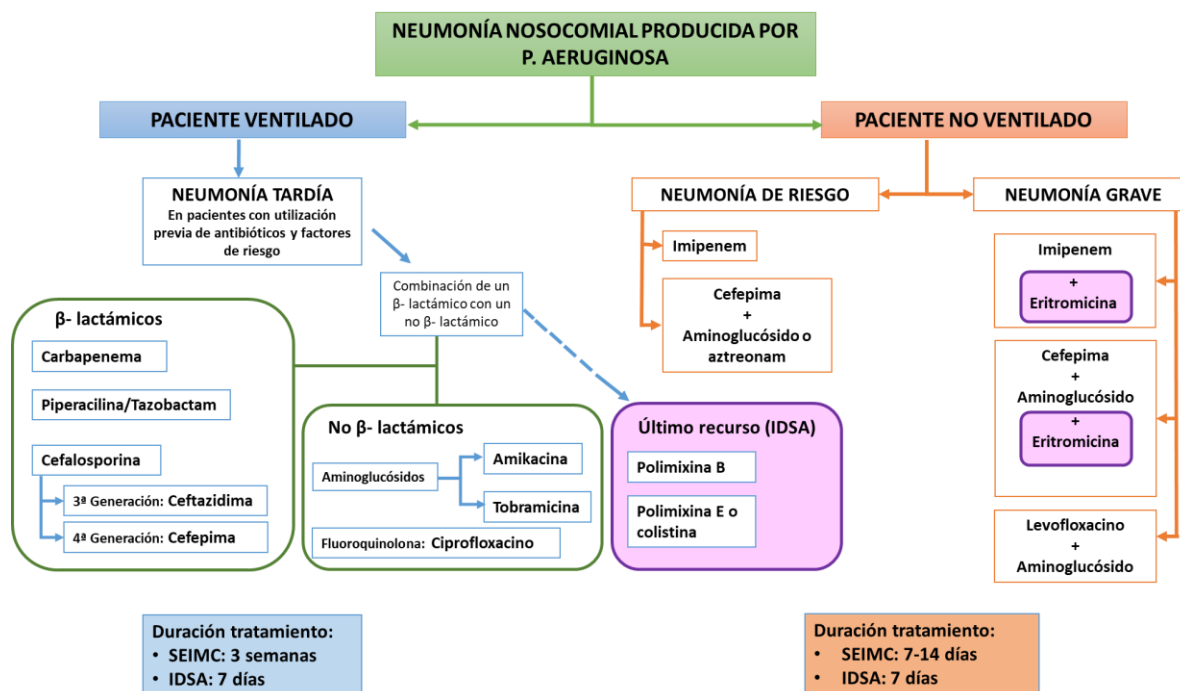


Figura 2: Algoritmo de tratamiento de neumonía nosocomial producida por *P. aeruginosa* en pacientes con o sin ventilación mecánica. Modificado de los protocolos de la SEIMC y de la IDSA. En morado los cambios realizadas por la IDSA, que no distingue entre paciente ventilado y no ventilado en el tratamiento básico de la infección, adición de las polimixinas como antibiótico de último recurso en pacientes ventilados y elimina la utilización de macrólidos (eritromicina) de la terapia básica de este tipo de neumonía nosocomial [26].

Debido a la antigüedad del artículo de referencia de la SEIMC (2006), existen ciertas discrepancias con las propuestas más recientes, como la de la IDSA (*Infectious Disease Society of America*), publicada en 2016, que recoge los tratamientos recomendados para las neumonías nosocomiales [27]. En el caso de la neumonía asociada a ventilación mecánica, el cambio más destacable es la introducción de las polimixinas en la terapéutica (colistina y polimixina B), aunque solo en el caso de que no exista otra alternativa (al igual que ocurre con los aminoglucósidos). Por otro lado, la IDSA recomienda un tratamiento similar para neumonías no asociadas a ventilación mecánica, es decir, administración de dos fármacos en los casos de alto riesgo, siendo uno un β-lactámico y el otro una fluoroquinolona o un aminoglucósido, aunque no indica la

utilización de polimixinas como antibióticos de último recurso. Además, se eliminan los macrólidos (eritromicina) del tratamiento de neumonías graves. La guía de la IDSA también modifica la duración de los tratamientos, recomendando en ambos casos 7 días de terapia antimicrobiana. Sin embargo, la elección de la duración óptima del tratamiento debe valorarse en cada caso, ya que por ejemplo con una duración más corta (en torno a los 7 días frente a los 14 días de los tratamientos más largos) se producen menos efectos secundarios, pero hay que tener en cuenta la progresión clínica del paciente y la mejora de otros parámetros de relevancia (examen radiológico, pruebas de laboratorio, etc.) [28].

5.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS EN *P. AERUGINOSA*

La resistencia antimicrobiana en *P. aeruginosa* es común en toda Europa, habiéndose detectado en 2016 porcentajes superiores al 9 % para todos los grupos de antimicrobianos incluidos dentro del ámbito de vigilancia del EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*). De hecho, en 2016 un tercio (33.9%) de las cepas aisladas de *P. aeruginosa* de las que tiene información la EARS-Net era resistente a, al menos, uno de estos grupos de antimicrobianos: piperacilina/tazobactam, cefalosporinas (ceftazidima), carbapenemas, fluoroquinolonas o aminoglucósidos. Serán estos datos sobre resistencias a antibióticos los utilizados para realizar una comparativa entre España y Europa durante el periodo 2013 y 2016 [24].

En la *Figura 3* se representa el estado de la resistencia de *P. aeruginosa* a carbapenemas en los países pertenecientes a la Unión Europea (UE) o al Espacio Económico Europeo (EEE) en los años 2013 y 2016. En este caso la media de la UE/EEE en este periodo va decreciendo, tal y como reflejan los datos recogidos, ya que disminuye de un 17.8% en 2013 a un 15.0% en 2016 [24]. Sin embargo, hay grandes variaciones entre los diferentes países, generalmente se detectan mayores porcentajes de resistencias en los países del sur y del este de Europa, que en los países del norte.

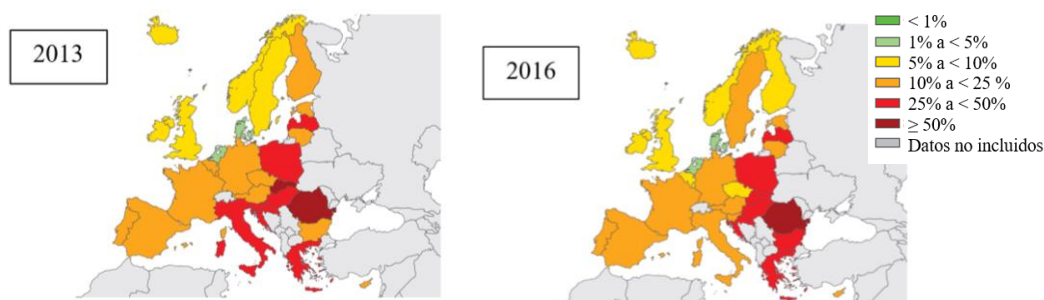


Figura 3: Estudio comparativo de la prevalencia de P. aeruginosa resistente a carbapenemas en Europa en los años 2013 y 2016. [29][24]

Piperacilina-tazobactam

En 2016, de los 817 aislamientos de *P. aeruginosa* de los que se tiene datos según la EARS-Net en España, se reportaron 77 casos de aislamientos resistentes a piperacilina-tazobactam, lo que representa un 9.4% del total. En el periodo 2013-2016 no se han detectado cambios significativos en las resistencias a esta combinación de antibióticos en España, al igual que ha ocurrido en Europa, donde la media (16.3%) es superior al porcentaje de resistencias detectado en España [24]. *Figura 4.*

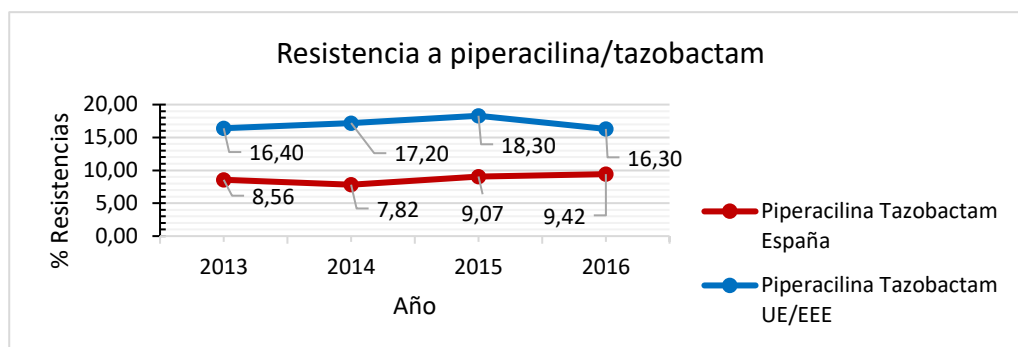


Figura 4: Comparativa de la tendencia de la resistencia a piperacilina-tazobactam de P. aeruginosa entre España y la media europea en el periodo 2013-2016 [24].

Cabe destacar que los análisis estadísticos del periodo 2012-2015 en Europa sí mostraron una tendencia al aumento de las resistencias a estos antibióticos (de 16.7% en 2012 a 18.3% en 2015). A pesar de ello, parece que esta tendencia ascendente se ha estabilizado con la introducción de los datos de 2016 [24].

Cefalosporinas (ceftazidima)

En España se reportaron 85 casos de aislamientos de cepas de *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima en el año 2016, lo que representa un 10.2% del total de aislamientos de este microorganismo analizados frente a esta cefalosporina en este país (836 casos), un porcentaje ligeramente inferior a la media en Europa (13%). En el periodo 2013-2016 no se han detectado cambios significativos en las resistencias a ceftazidima en España, al contrario que en Europa, donde parece que estadísticamente la tendencia es al aumento de este tipo de resistencias [24]. *Figura 5.*

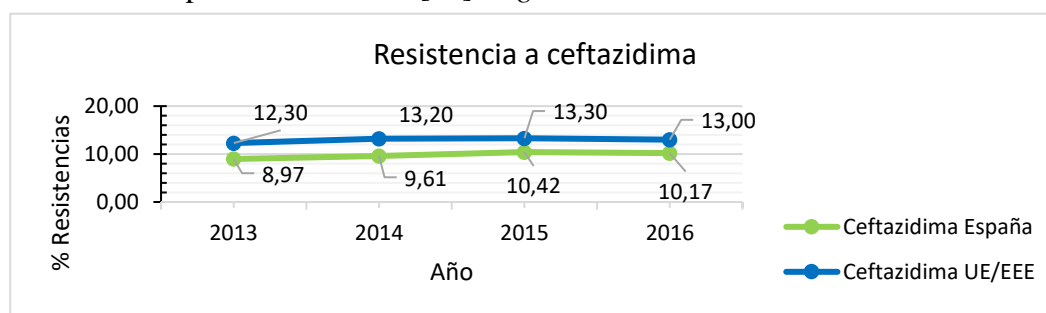


Figura 5: Tendencia de la resistencia a ceftazidima de P. aeruginosa en España en el periodo 2013-2016 en comparación con la media de la UE/EEE [24].

Carbapenemas (imipenem, meropenem)

El periodo 2013-2016 en UE/EEE está marcado por una reducción destacable de las resistencias de *P. aeruginosa* a carbapenemas, desde un 17.8% en 2013 a un 15.0 % en 2016. Sin embargo, este no es el caso de España (21.4% de cepas resistentes a carbapenemas de los 842 aislamientos de *P. aeruginosa*), ya que no solo el porcentaje de resistencias es mayor que el de la media de la UE/EEE en 2016, sino que en este mismo periodo se ha detectado un aumento importante de la resistencia de *P. aeruginosa* a carbapenemas [24]. *Figura 6.*

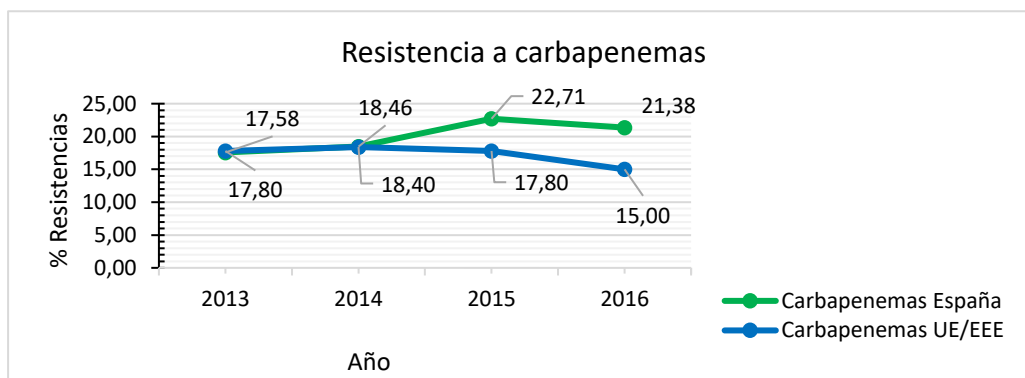


Figura 6: Tendencia de la resistencia a carbapenemas de P. aeruginosa en España en el periodo 2013-2016 en comparación con la media de la UE/EEE [24].

Fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina)

En España se detectaron 194 casos de aislamientos de cepas de *P. aeruginosa* resistente a fluoroquinolonas en el año 2016, lo que representa un 23.0 % de los 843 analizados en el marco de la EARS-Net en este país, un 8% por encima de la media de la UE/EEE (15%). A pesar de que no se han detectado cambios apreciables en la tendencia de estas resistencias entre los años 2013 y 2016 en España, en Europa sí que se aprecia un descenso de las resistencias a estos antibióticos en este periodo (de 20.2% a 15%) [24].

Figura 7.

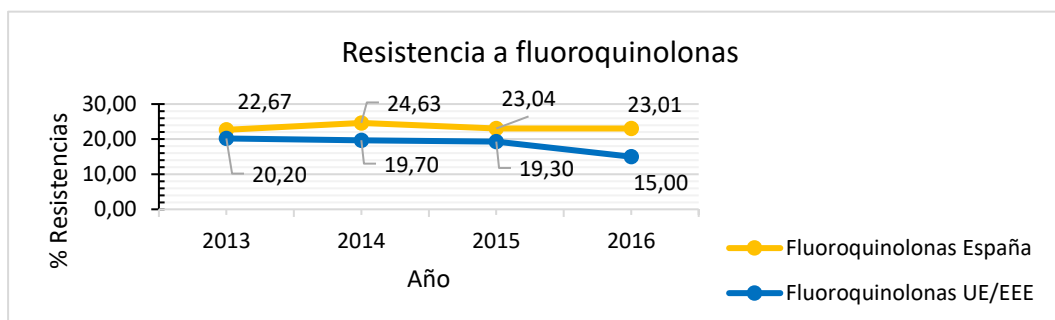


Figura 7: Tendencia de la resistencia a fluoroquinolonas de P. aeruginosa en España en el periodo 2013-2016 en comparación con la media de la UE/EEE [24].

Aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina)

La EARS-Net contabilizó en 2016 129 casos de resistencia a aminoglucósidos sobre un total de 843 aislamientos de *P. aeruginosa*, es decir, un 23.0%. Esto supone que España se encuentra un 5% por encima de la media de la UE/EEE (10%) para este año. Cabe destacar la detección de una disminución apreciable de las resistencias de *P. aeruginosa* a aminoglucósidos en Europa durante el periodo 2013-2016 [24]. *Figura 8.*

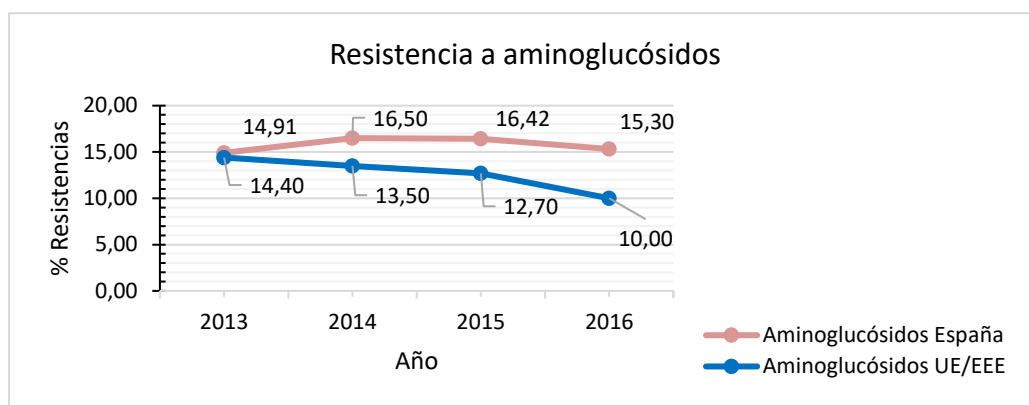


Figura 8: Comparativa de la tendencia de la resistencia a aminoglucósidos de P. aeruginosa entre España y la media europea en el periodo 2013-2016 [24].

Sin embargo, hay que tener en cuenta que los datos de susceptibilidad a la amikacina no se han reportado con tanta frecuencia como los de la resistencia a gentamicina o tobramicina. Por ejemplo, de los datos disponibles sobre la susceptibilidad de *P. aeruginosa* a aminoglucósidos en 2015 (en UE/EEE), sólo el 73.4% incluía datos de susceptibilidad a amikacina y gentamicina y/o tobramicina [30].

Multirresistencias

Las resistencias a dos o más grupos de antimicrobianos son frecuentes. A pesar de ello, la media de la UE/EEE experimentó un descenso significativo durante 2013-2016, teniendo en cuenta aislamientos de *P. aeruginosa* resistente a tres o más grupos antimicrobianos (piperacilina/tazobactam, ceftazidima, carbapenemas, fluoroquinolonas y aminoglucósidos). Por el contrario, la tendencia a las multirresistencias es ascendente en el caso de España. En 2016, se encontraba un 4.2% por encima de la media europea, con 122 casos detectados sobre los 843 casos estudiados, lo que supone un 14.5% del total de aislamientos de este microorganismo analizados frente múltiples grupos de antibióticos en el marco de la EARS-Net en España [24]. *Figura 9.*

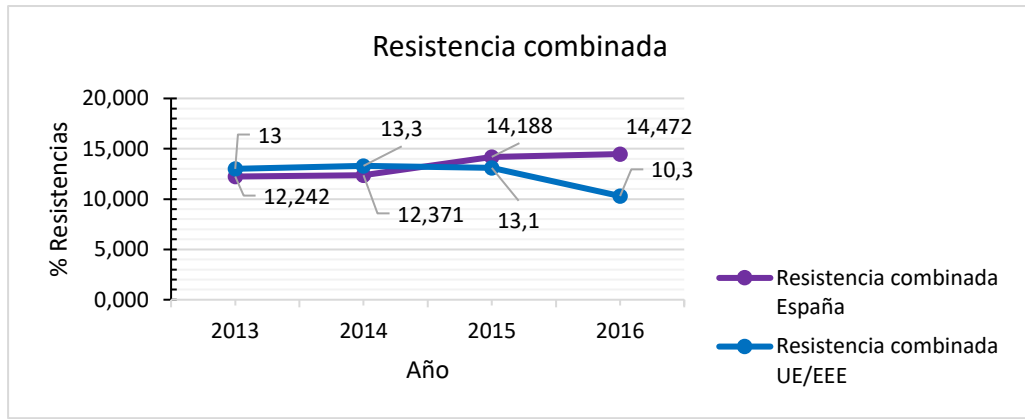


Figura 9: Tendencia de la resistencia a tres o más grupos de antimicrobianos de *P. aeruginosa* en España en comparación con la media en la UE/EEE en el periodo 2013-2016 [24].

En 2017 la EARS-Net publicó un informe sobre las resistencias a nivel de la UE/EEE. De este estudio se extraen los datos resumidos en la *Figura 10*. A pesar de que la mayor parte de las cepas de *P. aeruginosa* enfrentadas a al menos tres grupos antibióticos de los citados anteriormente son susceptibles a ellos (66.1% de los aislamientos), el porcentaje de resistencias detectadas adquiere cada vez más importancia (33.9%). De hecho, un 4.4% de los aislamientos de *P. aeruginosa* estudiados es resistente a los cinco grupos antimicrobianos que se encuentran bajo la vigilancia habitual de la EARS-Net [24].

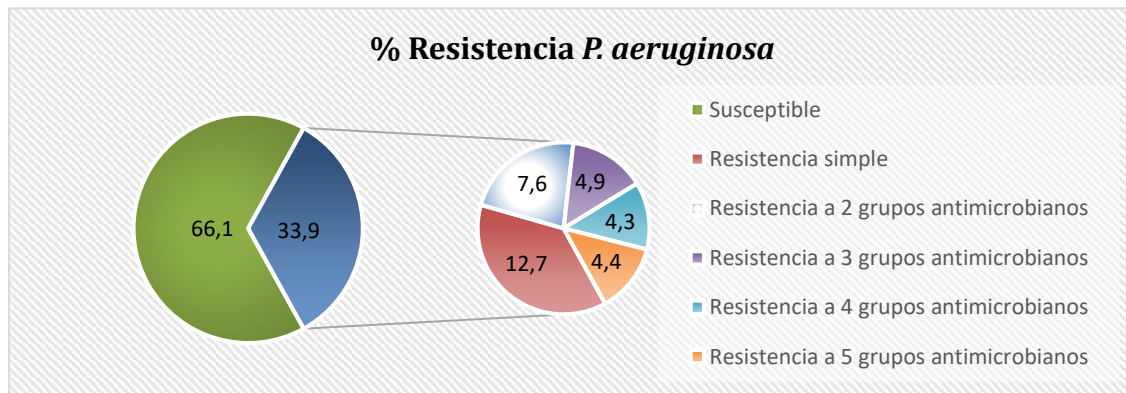


Figura 10: Gráfico comparativo de los porcentajes de resistencia de *P. aeruginosa* en la UE/EEE en 2016 [24].

5.3. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS A LOS TRADICIONALES

A pesar de que *P. aeruginosa* y otras bacterias Gram negativas resistentes se encuentran en la lista de patógenos prioritarios elaborada por la OMS (*Tabla 1*), a día de hoy sigue habiendo una falta de estudios sobre potenciales tratamientos frente a estos microorganismos resistentes a antibióticos. Sin embargo, cabe destacar el creciente interés en el desarrollo de fármacos frente a ellos, observable por el incremento de ensayos clínicos en fase I, a pesar de que casi todos son modificaciones de antibióticos

ya existentes y su actividad está limitada a un patógeno específico o a un subgrupo de cepas resistentes [31].

Debido a la falta de medicamentos en desarrollo, se están rescatando antibióticos que habían sido utilizados previamente y descartados debido a sus reacciones adversas [32]. Estos son algunos ejemplos:

1. Colistina o polimixina E, un polipéptido catiónico cíclico ramificado que se inserta en la membrana bacteriana, alterando su permeabilidad. A pesar de ser un antibiótico de amplio espectro frente a bacterias Gram negativas, su uso está restringido debido a los problemas de toxicidad que se le asocian (nefrotoxicidad, neurotoxicidad, etc.), por lo que es un antibiótico de último recurso frente a bacterias Gram negativas resistentes [33].
2. Fosfomicina, un antibiótico de amplio espectro cuyo mecanismo de acción radica en la inhibición de la síntesis de la pared celular por inactivación de la enzima fosfoenolpiruvato transferasa. Se ha observado que presenta una buena efectividad frente a cepas multirresistentes de *P. aeruginosa* [32].
3. Rifampicina, antibiótico de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición del a RNA-polimerasa. Se ha observado que su combinación con colistina y meropenem tiene efectos sinérgicos frente a cepas multirresistentes de *Pseudomonas spp.*. Sin embargo, antes de su uso en la clínica se deben realizar estudios que determinen su eficacia clínica y datos de supervivencia, ya que los que existen no son suficientes [32].

Las combinaciones de fármacos son frecuentes en el tratamiento de infecciones producidas por *P. aeruginosa* multirresistente. En España ya ha sido aprobado el uso de dos combinaciones novedosas de cefalosporinas con inhibidores de β -lactamasas para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (junto a metronidazol), infecciones del tracto urinario complicadas y pielonefritis agudas:

1. Ceftolozano/tazobactam (Zerbaxa®): El ceftolozano es una cefalosporina antipseudomonas que presenta buena actividad frente a *P. aeruginosa* ya que no se ve afectado por los principales mecanismos de resistencia de este patógeno, siendo estable en presencia de β -lactamasas AmpC y no viéndose afectado por la pérdida de porinas OprD ni por la presencia de bombas de eflujo. Por otro lado, el tazobactam es un inhibidor de β -lactamasas, incluyendo enzimas de amplio

espectro y de espectro extendido (BLEE), pero no enzimas tipo metalo- β -lactamasas. [34] [35]. A pesar de ello la combinación de ambos es activa frente a la mayor parte de las cepas MDR/XDR [3].

2. Ceftazidima/avibactam (Avycaz® o Zavicefta®): Además de la indicación descrita anteriormente, su utilización también está recomendada en neumonías de origen nosocomial [36]. La ceftazidima es una cefalosporina antipseudomonas de tercera generación cuya hidrólisis se evita con la asociación con avivactam. El avibactam es un nuevo inhibidor de β -lactamasas con buena actividad frente a AmpC, pero limitada en el caso de las metalo- β -lactamasas. Debido a que los datos de eficacia son escasos, esta combinación se suele restringir para pacientes con los que se han utilizado todas las alternativas posibles [19].

En cuanto a fármacos que aún se encuentran en fase de ensayo clínico, destacan las cefalosporinas cefiderocol y GSK-3342830, en fase III y I respectivamente. Estos dos fármacos se administran unidos a un sideróforo, lo que les permite utilizar los mecanismos de transporte de hierro de la bacteria para penetrar en la célula y poder así llevar a cabo su acción. Además, son estables frente a la mayor parte de β -lactamasas, incluyendo metalo- β -lactamasas, aunque tienen una alta CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) en *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas. Sin embargo, se ha comprobado que este mecanismo es muy propenso a la aparición de resistencias. Otra molécula interesante, en este caso por el grado de innovación, es la murepavadina (ensayo fase II), ya que no solo tiene un mecanismo de acción y diana nuevos, sino que en principio no produce resistencia cruzada con los antibióticos existentes [31]. Es un peptidomimético macrocíclico de síntesis capaz de unirse a la LptD, una de las proteínas encargada de la translocación del lipopolisacárido (LPS) desde el periplasma hasta la membrana externa bacteriana. De esta forma se altera el ensamblaje del LPS en la membrana externa, impidiendo así la correcta función de la membrana celular (*Figura 11*) [37][38]. Su actividad es específica frente a *P. aeruginosa*, incluyendo cepas resistentes [31].

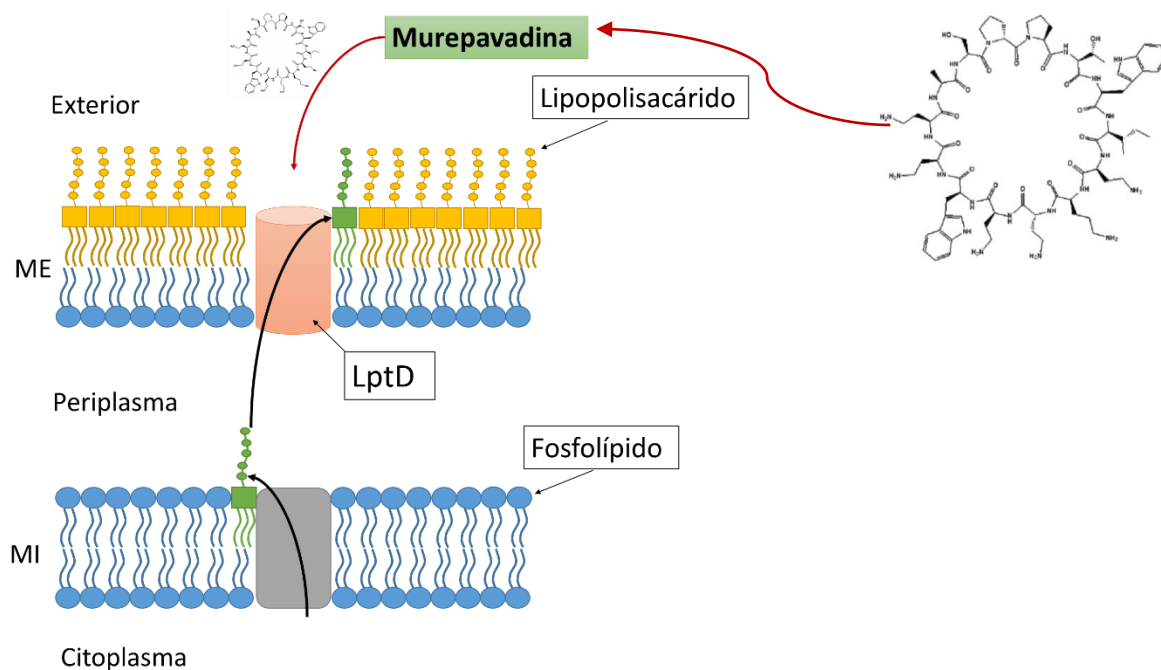


Figura 11. Estructura molecular y mecanismo de acción de la murepavagina. ME: Membrana externa; MI: Membrana interna [37][39][38].

Otra opción es la utilización de fármacos biológicos, como MEDI-3902 y aerubumab (Aerucin®), ambos en ensayos de fase clínica II en los que se está observando su actividad frente a *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas. El primero es un anticuerpo monoclonal IgG frente a factores de virulencia de *P. aeruginosa* como las proteínas de secreción PcrV y frente a factores de persistencia como el exopolisacárido Psl. [40][31]. Por otro lado, aerubumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une al alginato de la superficie de este microorganismo, como este polisacárido está implicado en procesos de adhesión, formación de biofilms y protección frente al sistema inmune humano, la unión del anticuerpo alterará estos mecanismos, contribuyendo por ejemplo a incrementar la respuesta inmune frente a este patógeno [41][31].

Del análisis de las líneas de tratamiento frente a *P. aeruginosa* en ensayo clínico, se deduce que tres de los nuevos antibióticos serán activos frente a *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas (murepavagina, cefiderocol, GSK-3342830), así como dos anticuerpos monoclonales (MEDI-3902 y aerubumab). Tabla 2.

Número de compuestos “activos” o “posiblemente activos frente a <i>P. aeruginosa</i> en ensayos clínicos					
Fase I		Fase II		Fase III	
Activo	Posiblemente activo	Activo	Posiblemente activo	Activo	Posiblemente activo
1	5	1	-	1	1

Tabla 2: Número de compuestos “activos” o “posiblemente activos” frente a *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas [31].

Otras estrategias para el tratamiento de infecciones causadas por *P. aeruginosa* multirresistente implican la utilización de virus bacteriófagos. Existen varias líneas de estudio de estos mecanismos, algunas hacen referencia al uso de combinaciones de fagos con otros antimicrobianos para el tratamiento de infecciones causadas por *P. aeruginosa*, como el uso del fago LUZ7 y estreptomicina, con el que se observó un sinergismo entre ambos tratamientos. Sin embargo, las aplicaciones de los fagos en la clínica aún están en estudio, ya que a pesar de los resultados obtenidos en la terapia con fagos, aún existe cierta controversia sobre su utilización, ya que se ha observado el desarrollo de resistencias, la producción de anticuerpos frente a los fagos, etc. [42].

6. CONCLUSIONES

1. El protocolo de tratamiento de neumonías nosocomiales causadas por *P. aeruginosa* más habitual es una combinación de un β -lactámico y un no β -lactámico, aunque puede variar en pacientes ventilados y no ventilados.
2. El aumento de resistencias ha llevado a la introducción de las polimixinas en la terapéutica como fármacos de último recurso en infecciones producidas por *P. aeruginosa*.
3. En España, las resistencias de *P. aeruginosa* a piperacilina/tazobactam, cefalosporinas y fluoroquinolonas se han mantenido estables en el periodo 2013-2016. Sin embargo, la resistencia a carbapenemas ha aumentado en este periodo.
4. Los datos recogidos sobre resistencia combinada denotan una tendencia al aumento de la misma en España (2013-2016), al contrario de lo que ocurre en Europa.
5. Es necesario seguir investigando para mejorar la prevención y el tratamiento de las infecciones producidas por *P. aeruginosa*, así como para disminuir las tasas de aparición y diseminación de resistencias.
6. El uso de nuevas combinaciones de cefalosporinas con inhibidores de β -lactamasas (ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam) ya ha sido aprobado en España.
7. Se espera que de las nuevas líneas de tratamiento frente a *P. aeruginosa* en ensayo clínico, tres nuevos antibióticos (murepavadina, cefiderocol, GSK-3342830) y dos anticuerpos monoclonales (MEDI-3902 y aerubumab) sean efectivos frente a infecciones de cepas resistentes de *P. aeruginosa*.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. Oromí Durich, "Resistencia bacteriana a los antibióticos," *Med. Integr.*, vol. 36, pp. 367–370, 2000.
- [2] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit, "Antibiotic Resistance in the European Union Associated with Therapeutic Use of Veterinary Medicines," *Rep. Qual. Risk Assess. by Comm. Vet. Med. Prod.*, no. July, p. 34, 1999.
- [3] P. Ruiz-Garbajosa and R. Canton, "Update in Bacteriology Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy," *Updat. Bacteriol.*, vol. 30, pp. 8–12, 2017.
- [4] Organización Mundial de la Salud, "Resistencia a los antimicrobianos: una amenaza mundial," *Bol. Medicam. esenciales*, vol. 28–29, pp. 1–36, 2000.
- [5] Organización Mundial de la Salud, "Centro de prensa. Resistencia a los antimicrobianos," 2017. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>.
- [6] J. I. Alós, "Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global," *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 33, no. 10, pp. 692–699, 2015.
- [7] Organización Mundial de la Salud, "Centro de prensa. Resistencia a los antibióticos," 2017. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/es/>.
- [8] ECDC, "Last-line antibiotics are failing: options to address this urgent threat to patients and healthcare systems," *Ecdc Policy Brief.*, 2016.
- [9] B. G. Knols, R. C. Smallegange, E. Tacconelli, N. Magrini, G. Kahlmeter, and N. Singh, "Global Priority List Of Antibiotic-Resistant Bacteria To Guide Research, Discovery, And Development Of New Antibiotics," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 9, no. 9, pp. 535–536, 2009.
- [10] Organización Mundial de la Salud, "Centro de prensa. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos," 2017. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/es/>.
- [11] S. Santajit and N. Indrawattana, "Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens," *Biomed Res. Int.*, vol. 2016, 2016.
- [12] G. Cabot *et al.*, "Deciphering the Resistome of the Widespread *Pseudomonas*," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 60, no. 12, pp. 7415–7423, 2016.
- [13] Larry M. Bush, "Infecciones por *Pseudomonas* y microorganismos relacionados," *Manual MSD*. [Online]. Available: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/enfermedades-infecciosas/bacilos-gramnegativos/infecciones-por-pseudomonas-y-microorganismos-relacionados>. [Accessed: 04-Dec-2017].
- [14] M. F. Moradali, S. Ghods, and B. H. A. Rehm, "*Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence," *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 7, no. February, 2017.
- [15] C. W. Hall and T.-F. Mah, "Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria," *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 41, no. 3, pp. 276–301, 2017.
- [16] C. López-Causapé *et al.*, "Evolution of the *Pseudomonas aeruginosa* mutational resistome in an international Cystic Fibrosis clone," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–15, 2017.
- [17] N. P. Potron A, Poirel L, "Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology," 2015.
- [18] C. Torres Manrique, "La resistencia bacteriana a los antibióticos, siete décadas después de Fleming," pp. 1–48, 2012.
- [19] A. Oliver and L. Carla, "Insights into the evolution of the mutational resistome of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis," *Future Microbiol.*, pp. 10–13, 2017.
- [20] J. Alós, "Resistencia bacteriana a los antibióticos : una crisis global Antibiotic resistance : A global crisis," *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 33, no. 10, pp. 692–699, 2015.
- [21] J. Y. Lee, Y. K. Park, E. S. Chung, I. Y. Na, and K. S. Ko, "Evolved resistance to colistin and its loss due to genetic reversion in *Pseudomonas aeruginosa*," *Sci. Rep.*, vol. 6, no. May, pp. 1–12, 2016.
- [22] J. M. Vanegas *et al.*, "Similar frequencies of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing KPC and VIM carbapenemases in diverse genetic clones at tertiary-care hospitals in Medellín, Colombia," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 52, no. 11, pp. 3978–3986, 2014.
- [23] J. A. Al-Tawfiq, R. Laxminarayan, and M. Mendelson, "How should we respond to the emergence of plasmid-mediated colistin resistance in humans and animals?," *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 54, pp. 77–84, 2017.
- [24] European Centre for Disease Prevention and Control, "Surveillance Report. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016". 2017.
- [25] F. Fernández-Cuenca, L. E. López-Cortés, and J. Rodríguez-Baño, "Contribución del laboratorio de microbiología en la vigilancia y el control de brotes nosocomiales producidos por bacilos gramnegativos no fermentadores," *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 29, no. SUPPL. 3, pp. 40–46, 2011.
- [26] J. Pachón, M. Falguera, F. Gudiol, M. Sabriá, F. Álvarez-Lerma, and E. Cordero, "Protocolo I. Infecciones en el tracto respiratorio inferior," *Protoc. Clínicos SEIMC*, 2006.
- [27] A. C. Kalil *et al.*, "Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 63, no. 5, pp. e61–e111, 2016.
- [28] L. S. Moore, J. Cunningham, and H. Donaldson, "A clinical approach to managing *Pseudomonas aeruginosa* infections," *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*, vol. 77, no. 4, pp. C50–4, 2016.
- [29] European Centre for Disease Prevention and Control, "Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)". 2014.

- [30] European Centre for Disease Prevention and Control "Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)". 2015.
- [31] G. Patrick, "Antibacterial Agents," *Introd. to Med. Chem.*, pp. 413–467, 2013.
- [32] N. Taneja and H. Kaur, "Insights into Newer Antimicrobial Agents Against Gram-negative Bacteria," *Microbiol. Insights*, vol. 9, p. 9, 2016.
- [33] D. M. Sabuda *et al.*, "Utilization of colistin for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*," *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. = J. Can. des Mal. Infect. la Microbiol. medicale*, vol. 19, no. 6, pp. 413–8, 2008.
- [34] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, "Informe de Posicionamiento Terapéutico de en el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas e infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis aguda," pp. 1–7, 2016.
- [35] EMA, "Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto Zerbaxa," 2014.
- [36] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, "Boletín mensual de la AEMPS de Abril 2016.," 2016.
- [37] M. Werneburg *et al.*, "Inhibition of Lipopolysaccharide Transport to the Outer Membrane in *Pseudomonas aeruginosa* by Peptidomimetic Antibiotics," *ChemBioChem*, vol. 13, no. 12, pp. 1767–1775, 2012.
- [38] Polyphor Ltd, "Murepavadin (POL7080)." [Online]. Available: <https://www.polyphor.com/pol7080/>.
- [39] A. Wallnofer, "Innovation in Antibiotics Discovery for Patients in Need Disclosure Statement – Andreas Wallnöfer," 2017.
- [40] A. DiGiandomenico, A. E. Keller, and C. Gao, "A multifunctional bispecific antibody protects against *Pseudomonas aeruginosa*," *Science Translational Medicine*, 2014. [Online]. Available: <http://stm.sciencemag.org/content/6/262/262ra155.long>.
- [41] www.aridispharma.com, "AR-105 (Aerucin®) Breakthrough therapies for antibiotic resistant infections." [Online]. Available: <http://www.aridispharma.com/aerucin/>.
- [42] D. P. Pires, D. Vilas Boas, S. Sillankorva, and J. Azeredo, "Phage Therapy: a Step Forward in the Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections," *J. Virol.*, vol. 89, no. 15, pp. 7449–7456, 2015.