

Mandell, Douglas y Bennett

Enfermedades infecciosas

Principios y práctica

Volumen 1

John E. Bennett, MD

Adjunct Professor of Medicine
Uniformed Services University of the Health Sciences
F. Edward Hebert School of Medicine
Bethesda, Maryland

Raphael Dolin, MD

Maxwell Finland Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics)
Harvard Medical School;
Attending Physician
Beth Israel Deaconess Medical Center;
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Martin J. Blaser, MD

Henry Rutgers Chair of the Human Microbiome
Professor of Medicine and Microbiology—RWJMS, Director
Center for Advanced Biotechnology and Medicine
Rutgers University
Piscataway, New Jersey

Novena edición





ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th edition
Copyright © 2020 by Elsevier Inc. All rights reserved
Previous editions copyrighted 2015, 2010, 2005, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979
ISBN: 978-0-323-48255-4

This translation of *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 9e, by John E. Bennett, Raphael Dolin and Martin J. Blaser, was undertaken by Elsevier España and is published by arrangement with Elsevier Inc. Esta traducción de *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 9.ª ed., de John E. Bennett, Raphael Dolin y Martin J. Blaser ha sido llevada a cabo por Elsevier España y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica, 9.ª ed., de John E. Bennett, Raphael Dolin y Martin J. Blaser

© 2021 Elsevier España, S.L.U. 2015, 2011

ISBN: 978-84-9113-499-2

978-84-9113-497-8 (Volumen 1)

978-84-9113-498-5 (Volumen 2)

eISBN: 978-84-9113-828-0

Todos los derechos reservados.

Los siguientes capítulos son de dominio público:

- Defensa de mecanismo celular contra la infección, de Michail S. Lionakis y Tobias M. Hohl
- Fagocitos granulocíticos, de Frank R. DeLeo y William M. Nauseef
- Fármacos en infecciones protozoarias diferentes del paludismo, de James S. McCarthy, Glenn W. Wortmann y Louis V. Kirchhoff
- Toxiinfecciones alimentarias, de Karen K. Wong y Patricia M. Griffin
- Inmunología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, de Susan Moir, Mark Connors y Anthony S. Fauci
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en los niños, de Geoffrey A. Weinberg y George K. Siberry
- Introducción a los *Herpesviridae*, de Jeffrey I. Cohen
- Virus herpes humanos de tipos 6 y 7 (exantema súbito), de Jeffrey I. Cohen
- Virus del herpes B, de Jeffrey I. Cohen
- Peste (*Yersinia pestis*), de Paul S. Mead
- Género *Trypanosoma* (tripanosomiasis americana, enfermedad de Chagas): biología de los tripanosomas, de Louis V. Kirchhoff
- Patógenos de la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño), de Louis V. Kirchhoff
- *Toxoplasma gondii*, de José G. Montoya, John C. Boothroyd y Joseph A. Kovacs
- *Giardia lamblia*, de Theodore E. Nash y Luther A. Bartelt
- Larva migratoria visceral y otras infestaciones infrecuentes por helmintos, de Theodore E. Nash
- Infecciones causadas por dispositivos intravasculares percutáneos, de Susan E. Beekmann y David K. Henderson
- Infecciones transmitidas en transfusiones y trasplantes, de Sridhar V. Basavaraju y Matthew J. Kuehnert

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra.

Servicios editoriales: DRK Edición

Depósito legal: B.13.156-2020

Impreso en España

Revisores de la edición española

Carlos Barros Aguado

Especialista en Medicina Interna
Sección de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitario de Móstoles de Madrid

José Antonio de Diego Cabrera

Profesor Titular de Parasitología del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

Jesús Díez Sebastián

Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública
Médico Adjunto del Servicio de Medicina Preventiva
Hospital Universitario La Paz de Madrid
Profesor Asociado de la Universidad Autónoma de Madrid

Fernando Drona Núñez

Especialista en Microbiología Clínica y Parasitología
Médico Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Ramón y Cajal de Madrid

Luz Martín Carbonero

Especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario La Paz de Madrid

Pedro del Río Martínez

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

Carmen Rodríguez-Avial

Profesora Titular de Microbiología
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

Juan Pedro Romanyk Cabrera

Especialista en Microbiología Clínica y Parasitología
Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Profesor Asociado de la Universidad Alcalá de Henares
Profesor Colaborador Master Propio en Medicina Tropical
Universidad Autónoma de Madrid

Cristina Sarriá Cepeda

Especialista en Medicina Interna
Médico Adjunto del Departamento de Medicina Interna-Infecciosas
Hospital Universitario La Princesa de Madrid

José Ramón Toral Revuelta

Especialista en Medicina Interna
Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Gómez Ulla de Madrid

Jorge Vergas García

Especialista en Medicina Interna
Médico Adjunto de la Unidad de VIH/Enfermedades Infecciosas
Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Colaboradores

Kjersti Aagaard, MD, PhD

Henry and Emma Meyer Chair in Obstetrics and Gynecology, Professor and Vice Chair of Research, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal-Fetal Medicine, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston, Texas
El microbioma humano de localizaciones corporales específicas y sus características biológicas únicas

Marie Abdallah, MD

Medical Director HIV Services, Ambulatory Care, Kings County Hospital; Infectious Disease Specialist, Infectious Disease, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, New York
Vulvovaginitis y cervicitis

Fredrick M. Abrahamian, DO

Health Sciences Clinical Professor of Emergency Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California; Faculty, Department of Emergency Medicine, Olive View-UCLA Medical Center, Sylmar, California
Mordeduras

Shruti Agnihotri, MD

Department of Neurology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Enfermedades neurológicas causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 e infecciones oportunistas

Sana S. Ahmed, MD

Medical Epidemiologist, Communicable Diseases, Lake County Health Department and Community Health Center, Waukegan, Illinois
Treponematosiis endémicas

Ban Mishu Allos, MD

Associate Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Campylobacter jejuni y especies relacionadas

Saleh A. Alqahtani, MD

Medical Director of International Digestive and Liver, Department of Medicine, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Manifestaciones gastrointestinales, hepatobiliares y pancreáticas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Jeffrey L. Anderson, MD

Distinguished Clinical and Research Physician, Cardiovascular Department, Intermountain Medical Center Heart Institute; Professor of Medicine, Internal Medicine (Cardiovascular), University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah
Miocarditis y pericarditis

David R. Andes, MD

Professor of Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin
Cefalosporinas

Jason R. Andrews, MD

Assistant Professor, Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Fiebre tifoidea, fiebre paratifoidea y fiebres tíficas

Fred Y. Aoki, MD

Professor, Departments of Medicine, Medical Microbiology & Infectious Diseases, and Pharmacology & Therapeutics, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada
Antivirales frente al virus de la gripe y otras infecciones víricas respiratorias
Antivirales frente a virus herpes

Michael A. Apicella, MD

Professor, Microbiology and Internal Medicine, The University of Iowa, Iowa City, Iowa
Neisseria gonorrhoeae (gonorrea)

Rafael Araos, MD, MMSc

Assistant Professor of Medicine, Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo; Millennium Nucleus for Collaborative Research on Antimicrobial Resistance (MICROB-R), Santiago, Chile
Pseudomonas aeruginosa y otras especies de Pseudomonas

Kevin L. Ard, MD, MPH

Director, Sexual Health Clinic, Infectious Disease Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Manifestaciones pulmonares de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Cesar A. Arias, MD, MSc, PhD

Professor of Medicine, Microbiology, and Molecular Genetics, Herbert L. and Margaret W. DuPont Chair in Infectious Diseases, Laurel and Robert H. Graham Faculty Fellow at McGovern Medical School, Director, Center for Antimicrobial Resistance and Microbial Genomics, Director, Center for Infectious Diseases, School of Public Health, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas
Daptomicina y quinupristinadalfoipristina
Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) y lipoglucopeptidos (telavancina, oritavancina y dalbavancina)
Género Enterococcus, grupo Streptococcus gallolyticus y género Leuconostoc

David M. Aronoff, MD

Director, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Metronidazol
Macrólidos y clindamicina

Naomi E. Aronson, MD

Director, Infectious Diseases Division, Professor, Department of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Género Leishmania: leishmaniasis visceral (kala-azar), cutánea y mucosa

Michael H. Augenbraun, MD

Professor of Medicine, Chief, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, New York
Urethritis
Vulvovaginitis y cervicitis
Lesiones cutáneas y mucosas genitales

Paul G. Auwaerter, MD

Sherrilyn and Ken Fisher Professor of Medicine, Clinical Director, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Francisella tularensis (tularemia)

Francisco Averhoff, MD, MPH

Division of Viral Hepatitis, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Virus de la hepatitis A

Dimitri T. Azar, MD, MBA

Clinical Lead, Ophthalmology Programs and Senior Director of Ophthalmic Innovations, Alphabet Verily Life Sciences; Distinguished University Professor, Former Medical School Dean, and BA Field Chair of Ophthalmological Research, University of Illinois College of Medicine, Chicago, Illinois
Queratitis microbiana
Conjuntivitis microbiana

Tara M. Babu, MD, MSCL

Assistant Professor of Medicine, Infectious Diseases Division, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York
Urethritis

Laura Hinkle Bachmann, MD, MPH

Professor, Internal Medicine/Infectious Diseases, Wake Forest University Health Sciences, Winston-Salem, North Carolina
Trichomonas vaginalis

Larry M. Baddour, MD

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Emeritus, Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Endocarditis sobre válvula protésica
Infecciones de los dispositivos cardiovasculares no valvulares

Lindsey R. Baden, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Director of Clinical Research (Division of Infectious Diseases), Director of Transplant Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital; Director of Infectious Diseases, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Epidemiología y prevención del SIDA y de la infección por el VIH, incluyendo la profilaxis postexposición y el desarrollo de vacunas contra el VIH

Carol J. Baker, MD

Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, University of Texas McGovern Medical School, Houston, Texas
Streptococcus agalactiae (estreptococos del grupo B)

Sarah-Blythe Ballard, MD, PhD, MPH

Epidemic Intelligence Service, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Epidemiología aplicada para el médico de enfermedades infecciosas

Gerard R. Barber, RPh, MPH

Department of Pharmacy Services, University of Colorado Hospital, University of Colorado, Skaggs School of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, Aurora, Colorado
Antibacterianos singulares

Scott D. Barnes, MD

Chief, Warfighter Refractive Eye Surgery Clinic, Womack Army Medical Center, Fort Bragg, North Carolina
Queratitis microbiana
Conjuntivitis microbiana

Dan H. Barouch, MD, PhD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Ragon Institute of MGH, MIT, and Harvard; Director, Center for Virology and Vaccine Research, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Adenovirus
Epidemiología y prevención del SIDA y de la infección por el VIH, incluyendo la profilaxis postexposición y el desarrollo de vacunas contra el VIH

Alan D. Barrett, PhD

Director, Sealy Institute for Vaccine Sciences; Professor, Department of Pathology; Professor, Department of Microbiology and Immunology, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Flavivirus (dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa, encefalitis del Nilo Occidental, encefalitis de Usutu, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas, enfermedad del bosque de Kyasanur, fiebre hemorrágica de Alkhurma, Zika)

Miriam Baron Barshak, MD

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Infecciones pancreáticas

Luther A. Bartelt, MD

Assistant Professor, Infectious Diseases and Global Health, The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina
Giardia lamblia
Diarrea con poca o ninguna fiebre

Sridhar V. Basavaraju, MD

Director, Office of Blood, Organ, and Other Tissue Safety, Division of Healthcare Quality Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Infecciones transmitidas por transfusiones y trasplantes

Byron E. Batteiger, MD

Professor of Medicine, Microbiology, and Immunology, Division of Infectious Diseases, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Chlamydia trachomatis (tracoma e infecciones urogenitales)

Stephen G. Baum, MD

Professor of Medicine, Microbiology, and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Virus de la parotiditis

Arnold S. Bayer, MD

Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California; Associate Chief, Adult Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Harbor-UCLA Medical Center; Senior Investigator, St. John's Cardiovascular Research Center, Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, California
Endocarditis e infecciones intravasculares

J. David Beckham, MD

Associate Professor, Division of Infectious Diseases, Departments of Medicine and Neurology; Director, Infectious Disease Fellowship Training Program, University of Colorado School of Medicine, VA Rocky Mountain Regional Medical Center, Aurora, Colorado
Encefalitis

Susan E. Beekmann, RN, MPH

University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa
Infecciones causadas por dispositivos intravasculares percutáneos

Richard H. Beigi, MD, MSc

Professor, Reproductive Sciences, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Chief Medical Officer and VP of Medical Affairs, Magee Womens Hospital of UPMC, Pittsburgh, Pennsylvania
Infecciones de la pelvis femenina

John E. Bennett, MD

Adjunct Professor of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, F. Edward Hebert School of Medicine, Bethesda, Maryland
Meningitis crónica
Introducción a las micosis

Elie F. Berbari, MD

Professor of Medicine, Department of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Osteomyelitis

Joseph S. Bertino, Jr., PharmD

Associate Professor of Pharmacology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York; Editor-in-Chief, The Journal of Clinical Pharmacology; New York Principal, Bertino Consulting, Schenectady, New York
Tablas farmacológicas de los medicamentos antiinfecciosos
Farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos antiinfecciosos

Adarsh Bhimraj, MD

Head, Neuroinfections, Section of Neurological Infectious Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio
Infecciones de las derivaciones y drenajes de líquido cefalorraquídeo

Torrey Boland Birch, MD

Assistant Professor, Department of Neurological Sciences, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois
Tétanos (Clostridium tetani)
Botulismo (Clostridium botulinum)

Holly H. Birdsall, MD, PhD

Senior Medical Officer, Office of Research and Development, Department Veterans Affairs, Washington, DC; Professor, Otolaryngology, Immunology and Psychiatry, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Inmunidad adaptativa: anticuerpos e inmunodeficiencias

Brian G. Blackburn, MD

Clinical Assistant Professor and Fellowship Program Director, Stanford University School of Medicine; Attending Physician, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford Hospital and Clinics, Stanford, California
Amebas de vida libre

Lucas S. Blanton, MD

Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Galveston, Texas
Rickettsia rickettsii y otras rickettsias del grupo de las fiebres maculosas (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y otras fiebres maculosas)
Rickettsia prowazekii (tifus epidémico o transmitido por piojos)
Rickettsia typhi (tifus murino)

Martin J. Blaser, MD

Henry Rutgers Chair of the Human Microbiome, Professor of Medicine and Microbiology—RWJMS, Director, Center for Advanced Biotechnology and Medicine, Rutgers University, Piscataway, New Jersey
Introducción a las bacterias y a las enfermedades bacterianas
Helicobacter pylori y otras especies gástricas de Helicobacter
Campylobacter jejuni y especies relacionadas

David L. Blazes, MD, MPH

Global Health Division, Bill and Melinda Gates Foundation, Seattle, Washington
Epidemiología aplicada para el médico de enfermedades infecciosas

Thomas P. Bleck, MD, MCCM

Professor of Neurology, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Professor Emeritus of Neurological Sciences, Neurosurgery, Medicine, and Anesthesiology, Rush Medical College, Chicago, Illinois
Tétanos (Clostridium tetani)
Botulismo (Clostridium botulinum)
Rabia (rabdovirus)

Nicole M.A. Blijlevens, MD, PhD

Consultant and Lecturer, Department of Haematology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands
Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos: principios generales

Dana M. Blyth, MD

Assistant Professor, Department of Medicine, Infectious Disease Service, Uniformed Services, University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland;
Associate Program Director, Transitional Year Program, San Antonio Uniformed Services Health Education, Consortium, San Antonio, Texas
Quemaduras

Andrea K. Boggild, MD, MSc

Medical Director, Tropical Disease Unit, Toronto General Hospital; Associate Professor, Department of Medicine, University of Toronto; Parasitology Lead Public Health Ontario Laboratory, Toronto, Ontario, Canada
Infecciones al regreso de viajes

Isaac I. Bogoch, MD

Associate Professor, Infectious Diseases, University of Toronto; Consultation Physician, Infectious Diseases, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Cyclospora cayetanensis, Cystoisospora belli, especies de Sarcocystis, Balantidium coli y especies de Blastocystis

William Bonnez, MD

Professor Emeritus of Medicine, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York
Papillomavirus

John C. Boothroyd, MD

Professor of Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Toxoplasma gondii

Luciana L. Borio, MD

Director for Medical and Biodefense Preparedness Policy, National Security Council, Washington, DC
Bioterrorismo: una visión general

Patrick J. Bosque, MD

Associate Professor, Department of Neurology, University of Colorado Denver School of Medicine; Chief, Neurology Division, Department of Medicine, Denver Health Medical Center, Denver, Colorado
Priones y enfermedades priónicas del sistema nervioso central (enfermedades neurodegenerativas transmisibles)

Christopher R. Braden, MD

Deputy Director, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Amenazas de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes

Angela R. Branche, MD

Assistant Professor of Medicine, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Rochester School of Medicine, Rochester, New York
Metaneumovirus humano

William J. Britt, MD

Charles Alford Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, Microbiology, and Neurobiology, University of Alabama School of Medicine, University of Alabama in Birmingham, Birmingham, Alabama
Citomegalovirus

Itzhak Brook, MD

Professor of Pediatrics, Georgetown University School of Medicine, Washington, DC
Tetraciclinas, gliciliclinas y cloranfenicol

Matthijs C. Brouwer, MD, PhD

Neurologist, Department of Neurology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands
Meningitis aguda

Kevin E. Brown, MD

Consultant Medical Virologist, Virus Reference Department, Centre for Infections, Health Protection Agency, London, United Kingdom
Parvovirus humanos, incluidos parvovirus B19 y bocaparvovirus humanos

Patricia Brown, MD

Associate Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Wayne State University School of Medicine; Corporate Vice President of Quality and Patient Safety, Detroit Medical Center, Detroit, Michigan
Infecciones del tracto urinario
Infecciones en usuarios de drogas por vía parenteral

Barbara A. Brown-Elliott, MS, MT(ASCP)SM

Associate Professor of Microbiology, Supervisor, Mycobacteria/Nocardia Laboratory, University of Texas Health Science Center, Tyler, Texas
Infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas diferentes al complejo Mycobacterium avium

Roberta L. Bruhn, MS, PhD

Co-Director, Department of Epidemiology, Vitalant Research Institute; Adjunct Assistant Professor, Department of Laboratory Medicine, University of California, San Francisco, California
Virus de la leucemia de linfocitos T humana (HTLV-1, HTLV-2)

Amy E. Bryant, PhD

Affiliate Professor of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington
Streptococcus pyogenes

Eileen M. Burd, PhD

Associate Professor, Pathology and Laboratory Medicine, Emory University School of Medicine; Director, Clinical Microbiology, Emory University Hospital, Atlanta, Georgia
Otros bacilos gramnegativos y gramvariables

Jane C. Burns, MD

Professor of Pediatrics, University of California San Diego, La Jolla, California
Enfermedad de Kawasaki

Larry M. Bush, MD, FACP

Affiliated Associate Professor of Medicine, University of Miami-Miller School of Medicine/JFK, Medical Center, Palm Beach County, Florida
Affiliated Professor of Medicine, Charles E. Schmidt School of Medicine/Florida Atlantic University, Boca Raton, Florida
Peritonitis y abscesos intraperitoneales

Arturo Casadevall, MD, PhD

Chair of the Department of Molecular Microbiology and Immunology and Professor of Medicine, Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland
Inmunidad adaptativa: anticuerpos e inmunodeficiencias

Mary T. Caserta, MD

Professor, Department of Pediatrics, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York
Faringitis
Laringitis aguda

Elio Castagnola, MD

Infectious Disease Unit, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy
Profilaxis y tratamiento empírico de las infecciones en los pacientes con cáncer

Richard E. Chaisson, MD

Professor of Medicine, Epidemiology, and International Health, Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Manifestaciones clínicas generales de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (incluidos el síndrome retroviral agudo y las enfermedades orales, cutáneas, renales, oculares, metabólicas y cardíacas)

Stephen J. Chapman, DM

Consultant in Respiratory Medicine, Department of Respiratory Medicine, Oxford University Hospitals, Oxford, United Kingdom
Genética humana e infección

Catherine A. Chappell, MD, MSc

Assistant Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mujer

James D. Chappell, MD, PhD

Research Associate Professor of Pediatrics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Biología de los virus y enfermedades virales

Lea Ann Chen, MD

Assistant Professor, Division of Gastroenterology, New York University Langone School of Medicine, New York, New York
Prebióticos, probióticos y simbióticos

Sharon C-A. Chen, PhD, MB BS

Infectious Diseases Physician and Medical Microbiologist, Centre for Infectious Diseases and Microbiology, Westmead Hospital, Westmead; Director of Microbiology, Institute of Clinical Pathology and Medical Research, New South Wales Health Pathology, Westmead; Clinical Associate Professor, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia
Especies de Nocardia

Dr. Augusto Dulanto Chiang

Staff Clinician, Bacterial Pathogenesis and Resistance Unit, Laboratory of Clinical Immunology and Microbiology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Maryland
Especies de Pasteurella

Sanjiv Chopra, MBBS

Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Virus de la hepatitis E

Anthony W. Chow, MD

Professor Emeritus, Internal Medicine/Infectious Diseases, University of British Columbia; Honorary Consultant, Internal Medicine/Infectious Diseases, Vancouver Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada
Infecciones de la cavidad oral, el cuello y la cabeza

Cornelius J. Clancy, MD

Associate Professor of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania
Antimicóticos: equinocandinas

Richard B. Clark, PhD, D(ABMM)

Infectious Disease Department, Quest Diagnostics & Nichols Institute, Chantilly, Virginia
Capnocytophaga

Jeffrey I. Cohen, MD

Chief, Laboratory of Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Virus del herpes B
Virus herpes humanos de tipos 6 y 7 (exantema súbito)
Introducción a los Herpesviridae

Myron S. Cohen, MD

Yergin-Bates Eminent Professor of Medicine, Microbiology and Epidemiology; Director, Institute of Global Health and Infectious Diseases, The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina
El enfermo agudo con fiebre y exantema

Yehuda Z. Cohen, MD

Director, Translational Medicine and Clinical Pharmacology, Sanofi, Bridgewater, New Jersey
Resfriado común

Ronit Cohen-Poradosu, MD

Senior Physician, Infectious Diseases Unit, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel
Infecciones por anaerobios: conceptos generales

Susan E. Cohn, MD, MPH

Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mujer

Benjamin Colton, PharmD

Infectious Diseases Clinical Pharmacist, Department of Pharmacy, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Antimicóticos: flucitósina

Mark Connors, MD

Chief, HIV-Specific Immunity Section, Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Disease, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Inmunología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Nathaniel K. Copeland, MD, MTM&H

Director, Kombewa Clinical Research Center, United States Army Medical Research Directorate—Africa, Kombewa, Kenya
Assistant Professor, Department of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Género Leishmania: leishmaniasis visceral (kala-azar), cutánea y mucosa

Lawrence Corey, MD

Past President and Director, Member, Fred Hutchinson Cancer Research Center; Professor of Medicine and Laboratory Medicine, University of Washington, Seattle, Washington
Virus del herpes simple

Sara E. Cosgrove, MD, MS

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Responsabilidad en el uso de los antimicrobianos

Mackenzie L. Cottrell, PharmD

Research Assistant Professor, Division of Pharmacotherapy and Experimental Therapeutics, Eshelman School of Pharmacy, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina
Farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos antiinfecciosos

Timothy L. Cover, MD

Professor of Medicine, Professor of Pathology, Microbiology, and Immunology, Vanderbilt University Medical Center; Veterans Affairs Tennessee Valley Healthcare System, Nashville, Tennessee
Helicobacter pylori y otras especies gástricas de Helicobacter

Heather L. Cox, PharmD

Assistant Professor of Medicine and Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Virginia School of Medicine; Clinical Coordinator, Infectious Diseases, Department of Pharmacy Services, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Linezolid, tedizolid y otras oxazolidinonas

Ryan L. Crass, PharmD

Clinical Pharmacy Translational Science Fellow, Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan
Tablas farmacológicas de los medicamentos antiinfecciosos

Cheston B. Cunha, MD

Medical Director, Antimicrobial Stewardship Program, Rhode Island Hospital and Miriam Hospital; Infectious Disease Division, Alpert School of Medicine, Brown University, Providence, Rhode Island
Streptococcus viridans, estreptococos nutricionalmente variables y estreptococos de los grupos C y G

James W. Curran, MD, MPH

Dean and Professor of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University; Co-Director, Emory Center for AIDS Research, Atlanta, Georgia
Epidemiología y prevención del SIDA y de la infección por el VIH, incluyendo la profilaxis postexposición y el desarrollo de vacunas contra el VIH

Bart J. Currie, MBBS, DTM + H

Professor in Medicine, Department of Infectious Diseases, Royal Darwin Hospital, Global and Tropical Health Division, Menzies School of Health Research, Darwin, Australia
Burkholderia pseudomallei y Burkholderia mallei: melioidosis y muermo

Erika D'Agata, MD, MPH

Professor of Medicine, Department of Medicine, Brown University, Providence, Rhode Island
Pseudomonas aeruginosa y otras especies de Pseudomonas

Jennifer S. Daly, MD

Professor, Departments of Medicine, Microbiology, and Physiological Systems, Division of Infectious Diseases, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts
Neumonía aguda

Inger K. Damon, MD, PhD

Director, Division of High Consequence Pathogens and Pathology, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Ortopoxvirus: vaccinia (vacuna antivariolosa), viruela, viruela del mono y viruela bovina
 Otros poxvirus que infectan al ser humano: parapoxvirus (incluido el virus del orf), molluscum contagiosum y yatapoxvirus

Rabih O. Darouiche, MD

VA Distinguished Service Professor, Medicine, Surgery, and Physical Medicine and Rehabilitation, Michael E. DeBakey VAMC and Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Infecciones en los pacientes con lesiones medulares

Suzanne Dawid, MD, PhD

Andrew B. Briskin Associate Research Professor of Pediatrics, Associate Professor, Microbiology and Immunology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan
Infecciones en pacientes asplénicos

George S. Deepe, Jr., MD

Professor, Internal Medicine/Infectious Diseases, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio
Histoplasma capsulatum (histoplasmosis)

John P. Dekker, MD, PhD

Chief, Bacterial Pathogenesis and Antimicrobial Resistance Unit, Laboratory of Clinical Immunology and Microbiology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; Director, Genomics Section, Microbiology Service, Department of Laboratory Medicine, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland
Clasificación de los estreptococos

Carlos del Rio, MD

Professor and Chair, Hubert Department of Global Health, Rollins School of Public Health, Emory University; Co-Director, Emory Center for AIDS Research, Atlanta, Georgia
Epidemiología y prevención del SIDA y de la infección por el VIH, incluyendo la profilaxis postexposición y el desarrollo de vacunas contra el VIH

Frank R. DeLeo, PhD

Chief, Laboratory of Bacteriology, Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Hamilton, Montana
Fagocitos granulocíticos

Gregory P. DeMuri, MD

Professor, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health; Attending Physician, American Family Children's Hospital, Madison, Wisconsin
Sinusitis

Terence S. Dermody, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania
Biología de los virus y enfermedades virales

Robin Dewar, PhD

Clinical Monitoring Research Program Directorate, Frederick National Laboratory for Cancer Research sponsored by the National Cancer Institute, Frederick, Maryland
Diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

James H. Diaz, MD, MPHTM, DrPH

Professor of Public Health and Preventive Medicine, School of Public Health, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, Louisiana
Introducción a las enfermedades ectoparasitarias
Piojos (pediculosis)
Sarna
Miasis y tungiasis
Ácaros, incluidos los trombicúlidos
Garrapatas, incluidas las parálisis por garrapatas

Carl W. Dieffenbach, PhD

Director, Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Mecanismos de defensa innatos (generales o inespecíficos) del anfitrión

Jules L. Dienstag, MD

Carl W. Walter Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Hepatitis viral
Antivirales frente a los virus de la hepatitis

Yohei Doi, MD, PhD

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania
Ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem y aztreonam
Penicilinas e inhibidores de β -lactamasas

Raphael Dolin, MD

Maxwell Finland Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Attending Physician, Beth Israel Deaconess Medical Center; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Resfriado común
Antivirales: principios generales
Paramixovirus zoonóticos: virus Nipah, Hendra y Menangle
Astrovirus y picobirnavirus
Norovirus y sapovirus (calicivirus)
Rinovirus
Otros antivirales (interferones, tecovirimat, imiquimod, pocapavir, pleconaril)
Encefalitis de California, síndrome pulmonar por hantavirus, fiebre hemorrágica por hantavirus con síndrome renal, y fiebres hemorrágicas producidas por bunyavirus

Gerald R. Donowitz, MD

Professor of Medicine and Infectious Diseases/International Health, Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia
Linezolid, tedizolid y otras oxazolidinonas

Curtis J. Donskey, MD

Professor of Medicine, Case Western Reserve School of Medicine; Staff Physician, Infectious Diseases Section, Cleveland VA Medical Center, Cleveland, Ohio
Infección por Clostridioides difficile (antes Clostridium difficile)

Philip R. Dormitzer, MD, PhD

Vice President and Chief Scientific Officer Viral Vaccines, Pfizer, Pearl River, New York
Rotavirus

J. Stephen Dumler, MD

Professor and Chair, Pathology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Rickettsia typhi (tifus murino)
Ehrlichia chaffeensis (ehrlichiosis monocitotrópica humana), Anaplasma phagocytophilum (anaplasmosis granulocitotrópica humana) y otros miembros de la familia Anaplasmataceae

Kathryn Dupnik, MD

Assistant Professor, Medicine, Weill Cornell Medicine, New York, New York
Lepra (Mycobacterium leprae)

Herbert L. DuPont, MD

Professor of Infectious Diseases, University of Texas School of Public Health and Mary W. Kelsey Chair, University of Texas McGovern Medical School, Houston, Texas
Disentería bacilar: Shigella y Escherichia coli enteroinvasiva

David T. Durack, MB, DPhil

Consulting Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Profilaxis de la endocarditis infecciosa

Marlene L. Durand, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital; Director, Infectious Disease Service, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, Massachusetts
Endoftalmitis
Introducción a las infecciones oculares
Infecciones perioculares
Uveítis de etiología infecciosa

Xavier Duval, MD, PhD

Professor of Medicine, University of Paris-Diderot School of Medicine, Paris, France
Profilaxis de la endocarditis infecciosa

Paul H. Edelstein, MD

Professor of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine; Pathology and Laboratory Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedad de los legionarios y fiebre de Pontiac

John E. Edwards, Jr., MD

Professor of Medicine Emeritus, David Geffen School of Medicine at UCLA, Division of Infectious Diseases, Harbor-UCLA Medical Center, Senior Investigator, Los Angeles Biomedical Institute at Harbor UCLA, Los Angeles, California
Género Candida

Morven S. Edwards, MD

Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Attending Physician, Department of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Streptococcus agalactiae (estreptococos del grupo B)

Richard T. Ellison III, MD

Professor, Departments of Medicine, Microbiology, and Physiological Systems, Division of Infectious Diseases, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts
Neumonía aguda

Alan C. Embry, PhD

Chief, Respiratory Diseases Branch, Division of Microbiology and Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, Rockville, Maryland
Mecanismos de defensa innatos (generales o inespecíficos) del anfitrión

Timothy P. Endy, MD, MPH

Chair, Department of Microbiology and Immunology, Professor of Medicine, State University of New York (SUNY) Upstate Medical University, Syracuse, New York
Flavivirus (dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa, encefalitis del Nilo Occidental, encefalitis de Usutu, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas, enfermedad del bosque de Kyasanur, fiebre hemorrágica de Alkhurma, Zika)

N. Cary Engleberg, MD, DTM&H

Professor, Department of Internal Medicine, Infectious Disease Division, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Síndrome de fatiga crónica (enfermedad sistémica por intolerancia al ejercicio)

Janet A. Englund, MD

Professor, Pediatrics, University of Washington/Seattle Children's Hospital, Seattle, Washington
Virus respiratorio sincitial

Hakan Erdem, MD

Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) Lead Coordinator, Ankara, Turkey
Bruceosis (especies de Brucella)

Peter B. Ernst, DVM, PhD

Professor of Pathology, Director, Comparative Pathology and Medicine, Chiba University-UC San Diego Center for Mucosal Immunity, Allergy and Vaccine Development, University of California San Diego School of Medicine, La Jolla, California
Inmunidad de las mucosas

Rick M. Fairhurst, MD, PhD

Senior Safety Physician, Chief Medical Officer's Office, Oncology R&D, AstraZeneca, Gaithersburg, Maryland
Género Plasmodium (paludismo)

Jessica K. Fairley, MD, MPH

Associate Professor of Medicine and Global Health, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Cestodos (tenias)

Stanley Falkow, PhD[†]

Robert W. and Vivian K. Cahill Professor in Cancer Research, Emeritus, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Perspectiva molecular de la patogenicidad microbiana

Ann R. Falsey, MD

Professor of Medicine, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Rochester School of Medicine, Rochester, New York
Metaneumovirus humano

Anthony S. Fauci, MD

Chief, Laboratory of Immunoregulation, Director, National Institute of Allergy and Infectious Disease, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Inmunología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Thomas Fekete, MD

Professor of Medicine, Chair of Medicine, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Otras especies de Bacillus distintas de Bacillus anthracis y géneros relacionados

Paul D. Fey, PhD

Professor, Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center College of Medicine, Omaha, Nebraska
Staphylococcus epidermidis y otros estafilococos coagulasa-negativos

[†]Fallecido.

Steven M. Fine, MD, PhD

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Virus de la estomatitis vesicular y virus vesiculares relacionados (virus Chandipura)

Daniel W. Fitzgerald, MD

Professor of Medicine, Microbiology, and Immunology, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Mycobacterium tuberculosis

Anthony R. Flores, MD, MPH, PhD

Associate Professor, Pediatrics, Infectious Diseases, UTHSC/McGovern Medical School, Houston, Texas
Faringitis

Pierre-Edouard Fournier, MD, PhD

IHU Méditerranée-Infection, Aix-Marseille University, Marseille, France
Rickettsia akari (rickettsiosis pustulosa o viruela rickettsiósica)

Vance G. Fowler, Jr., MD, MHS

Professor, Departments of Medicine and Molecular Genetics and Microbiology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Endocarditis e infecciones intravasculares

David O. Freedman, MD

Professor Emeritus, Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham; Medical Director, Shoreland Travax, Birmingham, Alabama
*Infecciones al regreso de viajes
Protección del viajero*

Arthur M. Friedlander, MD

Adjunct Professor of Medicine, School of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland; Senior Scientist, U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Frederick, Maryland
Bacillus anthracis (carbunco)

John N. Galgiani, MD

Professor of Internal Medicine, Director, Valley Fever Center for Excellence, University of Arizona College of Medicine, Tucson, Arizona
Coccidioidomycosis (género Coccidioides)

John I. Gallin, MD

NIH Associate Director for Clinical Research and Chief Scientific Officer of the NIH Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Evaluación del paciente con sospecha de inmunodeficiencia

Robert C. Gallo, MD

Director, Institute of Human Virology, Homer and Martha Gudelsky Distinguished Professor in Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Virus de la inmunodeficiencia humana

Monica Gandhi, MD, MPH

Professor of Medicine, University of California, San Francisco (UCSF), San Francisco, California
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mujer

Wendy S. Garrett, MD, PhD

Assistant Professor, Immunology and Infectious Diseases & Genetic and Complex Diseases, Department of Medicine, Harvard School of Public Health, Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
*Enfermedades causadas por Clostridium
Géneros Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas y
Fusobacterium (y otros bacilos anaerobios gramnegativos destacados desde el punto de vista médico)*

Gregory M. Gauthier, MD

Associate Professor (CHS), Department of Medicine, University of Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin
Blastomycosis

Charlotte A. Gaydos, DrPH, MPH, MS

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine; Emergency Medicine Department and Epidemiology, Population, Family and Reproductive Health, Bloomberg Johns Hopkins School of Public Health; Director, International Sexually Transmitted Diseases Research Laboratory, Baltimore, Maryland
Chlamydia pneumoniae

Juan C. Gea-Banacloche, MD

Senior Associate Consultant, Infectious Disease, Mayo Clinic AZ, Phoenix, Arizona
Absceso cerebral

Thomas W. Geisbert, PhD

Professor, Department of Microbiology and Immunology, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Fiebres hemorrágicas por los virus Marburg y Ébola

Jeffrey A. Gelfand, MD

Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School; Attending Physician, Infectious Diseases Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Género Babesia

Steven P. Gelone, PharmD

President and Chief Operating Officer, Nabriva Therapeutics, King of Prussia, Pennsylvania
Antibacterianos tópicos

Dale N. Gerding, MD

Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois; Research Physician, Department of Medicine, Edward Hines Jr. VA Hospital, Hines, Illinois
Infección por Clostridioides difficile (antes Clostridium difficile)

Anne A. Gershon, MD

Professor of Pediatrics, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
*Virus de la rubéola
Virus del sarampión*

Janet R. Gilsdorf, MD

Robert P. Kelch Research Professor Emerita of Pediatrics, University of Michigan Medical School and C.S. Mott Children's Hospital, Ann Arbor, Michigan
Infecciones en pacientes asplénicos

Pushpanjali Giri, BA

Research Specialist, Department of Ophthalmology, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois
Queratitis microbiana

Howard S. Gold, MD

Medical Director of Antimicrobial Stewardship, Silverman Institute for Health Care Quality and Safety; Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Tratamiento antibiótico parenteral ambulatorio

Ellie J.C. Goldstein, MD

Director, R.M. Alden Research Laboratory, Clinical Professor of Medicine, UCLA School of Medicine, Santa Monica, California
Mordeduras

Ángel González-Marín, PhD

Professor, School of Microbiology, Universidad de Antioquia,
Medellin, Antioquia, Colombia
Paracoccidioidomycosis

Paul S. Graman, MD

Professor of Medicine, University of Rochester School of Medicine
and Dentistry; Attending Physician, Infectious Diseases Division,
Strong Memorial Hospital, Rochester, New York
Esofagitis

M. Lindsay Grayson, MD

Infectious Diseases and Microbiology Departments, Austin Health,
Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash
University; Department of Medicine, University of Melbourne,
Melbourne, Australia
Ácido fusídico

David Greenberg, MD

Associate Professor, Internal Medicine and Microbiology, University
of Texas Southwestern, Dallas, Texas
*Stenotrophomonas maltophilia y complejo de Burkholderia
cepacia*

Matthew H. Greene, MD

Assistant Professor, Infectious Diseases, Vanderbilt University
Medical Center, Nashville, Tennessee
Enterobacteriaceae

Patricia M. Griffin, MD

Chief, Enteric Diseases Epidemiology Branch, Division of
Foodborne, Bacterial, and Mycotic Diseases, National Center for
Zoonotic, Vectorborne, and Enteric Diseases, Centers for Disease
Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Toxiinfecciones alimentarias

David E. Griffith, MD

Professor of Medicine and William A. and Elizabeth B. Moncrief
Distinguished Professor, Section Chief, Pulmonary Infectious
Disease, University of Texas Health Science Center at Tyler, Tyler,
Texas; Medical Liaison, Texas Center for Infectious Disease;
Assistant Medical Director, Heartland National Tuberculosis
Center, San Antonio, Texas
Antimicobacterianos

Richard L. Guerrant, MD

Thomas H. Hunter Professor of International Medicine, Founding
Director, Center for Global Health, Division of Infectious Diseases
and International Health, University of Virginia School of
Medicine, Charlottesville, Virginia
*Diarrea con poca o ninguna fiebre
Síndromes de disentería aguda (diarrea con fiebre)*

Hanefi C. Gul, MD

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology,
Gulhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey
Bruceosis (especies de Brucella)

David A. Haake, MD

Professor, Departments of Medicine, Urology, and Microbiology,
Immunology, and Molecular Genetics, The David Geffen School of
Medicine at UCLA; Staff Physician, Department of Medicine,
Division of Infectious Diseases, The Veterans Affairs Greater Los
Angeles Healthcare System, Los Angeles, California
Género Leptospira (leptospirosis)

David W. Haas, MD

Professor of Medicine, Pharmacology, Pathology, Microbiology, and
Immunology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville,
Tennessee
Mycobacterium tuberculosis

Ghady Haidar, MD

Assistant Professor of Medicine, Department of Medicine, Division
of Infectious Diseases, University of Pittsburgh and UPMC,
Pittsburgh, Pennsylvania
Infecciones en los receptores de trasplantes de órganos sólidos

Joelle Hallak, MS, PhD

Assistant Professor, Executive Director, Ophthalmic Clinical Trials
and Translational Center, Department of Ophthalmology and
Visual Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois
Queratitis microbiana

Scott A. Halperin, MD

Professor, Departments of Pediatrics and Microbiology &
Immunology, Director, Canadian Center for Vaccinology,
Dalhousie University, Halifax, Canada
Bordetella pertussis

Margaret R. Hammerschlag, MD

Professor of Pediatrics and Medicine, State University of New York
Downstate College of Medicine; Director, Pediatric Infectious
Disease Fellowship Training Program, State University of New
York Downstate Medical Center, Brooklyn, New York
Chlamydia pneumoniae

Rashidul Haque, MD

Scientist and Head of Parasitology Laboratory, Laboratory Sciences
Division, International Centre for Diarrhoeal Disease Research,
Bangladesh, Dhaka, Bangladesh
Género Entamoeba, incluida la colitis amebiana y el absceso hepático

Jason B. Harris, MD, MPH

Associate Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Chief,
Pediatric Global Health, Massachusetts General Hospital, Boston,
Massachusetts
*Síndromes de infección entérica
Fiebre tifoidea, fiebre paratifoidea y fiebres tíficas*

Joshua D. Hartzell, MD, MS-HPed

Assistant Dean for Faculty Development, Department of Medicine,
Uniformed Services University, Bethesda, Maryland
Coxiella burnetii (fiebre Q)

Rodrigo Hasbun, MD, MPH

Professor, Section of Infectious Diseases, McGovern Medical
School-UT Health, Houston, Texas
*Abordaje del paciente con una infección del sistema nervioso central
Meningitis aguda*

Claudia Hawkins, MD, MPH

Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Northwestern
University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
*Virus de la hepatitis B
Virus de la hepatitis delta*

Roderick J. Hay, DM

Emeritus Professor of Cutaneous Infection, Department of
Dermatology, Kings College London, London, United Kingdom
Dermatofitosis (tiñas) y otras micosis superficiales

David K. Henderson, MD

Deputy Director for Clinical Care, Clinical Center, National
Institutes of Health, Bethesda, Maryland
*Infecciones causadas por dispositivos intravasculares
percutáneos*

Kevin P. High, MD, MS

Professor of Medicine and Translational Science, Internal Medicine,
Wake Forest School of Medicine; President, Wake Forest Baptist
Health, Winston-Salem, North Carolina
Infecciones en personas de edad avanzada

Adrian V.S. Hill, DPhil, DM

Professor of Human Genetics, Wellcome Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford, United Kingdom
Genética humana e infección

Alan R. Hinman, MD, MPH

The Task Force for Global Health, Center for Vaccine Equity, Decatur, Georgia
Inmunización

Martin S. Hirsch, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Infectious Diseases and Immunology, Harvard School of Public Health; Senior Physician, Infectious Diseases Service, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Sarah Hochman, MD

Associate Hospital Epidemiologist, Infection Prevention and Control, NYU Langone Health; Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, NYU School of Medicine, New York, New York
Género Acinetobacter

Bruno Hoen, MD, PhD

Professor of Medicine, University of Lorraine School of Medicine, Nancy, France
Profilaxis de la endocarditis infecciosa

Tobias M. Hohl, MD, PhD

Chief, Infectious Disease Service, Associate Member, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York
Defensa de mecanismo celular contra la infección

Steven M. Holland, MD

Director, Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Evaluación del paciente con sospecha de inmunodeficiencia

Thomas L. Holland, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Endocarditis e infecciones intravasculares

Robert S. Holzman, MD

Professor Emeritus of Medicine, Department of Medicine, New York University School of Medicine, New York, New York
Mycoplasma pneumoniae y neumonía atípica

David C. Hooper, MD

Associate Chief, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital; Chief, Infection Control Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Quinolonas

Thomas M. Hooton, MD

Professor of Clinical Medicine, Department of Medicine, Clinical Director, Division of Infectious Diseases, University of Miami Miller School of Medicine; Chief of Medicine, Miami VA Health System, Miami, Florida
Infecciones urinarias nosocomiales

Susan E. Hoover, MD, PhD

Associate Professor, Division of Infectious Disease, Sanford School of Medicine, Sioux Falls, South Dakota
Meningitis crónica

Harold W. Horowitz, MD

Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell School of Medicine, New York, New York; Chief of Service, Infectious Diseases, New-York Presbyterian Brooklyn Methodist Hospital, Brooklyn, New York
Exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

James M. Horton, MD

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Carolinas Medical Center, Charlotte, North Carolina
Antimicrobianos urinarios: nitrofurantoina, fosfomicina y metenamina
Fiebre recurrente causada por especies de Borrelia

Duane R. Hospenthal, MD, PhD

Adjunct Professor of Medicine, Department of Medicine, Infectious Disease Division, University of Texas Health Science Center at San Antonio; Partner, San Antonio Infectious Diseases Consultants, San Antonio, Texas
Microorganismos causantes de cromoblastomycosis
Microorganismos causantes de micetomas
Hongos poco frecuentes y especies relacionadas

Peter J. Hotez, MD, PhD

Dean, National School of Tropical Medicine; Professor, Pediatrics and Molecular & Virology and Microbiology; Head, Section of Pediatric Tropical Medicine, Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital Endowed Chair of Tropical Pediatrics; Director, Sabin Vaccine Institute, Texas Children's Hospital Center for Vaccine Development; University Professor, Department of Biology, Baylor University; President, Sabin Vaccine Institute, Baker Institute, Fellow in Disease and Poverty, Rice University; Co-Editor-in-Chief, PLoS Neglected Tropical Diseases, Houston, Texas
Nematodos intestinales (gusanos cilíndricos)

Noreen A. Hynes, MD, MPH, DTM&H

Associate Professor of Medicine (Infectious Diseases), School of Medicine and International Health (Global Epidemiology and Control), Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University; Associate Medical Director, Biocontainment Unit (BCU), Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Bioterrorismo: una visión general

Nicole M. Iovine, MD, PhD

Associate Professor of Medicine, University of Florida; Hospital Epidemiologist, UF Health, Gainesville, Florida
Campylobacter jejuni y especies relacionadas

Michael G. Ison, MD, MS

Professor of Medicine and Surgery, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Virus parainfluenza

Preeti Jaggi, MD

Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Emory University; Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, Georgia
Secuelas postestreptocócicas no supurativas: fiebre reumática y glomerulonefritis

J. Michael Janda, PhD, D(ABMM)

Laboratory Director, Public Health Laboratory, Department of Public Health, County of Los Angeles, Downey, California
Capnocytophaga

Edward N. Janoff, MD

Professor of Medicine, Immunology, and Microbiology, Infectious Diseases, University of Colorado Denver; Director, Mucosal and Vaccine Research Center (MAVRC), Rocky Mountain Regional Veterans Affairs Medical Center, Aurora, Colorado
Streptococcus pneumoniae

Daniel Jernigan, MD

Director, Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Amenazas de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes

Eric C. Johanssen, MD

Associate Professor, Departments of Medicine and Oncology, University of Wisconsin-Madison; Attending Physician, Division of Infectious Diseases, University of Wisconsin Hospitals and Clinics, Madison, Wisconsin
Virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa, neoplasias asociadas al virus de Epstein-Barr y otras enfermedades)

Jennie E. Johnson, MD

Assistant Professor, Division of Infectious Disease, Alpert Medical School, Brown University, Providence, Rhode Island
Listeria monocytogenes

Jonathan J. Juliano, MD, MSPH

Associate Professor, Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina
El enfermo agudo con fiebre y exantema

Mini Kamboj, MD

Chief Medical Epidemiologist, Associate Member, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York
Hepatitis nosocomial

Dennis L. Kasper, MD

William Ellery Channing Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunobiology, Division of Immunology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Infecciones por anaerobios: conceptos generales

Donald Kaye, MD

Professor of Medicine, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Polimixinas (polimixina B y colistina)

Keith S. Kaye, MD, MPH

Professor of Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Polimixinas (polimixina B y colistina)

Kenneth M. Kaye, MD

Associate Professor, Department of Medicine, Harvard Medical School, Attending Physician, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa, neoplasias asociadas al virus de Epstein-Barr y otras enfermedades)
Virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi (virus herpes humano de tipo 8)

James W. Kazura, MD

Professor of International Health, Center for Global Health and Diseases, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio
Nematodos tisulares (triquinelosis, dracunculosis, filariasis, loasis y oncocercosis)

Jay S. Keystone, MD, MSc (CTM)

Professor of Medicine, University of Toronto; Senior Staff Physician, Tropical Disease Unit, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Cyclospora cayatanensis, Cystoisospora belli, especies de Sarcocystis, Balantidium coli y especies de Blastocystis

Rima F. Khabbaz, MD

Director, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Amenazas de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes

David A. Khan, MD

Professor of Medicine and Pediatrics, Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Alergia a los antibióticos

Yury Khudyakov, PhD

Chief, Molecular Epidemiology and Bioinformatics Laboratory, Division of Viral Hepatitis, Centers for Disease Control and Prevention; Chief, Molecular Epidemiology and Bioinformatics Laboratory, Atlanta, Georgia
Virus de la hepatitis A

Rose Kim, MD

Assistant Dean for Faculty Affairs, Associate Professor of Medicine, Department of Medicine, Cooper Medical School of Rowan University, Camden, New Jersey
Otras bacterias corineformes, Arcanobacterium haemolyticum y rododocos

Charles H. King, MD, MS

Professor Emeritus of International Health, Center for Global Health and Diseases, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio
Cestodos (tenias)

Louis V. Kirchhoff, MD, MPH

Professor of Internal Medicine, University of Iowa; Staff Physician, Medical Service, Department of Veterans Affairs Medical Center, Iowa City, Iowa
Patógenos de la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño)
Fármacos en infecciones protozoarias diferentes del paludismo
Género Trypanosoma (tripanosomiasis americana, enfermedad de Chagas): biología de los tripanosomas

Beth D. Kirkpatrick, MD

Professor and Chair, Microbiology and Molecular Genetics, University of Vermont College of Medicine, Burlington, Vermont
Campylobacter jejuni y especies relacionadas

Hiroshi Kiyono, DDS, PhD

Distinguished Professor, Division of Mucosal Immunology, IMSUT Distinguished Professor Unit, International Research and Development Center for Mucosal Vaccines, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; Professor, Mucosal Immunology and Allergy Therapeutics Institute for Global Prominent Research, Graduate School of Medicine, Chiba University; Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, School of Medicine, CU-UCSD Center for Mucosal Immunology, Allergy and Vaccines, University of California San Diego, La Jolla, California
Inmunidad de las mucosas

Bruce S. Klein, MD

Gerard B. Odell and Shirley S. Matchette Professor, Pediatrics, Professor, Internal Medicine, Medical Microbiology and Immunology, University of Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin
Blastomycosis

Michael Klompas, MD, MPH

Professor of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute; Hospital Epidemiologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Neumonía nosocomial

Bettina M. Knoll, MD, PhD

Associate Professor of Medicine, New York Medical College,
Transplant Infectious Diseases, Westchester Medical Center,
Valhalla, New York
Endocarditis sobre válvula protésica

Kirk U. Knowlton, MD

Director of Cardiovascular Research, Intermountain Heart Institute
Intermountain Medical Center, Salt Lake City, Utah; Adjunct Professor
of Medicine, University of Utah, Salt Lake City, Utah; Professor
Emeritus, University of California San Diego, La Jolla, California
Miocarditis y pericarditis

Jane E. Koehler, MA, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Microbial
Pathogenesis and Host Defense Program, Department of
Medicine, University of California at San Francisco, San Francisco,
California
Bartonella, incluida la enfermedad por arañazo de gato

Stephan A. Kohlhoff, MD

Associate Professor of Pediatrics and Medicine, State University of
New York Downstate College of Medicine; Director, Division of
Pediatric Infectious Diseases, State University of New York
Downstate Medical Center, Brooklyn, New York
Chlamydia pneumoniae

Eija Könönen, DDS, PhD

Professor, Institute of Dentistry, University of Turku, Turku, Finland
*Cocos anaerobios y bacilos anaerobios grampositivos no
formadores de esporas*

Dimitrios P. Kontoyiannis, MD

Frances King Black Endowed Professor, Department of Infectious
Diseases, Division of Internal Medicine; Deputy Head, Division of
Internal Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer
Center, Houston, Texas
*Microorganismos causantes de mucormicosis y
entomofetoramicosis*

Igor J. Koralnik, MD

Jean Schweppe Armour Professor of Neurology and Medicine Chair,
Department of Neurological Sciences; Section Chief,
Neuroinfectious Diseases Director, Neuroimmunology Fellowship,
Rush University Medical Center, Chicago, Illinois
*Virus JC, BK y otros poliovirus: leucoencefalopatía multifocal
progresiva (LMP)*
*Enfermedades neurológicas causadas por el virus de la
inmunodeficiencia humana tipo 1 e infecciones oportunistas*

Poonum S. Korpe, MD

Assistant Scientist, Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School
of Public Health, Baltimore, Maryland
Introducción a las enfermedades causadas por protozoos

Anita A. Koshy, MD

Associate Professor, Departments of Neurology and Immunobiology,
The University of Arizona, Tucson, Arizona
Amebas de vida libre

Joseph A. Kovacs, MD

Senior Investigator, Head, AIDS Section, Critical Care Medicine
Department, National Institute of Health Clinical Center,
Bethesda, Maryland
Toxoplasma gondii

Andrew T. Kroger, MD, MPH

Medical Officer, National Center for Immunization and Respiratory
Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta,
Georgia
Inmunización

Matthew J. Kuehnert, MD

Medical Director, MTF Biologics, Edison, New Jersey; Hackensack
Meridian School of Medicine at Seton Hall, Nutley, New Jersey
Infecciones transmitidas por transfusiones y trasplantes

Nalin M. Kumar, Dphil

Professor of Ophthalmology
Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of
Illinois at Chicago, Chicago, Illinois
Conjuntivitis microbiana

Merin Elizabeth Kuruvilla, MD

Division of Allergy/Immunology, Department of Internal Medicine,
University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Alergia a los antibióticos

Regina C. LaRocque, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Division of
Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston,
Massachusetts
Síndromes de infección entérica

Mary T. LaSalvia, MD

Clinical Director, Division of Infectious Diseases, Beth Israel
Deaconess Medical Center; Medical Director of Ambulatory Care
Quality, Silverman Institute for Health Care Quality and Safety,
Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Tratamiento antibiótico parenteral ambulatorio

Howard L. Leaf, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases,
New York University School of Medicine; Infectious Diseases
Section, VA New York Harbor Healthcare System, New York,
New York
Mycoplasma pneumoniae y neumonía atípica

James E. Leggett, MD

Associate Professor of Medicine, Oregon Health & Science
University; Infectious Diseases Consultant, Medical Education,
Providence Portland Medical Center, Portland, Oregon
Aminoglucósidos

Alexander J. Lepak, MD

Assistant Professor, University of Wisconsin School of Medicine and
Public Health, Madison, Wisconsin
Cefalosporinas

Paul N. Levett, PhD, DSc

British Columbia Centre for Disease Control, Public Health
Laboratory, Vancouver, British Columbia, Canada
Género Leptospira (leptospirosis)

Donald P. Levine, MD

Professor Emeritus, Department of Medicine, Wayne State
University, Detroit, Michigan
Infecciones en usuarios de drogas por vía parenteral

Matthew E. Levison, MD

Professor of Public Health, Drexel University School of Public
Health; Adjunct Professor of Medicine, Drexel University College
of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Peritonitis y abscesos intraperitoneales

Alexandra Levitt, PhD

Health Scientist, Special Advisor for Strategic Information
Assessment to the Deputy Director for Infectious Diseases,
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
*Amenazas de enfermedades infecciosas emergentes y
reemergentes*

Russell E. Lewis, PharmD

Associate Professor, Clinic of Infectious Diseases, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy
Microorganismos causantes de mucormicosis y entomofotoramicosis

W. Conrad Liles, MD, PhD

Associate Chair and Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Inmunomoduladores

Aldo A.M. Lima, MD, PhD

Professor, Institute of Biomedicine, Federal University of Ceara, Fortaleza, Ceará, Brazil
Síndromes de disentería aguda (diarrea con fiebre)

Ajit P. Limaye, MD

Professor, Division of Allergy and Infectious Diseases, Director, Solid Organ Transplant Infectious Diseases Program, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Infecciones en los receptores de trasplantes de órganos sólidos

Michail S. Lionakis, MD

Chief, Fungal Pathogenesis Section, Laboratory of Clinical Immunology and Microbiology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Género Candida
Defensa de mecanismo celular contra la infección

W. Ian Lipkin, MD

Director, Center for Infection and Immunity, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, New York
Zoonosis

Nathan Litman, MD

Professor of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine; Vice Chair, Clinical Affairs, Department of Pediatrics, Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York
Virus de la parotiditis

Ruth Ann Luna, PhD

Director of Medical Metagenomics, Texas Children's Microbiome Center, Department of Pathology and Immunology, Baylor College of Medicine, Department of Pathology, Texas Children's Hospital, Houston, Texas
El microbioma humano de localizaciones corporales específicas y sus características biológicas únicas

Joseph D. Lutgring, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Otros bacilos gramnegativos y gramvariables

Conan MacDougall, PharmD, MAS

Professor of Clinical Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy, University of California San Francisco School of Pharmacy, San Francisco, California
Responsabilidad en el uso de los antimicrobianos

Susan Maddocks, MBBS, PhD

Infectious Diseases Physician and Medical Microbiologist, Centre for Infectious Diseases and Microbiology, Westmead Hospital, Westmead; Institute of Clinical Pathology and Medical Research, New South Wales Health Pathology, Westmead; Clinical Senior Lecturer, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia
Especies de Nocardia

Lawrence C. Madoff, MD

Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School; Director, Division of Epidemiology and Immunization, Massachusetts Department of Public Health, University of Massachusetts Memorial Medical Center, Division of Infectious Disease and Immunology, Worcester, Massachusetts
Apendicitis
Absceso esplénico
Infecciones hepáticas y del sistema biliar (absceso hepático, colangitis, colecistitis)
Diverticulitis y enterocolitis neutropénica

Alan J. Magill, MD[†]

Director, Global Health Program, Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, Washington
Género Leishmania: leishmaniasis visceral (kala-azar), cutánea y mucosa

James H. Maguire, MD, MPH

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Division of Infectious Disease, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Introducción a las infestaciones por helmintos
Trematodos (esquistosomas y otras especies hepáticas, intestinales y pulmonares)

Frank Maldarelli, MD, PhD

Head, Clinical Retrovirology Section, HIV Drug Resistance Program, National Cancer Institute - Frederick, National Institutes of Health, Frederick, Maryland
Diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Lewis Markoff, MD

Laboratory Chief (Retired), Laboratory of Vector-Borne Virus Diseases, Center for Biologics Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, Bethesda, Maryland
Alfavirus (chikungunya, encefalitis equina oriental)

Jeanne M. Mrazzozzo, MD, MPH

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Neisseria gonorrhoeae (gonorrea)

Thomas J. Marrie, MD

Dean Emeritus, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada
Coxiella burnetii (fiebre Q)

Thomas Marth, MD

Chief, Division of Internal Medicine, St. Elisabeth Krankenhaus, Lahnstein, Germany
Enfermedad de Whipple

David H. Martin, MD

Harry E. Dascomb, M.D., Professor of Medicine Emeritus, Department of Internal Medicine, Professor of Microbiology, Immunology, and Parasitology Emeritus, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, Louisiana
Micoplasmas genitales: Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis y género Ureaplasma

Gregory J. Martin, MD

Chief, Infectious Diseases - Tropical Medicine, Office of Medical Services, United States Department of State, Washington, DC
Bacillus anthracis (carbunco)

[†]Fallecido.

Francisco M. Marty, MD

Associate Professor of Medicine, Department of Medicine, Harvard Medical School; Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Fibrosis quística

Melanie Jane Maslow, MD

Chief, Infectious Diseases, VA New York Harbor Healthcare System; Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, New York University School of Medicine, New York, New York
Rifamicinas

Henry Masur, MD

Chief, Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Tratamiento de las infecciones oportunistas asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Alison Mawle, MD

Associate Director for Laboratory Science, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Inmunización

Kenneth H. Mayer, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor in Global Health and Population, Harvard T.C. Chan School of Public Health; Attending Physician, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Sulfamidas y trimetoprima; trimetoprima-sulfametoxazol

James S. McCarthy, MD

Professor of Medicine, Department of Infectious Diseases Royal Brisbane and Womens Hospital; Senior Scientist, QIMR Berghofer Medical Research Institute, University of Queensland, Brisbane, Australia
Antipalúdicos
Antihelmínticos
Fármacos en infecciones protozoarias diferentes del paludismo

William McCormack, MD

Distinguished Teaching Professor of Medicine and of Obstetrics and Gynecology, Emeritus, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, New York
Vulvovaginitis y cervicitis

Catherine C. McGowan, MD

Associate Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Prostatitis, epididimitis y orquitis

Kenneth McIntosh, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Adjunct Physician, Division of Infectious Diseases, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts
Coronavirus, incluido el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (SRM)

Paul S. Mead, MD, MPH

Chief, Bacterial Disease Branch, Division of Vector-Borne Diseases, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado
Peste (Yersinia pestis)

Rojelio Mejia, MD

Assistant Professor of Infectious Diseases and Pediatrics, National School of Tropical Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Nematodos intestinales (gusanos cilíndricos)

Vijayashree Mekala, MD

University of Texas Medical Branch, Sugar Land, Texas
Fiebre por mordedura de rata: Streptobacillus moniliformis y Spirillum minus

Nancy Messonnier, MD

Director, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Amenazas de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes

Małgorzata Mikulska, MD

Division of Infectious Diseases, Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genoa; IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy
Profilaxis y tratamiento empírico de las infecciones en los pacientes con cáncer

Robert F. Miller, MB BS

Professor, Institute for Global Health, University College London, London, United Kingdom
Género Pneumocystis

Samuel I. Miller, MD

Professor of Medicine, Microbiology, and Genome Sciences, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Género Salmonella

William R. Miller, MD

Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Texas Health Science Center at Houston, McGovern Medical School, Houston, Texas
Género Enterococcus, grupo Streptococcus gallolyticus y género Leuconostoc

Matthew Moffa, DO

Medical Director of Infection Prevention, West Penn Hospital, Division of Infectious Diseases, Allegheny Health Network, Pittsburgh, Pennsylvania
Tetraciclinas, gliciliclinas y cloranfenicol

Susan Moir, PhD

Chief, B-Cell Immunology Unit, Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Disease, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Inmunología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

José G. Montoya, MD

Professor of Medicine, Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Toxoplasma gondii

Shannon N. Moonah, MD, ScM

Assistant Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia, Charlottesville, Virginia
Género Entamoeba, incluida la colitis amebiana y el absceso hepático

Thomas A. Moore, MD

Clinical Professor of Medicine, University of Kansas School of Medicine-Wichita, Wichita, Kansas
Antihelmínticos

Philippe Moreillon, MD, PhD

Emeritus Professor, Department of Fundamental Microbiology, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland
Staphylococcus aureus (incluido el síndrome del shock tóxico)

Janet Morgan, BGS

Program Director, Vaccine Research Group, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Antivirales: principios generales

J. Glenn Morris, Jr., MD, MPH&TM

Director, Emerging Pathogens Institute, University of Florida; Professor of Medicine (Infectious Diseases), University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida
Enfermedades humanas asociadas a la proliferación de algas nocivas

Jose M. Munita, MD

Director, Millennium Initiative for Collaborative Research On Bacterial Resistance (MICROB-R); Associate Professor, Infectious Diseases, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile; Adjunct Assistant Professor, Infectious Diseases, Faculty, Center for Antimicrobial Resistance and Microbial Genomics, University of Texas Health Science Center, Houston, Texas
Daptomicina y quinupristinadalfopristina

Edward L. Murphy, MD, MPH

Professor Emeritus, Departments of Laboratory Medicine and Epidemiology/Biostatistics, University of California San Francisco School of Medicine; Senior Investigator, Vitalant Research Institute, San Francisco, California
Virus de la leucemia de linfocitos T humana (HTLV-1, HTLV-2)

Timothy F. Murphy, MD

SUNY Distinguished Professor, Clinical and Translational Research Center, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York
Moraxella catarrhalis, Kingella y otros cocos gramnegativos
Especies de Haemophilus, incluidos H. influenzae y H. ducreyi (chancroide)

Barbara E. Murray, MD

J. Ralph Meadows Professor and Director, Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine and Department of Microbiology and Molecular Genetics, University of Texas Medical School at Houston, Houston, Texas
Daptomicina y quinupristinadalfopristina
Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) y lipogluco péptidos (telavancina, oritavancina y dalbavancina)
Género Enterococcus, grupo Streptococcus gallolyticus y género Leuconostoc

Clinton K. Murray, MD

United States Forces Korea, Command Surgeon, Camp Humphreys, Korea; Professor of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Quemaduras

Daniel M. Musher, MD

Distinguished Service Professor of Medicine, Professor of Molecular Virology and Microbiology, Baylor College of Medicine, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas
Streptococcus pneumoniae

Eleftherios Mylonakis, MD

Dean's Professor of Medical Science, Chief, Infectious Diseases Division, Alpert Medical School of Brown University Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island
Listeria monocytogenes

Jerod L. Nagel, PharmD

Clinical Specialist, Infectious Diseases, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan
Metronidazol

Susanna Naggie, MD, MHS

Associate Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Hepatitis C

Esteban C. Nannini, MD

Associate Professor, Division of Infectious Diseases, School of Medicine, Universidad Nacional de Rosario; Independent Researcher, National Council for Scientific and Technical Research (CONICET), Argentina
Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) y lipogluco péptidos (telavancina, oritavancina y dalbavancina)

Theodore E. Nash, MD

Principal Investigator, Clinical Parasitology Section, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Giardia lamblia
Larva migratoria visceral y otras infestaciones infrecuentes por helmintos

William M. Nauseef, MD

Director, Iowa Inflammation Program; Professor of Medicine and Microbiology, Department of Medicine, Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, University of Iowa; Iowa City Veterans Affairs Medical Center, Iowa City, Iowa
Fagocitos granulocíticos

Jennifer L. Nayak, MD

Associate Professor, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Epiglottitis

Marguerite A. Neill, MD

Associate Professor of Medicine, Warren Alpert Medical School, Brown University, Providence, Rhode Island; Attending Physician, Division of Infectious Diseases, Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island
Otros vibrios patógenos

George E. Nelson, MD

Assistant Professor, Infectious Diseases, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Enterobacteriaceae

Joanna K. Nelson, MD

Clinical Assistant Professor, Infectious Disease and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Absceso pulmonar bacteriano

Whitney J. Nesbitt, PharmD

Antimicrobial Stewardship Pharmacist, Pharmaceutical Services, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Macrólidos y clindamicina

M. Hong Nguyen, MD

University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania
Antimicóticos: equinocandinas

Judith A. O'Donnell, MD

Professor of Clinical Medicine, Division of Infectious Diseases, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania; Chief, Division of Infectious Diseases, Penn Presbyterian Medical Center; Hospital Epidemiologist and Director, Department of Infection Prevention & Control and Healthcare Epidemiology, Penn Presbyterian Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania
Antibacterianos tópicos

Christopher A. Ohl, MD

Professor of Medicine, Section on Infectious Diseases, Wake Forest School of Medicine; Medical Director, Center for Antimicrobial Utilization, Stewardship, and Epidemiology, Wake Forest Baptist Health, Winston-Salem, North Carolina
Artritis infecciosa de las articulaciones nativas

Pablo C. Okhuysen, MD

Professor of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, University of Texas MD Anderson Cancer Center; Adjunct Professor of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine; Adjunct Professor of Epidemiology, Human Genetics and Environmental Health, University of Texas School of Public Health; Adjunct Professor of Infectious Diseases, McGovern Medical School at the University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas
Sporothrix schenckii
Disentería bacilar: Shigella y Escherichia coli enteroinvasiva

Andrew B. Onderdonk, PhD

Brigham and Women's Hospital, Microbiology Laboratory, Boston, Massachusetts
Enfermedades causadas por Clostridium
 Géneros *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium* (y otros bacilos anaerobios gramnegativos destacados desde el punto de vista médico)

Steven M. Opal, MD

Professor of Medicine, Infectious Disease Division, The Alpert Medical School of Brown University; Co-Director, Ocean State Clinical Coordinating Center at Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island
Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana en las bacterias

Walter A. Orenstein, MD

Professor of Medicine, Pediatrics, Global Health, and Epidemiology, Emory University; Associate Director, Emory Vaccine Center, Atlanta, Georgia
Inmunización

Douglas R. Osmon, MD

Professor of Medicine, Department of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Osteomielitis

Michael N. Oxman, MD

Professor of Medicine and Pathology, University of California San Diego School of Medicine; Staff Physician (Infectious Diseases), Medicine Service, Veterans Affairs San Diego Healthcare System, San Diego, California
Miocarditis y pericarditis

Slobodan Paessler, DVM, PhD

Associate Professor, Department of Pathology, Director, Galveston National Laboratory Preclinical Studies Core, Director, Animal Biosafety Level 3, Institute for Human Infections and Immunity, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Virus de la coriomeningitis linfocítica, virus de la fiebre de Lassa y fiebres hemorrágicas de Sudamérica (arenavirus)

Andrea V. Page, MSc, MD

Assistant Professor, Department of Medicine, University of Toronto; Staff Physician, Division of Infectious Diseases, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Inmunomoduladores

Manjunath P. Pai, PharmD

Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan
Tablas farmacológicas de los medicamentos antiinfecciosos
Farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos antiinfecciosos

Tara N. Palmore, MD

Chief, Hospital Epidemiology Service, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Prevención y control de las infecciones en el ámbito sanitario

Raj Palraj, MBBS

Assistant Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Endocarditis sobre válvula protésica

Peter G. Pappas, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Neumonía crónica

Daniel H. Paris, MD, PhD

Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland; Faculty of Medicine, University of Basel, Switzerland; Mahidol-Oxford Tropical Medicine Research Unit, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand; Centre for Tropical Medicine and Global Health, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom
Orientia tsutsugamushi (tifus de los matorrales)

Tom Parks, MD

Postdoctoral Clinical Research Fellow, Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom; Postdoctoral Clinical Research Fellow, Wellcome Trust Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; Specialty Registrar in Infectious Diseases, Hospital for Tropical Diseases, University College London Hospitals, London, United Kingdom
Genética humana e infección

Julie Parsonnet, MD

George DeForest Barnett Professor of Medicine, Medicine and Health Research and Policy, Stanford University, Stanford, California
Absceso pulmonar bacteriano

Mark Parta, MD, MPHTM

Acting Chief, Infectious Diseases Consult Service, Warren Grant Magnuson Clinical Center, National Institutes of Health; Clinical Research Directorate, Frederick National Laboratory for Cancer Research, Leidos Biomedical Research, Inc., Support to LCIM/ICMOB/NIAID (Transplant)
Derrame pleural y empiema

Mark S. Pasternack, MD

Associate Professor, Department of Pediatrics, Harvard Medical School; Chief, Pediatric Infectious Disease Unit, MassGeneral Hospital for Children, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Celulitis, fascitis necrosante e infecciones del tejido subcutáneo
Miositis y mionecrosis
Linfadenitis y linfangitis

Daniel M. Pastula, MD, MHS

Assistant Professor, Departments of Neurology, Medicine (Infectious Diseases), and Epidemiology, University of Colorado School of Medicine and Colorado School of Public Health, Aurora, Colorado
Coltivirus (virus de la fiebre por garrapatas de Colorado) y seadornavirus

Robin Patel, MD

Elizabeth P. and Robert E. Allen Professor of Individualized Medicine, Professor of Medicine and Microbiology; Chair, Division of Clinical Microbiology; Director, Infectious Diseases Research Laboratory; Co-Director, Clinical Bacteriology Laboratory; Consultant, Divisions of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
El médico y el laboratorio de microbiología: solicitud de pruebas, recogida de muestras e interpretación de los resultados

Thomas F. Patterson, MD

Professor, Department of Medicine/Infectious Diseases, The University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas
Género Aspergillus

Deborah Pavan-Langston, MD

Professor of Ophthalmology, Emerita, Harvard Medical School; Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, Massachusetts
Queratitis microbiana
Conjuntivitis microbiana

David A. Pegues, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania; Medical Director, Healthcare Epidemiology, Infection Prevention and Control, Hospital of the University of Pennsylvania; Antimicrobial Management Program, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Género Salmonella

Stephen I. Pelton, MD

Professor of Pediatrics and Epidemiology, Pediatrics, Boston University Schools of Medicine and Public Health; Section of Pediatric Infectious Diseases, Pediatrics, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts
Otitis externa, otitis media y mastoiditis

Robert L. Penn, MD

Professor of Medicine, Infectious Diseases Section, Louisiana State University School of Medicine in Shreveport, Shreveport, Louisiana
Francisella tularensis (tularemia)

John R. Perfect, MD

James B. Duke Professor of Medicine, Chief, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Criptococosis (Cryptococcus neoformans y Cryptococcus gattii)

Ryan Perkins, MD

Clinical Fellow, Harvard Medical School, Division of Pulmonary Medicine, Boston Children's Hospital; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Fibrosis quística

Stanley Perlman, MD, PhD

Professor, Department of Microbiology and Immunology, and of Pediatrics, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa
Coronavirus, incluido el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (SROM)

Brett W. Petersen, MD, MPH

Epidemiology Team Lead, Poxvirus and Rabies Branch Division of High Consequence Pathogens and Pathology, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Ortopoxvirus: vaccinia (vacuna antivariólica), viruela, viruela del mono y viruela bovina
Otros poxvirus que infectan al ser humano: parapoxvirus (incluido el virus del orf), molluscum contagiosum y yatapoxvirus

William A. Petri, Jr., MD, PhD

Wade Hampton Frost Professor of Epidemiology, University of Virginia; Chief, Division of Infectious Disease and International Health, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Introducción a las enfermedades causadas por protozoos
Género Entamoeba, incluida la colitis amebiana y el absceso hepático

Cathy A. Petti, MD

CEO, HealthSpring Global, Inc., Bradenton, Florida
Grupo Streptococcus anginosus

Jennifer A. Philips, MD, PhD

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Department of Molecular Microbiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri
Introducción a las bacterias y a las enfermedades bacterianas

Julie V. Philley, MD

Associate Professor of Medicine, Chair, Department of Medicine, Division Chief, Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Texas Health Science Center, Tyler, Texas
Antimicobacterianos

Michael Phillips, MD

Hospital Epidemiologist and Director of Infection Prevention and Control, NYU Langone Health; Clinical Associate Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, NYU School of Medicine, New York, New York
Género Acinetobacter

Larry K. Pickering, MD

Senior Advisor to the Director, National Center for Immunization and Respiratory Diseases; Executive Secretary, Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Inmunización

Peter Piot, MD, PhD

Director and Professor of Global Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom
Perspectivas globales sobre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Jason M. Pogue, PharmD

Clinical Pharmacist Specialist, Infectious Diseases, Sinai Grace Hospital, Detroit, Michigan
Polimixinas (polimixina B y colistina)

Bruce Polsky, MD

Associate Dean, Faculty, Professor and Chairman, Department of Medicine, NYU Long Island School of Medicine and NYU Winthrop Hospital, Mineola, New York
Nutrición, inmunidad e infección

Aurora Pop-Vicas, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine, Infectious Disease Division, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin
Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana en las bacterias

Cynthia Portal-Celhay, MD, PhD

Assistant Professor of Medicine and Microbiology, Division of Infectious Diseases, New York University School of Medicine, New York, New York
Rifamicinas

John H. Powers III, MD

Professor of Clinical Medicine, Department of Medicine, George Washington University School of Medicine, Washington, DC; Senior Medical Scientist, Division of Clinical Research, SAIC in support of National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institute of Health, Bethesda, Maryland
Diseño e interpretación de los estudios clínicos sobre enfermedades infecciosas

Richard N. Price, MD

Professor, Global Health Division, Menzies School of Health Research and Charles Darwin University, Darwin, Northern Territory, Australia; Professor, Centre for Tropical Medicine, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom
Antipalúdicos

Yok-Ai Que, MD, PhD

Associate Professor, Faculty of Medicine, University of Bern and Senior Physician, Department of Intensive Care Medicine, Inselspital Bern University Hospital, Bern, Switzerland
Staphylococcus aureus (incluido el síndrome del shock tóxico)

Justin D. Radolf, MD

Professor, Departments of Medicine, Pediatrics, Immunology, Genetics and Genome Sciences and Molecular Biology and Biophysics, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut; Director of Research, Department of Medicine; Senior Scientific Advisor, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut
Sífilis (Treponema pallidum)

Sanjay Ram, MB, BS

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical Center, Worcester, Massachusetts
Complemento y deficiencias

Lalita Ramakrishnan, MD, PhD

Professor of Immunology and Infectious Diseases, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom
Perspectiva molecular de la patogenicidad microbiana

Didier Raoult, MD, PhD

IHU Méditerranée Infection, MEPHI, Aix Marseille University, Marseille, France
Introducción a las rickettsiosis, las ehrlichiosis y las anaplasmosis
Rickettsia akari (rickettsiosis pustulosa o viruela rickettsiósica)
Coxiella burnetii (fiebre Q)

Jonathan I. Ravdin, MD

Milwaukee, Wisconsin
Introducción a las enfermedades causadas por protozoos

Annette C. Reboli, MD

Dean, Professor of Medicine, Department Medicine, Cooper Medical School of Rowan University, Camden, New Jersey
Otras bacterias corineformes, Arcanobacterium haemolyticum y rodococos
Erysipelothrix rhusiopathiae

Henry Redel, MD

Clinical Instructor, Department of Medicine, Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, New Jersey
Nutrición, inmunidad e infección

Marvin S. Reitz, Jr., PhD

Professor, Institute of Human Virology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Virus de la inmunodeficiencia humana

David A. Relman, MD

Thomas C. and Joan M. Merigan Professor, Departments of Medicine and of Microbiology & Immunology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; Chief of Infectious Diseases, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, Palo Alto, California
Perspectiva molecular de la patogenicidad microbiana

Hilary E.L. Reno, MD, PhD

Assistant Professor, Medicine, Washington University in St. Louis, St. Louis, Missouri
Klebsiella granulomatis (donovanosis, granuloma inguinal)

Ángela Restrepo-Moreno, MSc, PhD

Former Scientific Director, Senior Researcher, and Head, Medical and Experimental Mycology Unit, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Antioquia, Colombia
Paracoccidiodomicosis

John H. Rex, MD

Chief Medical Officer, F2G Limited, Eccles, Cheshire, United Kingdom; Adjunct Professor of Medicine, Infectious Diseases, McGovern Medical School at The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas
Sporothrix schenckii

Elizabeth G. Rhee, MD

Director, Department of Clinical Pharmacology, Merck Research Laboratories, Kenilworth, NJ
Adenovirus

Norbert J. Roberts, Jr., MD

Professor Emeritus, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas; Adjunct Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, New York University School of Medicine, New York, New York
Oxigenoterapia hiperbárica

Andrej A. Romanovsky, MD, PhD

Professor, Thermoregulation and Systemic Inflammation Laboratory (FeverLab), St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, Arizona
Regulación de la temperatura y patogenia de la fiebre

José R. Romero, MD

Horace C. Cabe Professor of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences; Director, Pediatric Infectious Diseases Section, Department of Pediatrics, Arkansas Children's Hospital; Director, Clinical Trials Research, Arkansas Children's Research Institute, Little Rock, Arkansas
Poliovirus
Parechovirus
Coxsackievirus, virus ECHO y enterovirus numerados (EV-A71, EVD-68, EVD-70)
Introducción a los enterovirus y parechovirus humanos

Stacey R. Rose, MD

Assistant Professor, Department of Medicine, Section of Infectious Diseases; Assistant Dean of Clinical Curriculum, School of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Bartonella, incluida la enfermedad por arañazo de gato

Ronald Rosenberg, ScD

Associate Director, Division of Vector-Borne Diseases, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado
Amenazas de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes

Alan L. Rothman, MD

Research Professor, Cellular and Molecular Biology, The University of Rhode Island, Kingston, Rhode Island
Flavivirus (dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa, encefalitis del Nilo Occidental, encefalitis de Usutu, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas, enfermedad del bosque de Kyasanur, fiebre hemorrágica de Alkhurma, Zika)

Craig R. Roy, PhD

Professor of Microbial Pathogenesis, Department of Microbial Pathogenesis, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Enfermedad de los legionarios y fiebre de Pontiac

Kathryn L. Ruoff, PhD

Research Scientist, O'Toole Lab, Department of Microbiology and Immunology, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, New Hampshire
Clasificación de los estreptococos

Mark E. Rupp, MD

Professor and Chief, Department of Infectious Diseases, University of Nebraska Medical Center; Medical Director, Infection Control and Epidemiology, The Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
Mediastinitis
Staphylococcus epidermidis y otros estafilococos coagulasa-negativos

Charles E. Rupprecht, VMD, MS, PhD

LYSSA LLC, Atlanta, Georgia
Rabia (rabdovirus)

Thomas A. Russo, MD, CM

Professor of Medicine, and Microbiology and Immunology, Division of Infectious Diseases, University at Buffalo-SUNY Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences; Staff Physician, Veterans Administration Western New York Health Care System, Buffalo, New York
Microorganismos causantes de actinomycosis

William A. Rutala, MS, PhD, MPH

Professor of Medicine, Director, Statewide Program for Infection Control and Epidemiology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Desinfección, esterilización y control de los residuos hospitalarios

Edward T. Ryan, MD

Director, Global Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital; Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Immunology, Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts
Fiebre tifoidea, fiebre paratifoidea y fiebres tíficas
Vibrio cholerae

Mohammad M. Sajadi, MD

Associate Professor of Medicine, Institute of Human Virology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Regulación de la temperatura y patogenia de la fiebre

Juan C. Salazar, MD, MPH

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut; Physician-in-Chief, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut
Sífilis (Treponema pallidum)

Paul G. Saleeb, MD

Assistant Professor of Medicine, Institute of Human Virology, Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Corynebacterium diphtheriae (difteria)

Juan Carlos Sarria, MD

Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Oxigenoterapia hiperbárica

Maria C. Savoia, MD

Dean for Medical Education, Professor of Medicine, University of California San Diego School of Medicine, La Jolla, California
Miocarditis y pericarditis

Paul E. Sax, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Clinical Director, Division of Infectious Diseases and Human Immunodeficiency Virus Program, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Manifestaciones pulmonares de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Joshua T. Schiffer, MD, MSc

Associate Professor, Department of Medicine, University of Washington; Associate Member, Vaccine and Infectious Diseases Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington
Virus del herpes simple

David Schlossberg, MD

Professor, The Lewis Katz School of Medicine at Temple University; Medical Director, Tuberculosis Control Program, Philadelphia Department of Public Health, Philadelphia, Pennsylvania
Adjunct Professor, The Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania
Psitacosis (debida a Chlamydia psittaci)

Thomas Schneider, MD, PhD

Professor of Infectious Diseases, Charite University Hospital, Benjamin Franklin Campus, Berlin, Germany
Enfermedad de Whipple

Jane R. Schwebke, MD

Professor of Medicine, Medicine/Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Trichomonas vaginalis

Cynthia L. Sears, MD

Professor of Medicine, Divisions of Infectious Diseases and Gastroenterology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Prebióticos, probióticos y simbióticos

Leopoldo N. Segal, MD

Assistant Professor, Department of Medicine, New York University School of Medicine, New York, New York
Exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Parham Sendi, MD

Institute for Infectious Diseases, University of Bern, Bern, Switzerland
Infecciones asociadas a implantes ortopédicos

Kent A. Sepkowitz, MD

Deputy Physician-in-Chief, Quality and Safety, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Professor of Medicine, Weill-Cornell Medical College, New York, New York
Hepatitis nosocomial

Alexey Seregin, PhD

Graduate Assistant, Pathology Education, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Virus de la coriomeningitis linfocítica, virus de la fiebre de Lassa y fiebres hemorrágicas de Sudamérica (arenavirus)

Stanford T. Shulman, MD

Virginia H. Rogers Professor of Pediatric Infectious Diseases, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Chief, Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Secuelas postestreptocócicas no supurativas: fiebre reumática y glomerulonefritis

George K. Siberry, MD, MPH

Senior Technical Advisor for Pediatrics, Office of the Global AIDS Coordinator (PEPFAR), US Department of State, Washington, DC
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en los niños

Omar K. Siddiqi, MD, MPH

Assistant Professor of Neurology, Harvard Medical School; Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts; Honorary Lecturer, Department of Medicine, University of Zambia School of Medicine, Lusaka, Zambia
Enfermedades neurológicas causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 e infecciones oportunistas

Costi D. Sifri, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia School of Medicine; Hospital Epidemiologist, Director, Hospital Epidemiology/Infection Prevention & Control, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Apendicitis
Infecciones hepáticas y del sistema biliar (absceso hepático, colangitis, colecistitis)
Diverticulitis y enterocolitis neutropénica

Michael S. Simberkoff, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, New York University Langone Medical Center, New York, New York
Mycoplasma pneumoniae y neumonía atípica

Francesco Simonetti, MD

Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Nina Singh, MD

Professor of Medicine, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh and Pittsburgh VA Healthcare System, Pittsburgh, Pennsylvania
Infecciones en los receptores de trasplantes de órganos sólidos

Upinder Singh, MD

Professor of Medicine, Departments of Infectious Diseases, Microbiology and Immunology, Stanford School of Medicine, Stanford, California
Amebas de vida libre

A. George Smulian, MB, BCh

Professor, Infectious Disease Division, University of Cincinnati College of Medicine; Infectious Disease Section, Cincinnati VA Medical Center, Cincinnati, Ohio
Género Pneumocystis

Jack D. Sobel, MD

Professor of Medicine, Infectious Diseases, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan
Infecciones del tracto urinario

M. Rizwan Sohail, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Infecciones de los dispositivos cardiovasculares no valvulares

Tania C. Sorrell, MB BS, MD

Director, Marie Bashir Institute for Infectious Diseases and Biosecurity, University of Sydney, Sydney; Director, Infectious Diseases and Sexual Health, Western Sydney Local Health District, Westmead; Centre for Infectious Diseases and Microbiology, Westmead Institute for Medical Research, Westmead, New South Wales, Australia
Especies de Nocardia

Brad Spellberg, MD

Chief Medical Officer, LAC + USC Medical Center; Professor of Clinical Medicine and Associate Dean, Departments of Medicine and Molecular Microbiology & Immunology, Keck School of Medicine of USC, Los Angeles, California
Principios básicos de la terapia antiinfecciosa

James M. Steckelberg, MD

Professor of Medicine, Consultant, Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Osteomielitis

Allen C. Steere, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School, Harvard University; Director, Translational Research in Rheumatology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Enfermedad de Lyme (borreliosis de Lyme) por Borrelia burgdorferi

James P. Steinberg, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Emory University School of Medicine; Chief Medical Officer, Emory University Hospital Midtown, Atlanta, Georgia
Otros bacilos gramnegativos y gramvariables

David S. Stephens, MD

Stephen W. Schwarzmann Distinguished Professor of Medicine, Chair, Department of Medicine, Emory University School of Medicine; Vice President for Research, Woodruff Health Sciences Center, Atlanta, Georgia
Neisseria meningitidis

Kathryn E. Stephenson, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Ragon Institute of MGH, MIT, and Harvard; Center for Virology and Vaccine Research, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Adenovirus

Timothy R. Sterling, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Manifestaciones clínicas generales de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (incluidos el síndrome retroviral agudo y las enfermedades orales, cutáneas, renales, oculares, metabólicas y cardíacas)
Mycobacterium tuberculosis

David A. Stevens, MD

President, California Institute for Medical Research, San Jose, California; Professor of Medicine, Stanford University, Stanford, California
Antimicrobóticos: anfotericina B

Dennis L. Stevens, MD, PhD

Professor of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington
Streptococcus pyogenes

Bradley P. Stoner, MD, PhD

Associate Professor, Departments of Anthropology and Medicine, Washington University in St. Louis, St. Louis, Missouri
Klebsiella granulomatis (donovanosis, granuloma inguinal)

Jacob Strahilevitz, MD

Senior Lecturer in Clinical Microbiology, Hebrew University; Attending Physician, Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel
Quinolonas

Charles W. Stratton IV, MD

Associate Professor of Pathology and Medicine, Vanderbilt University School of Medicine; Director, Clinical Microbiology Laboratory, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Grupo Streptococcus anginosus

Luke C. Strnad, MD

Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Oregon Health & Science University; Assistant Professor of Epidemiology Programs, Oregon Health & Science University and Portland State University School of Public Health, Portland, Oregon
Complejo Mycobacterium avium

Kathryn N. Suh, MD, MSc

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Ottawa, The Ottawa Hospital, Ottawa, Ontario, Canada
Cyclospora cayetanensis, Cystoisospora belli, especies de Sarcocystis, Balantidium coli y especies de Blastocystis

Mark S. Sulkowski, MD

Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Medical Director, Viral Hepatitis Center, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Manifestaciones gastrointestinales, hepatobiliares y pancreáticas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Morton N. Swartz, MD[†]

Former Associate Firm Chief, Infectious Diseases Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Celulitis, fascitis necrosante e infecciones del tejido subcutáneo

Naasha J. Talati, MD, MSc

Clinical Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Antibacterianos tópicos

Thomas R. Talbot, MD, MPH

Professor, Medicine, Vanderbilt University School of Medicine; Chief Hospital Epidemiologist, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Infecciones de las heridas quirúrgicas y profilaxis antimicrobiana

C. Sabrina Tan, MD

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Virus JC, BK y otros poliovirus: leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Ming Tan, MD

Professor of Medicine and Microbiology & Molecular Genetics, University of California Irvine School of Medicine, Irvine, California
Chlamydia trachomatis (tracoma e infecciones urogenitales)

Aaron J. Tande, MD

Assistant Professor, Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Osteomielitis

Brenda L. Tesini, MD

Assistant Professor, Medicine and Pediatrics, University of Rochester, Rochester, New York
Laringitis aguda

Chloe Lynne Thio, MD

Professor of Medicine, Internal Medicine/Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Virus de la hepatitis B
Virus de la hepatitis delta

Stephen J. Thomas, MD

Professor of Medicine and Microbiology & Immunology, Chief, Division of Infectious Diseases, Director, Institute for Global Health and Translational Science, Upstate Medical University, State University of New York, Syracuse, New York
Flavivirus (dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa, encefalitis del Nilo Occidental, encefalitis de Usutu, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas, enfermedad del bosque de Kyasanur, fiebre hemorrágica de Alkhurma, Zika)

George R. Thompson III, MD

Associate Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Department of Medical Microbiology and Immunology, University of California-Davis Health, Sacramento, California
Género Aspergillus
Antimicóticos: azoles

Anna R. Thorner, MD

Assistant Professor of Medicine, Part-Time, Department of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital and Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Paramixovirus zoonóticos: virus Nipah, Hendra y Menangle

Ángela Ma. Tobón-Orozco, MD

Professor, Internal Medicine, Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Universidad CES, Sabaneta, Antioquia, Colombia
Paracoccidiodomicosis

Edmund C. Tramont, MD

Associate Director, Special Projects, Division of Clinical Research, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Mecanismos de defensa innatos (generales o inespecíficos) del anfitrión
Sífilis (Treponema pallidum)

Barbara W. Trautner, MD, PhD

Center for Innovations in Quality, Effectiveness, and Safety (IQEST), Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center; Associate Professor, Department of Medicine, Section of Health Services Research, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Infecciones urinarias nosocomiales

John J. Treanor, MD

Emeritus Professor, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Astrovirus y picobirnavirus
Virus de la gripe (incluidas gripes aviar y porcina)
Norovirus y sapovirus (calicivirus)

Hirsh D. Trivedi, MD

Division of Gastroenterology and Hepatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Virus de la hepatitis E

Jason Trubiano, MD

Infectious Diseases Department, Austin Health; Department of Medicine, University of Melbourne, Melbourne, Australia
Ácido fusídico

Athe M.N. Tsibris, MD, MS

Assistant Professor in Medicine, Division of Infectious Diseases, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

[†]Fallecido.

Allan R. Tunkel, MD, PhD

Professor of Medicine and Medical Science, Senior Associate Dean for Medical Education, Brown University; Warren Alpert Medical School, Providence, Rhode Island

Abordaje del paciente con una infección del sistema nervioso central

Absceso cerebral

Empiema subdural, absceso epidural y tromboflebitis intracraneal supurativa

Meningitis aguda

Infecciones de las derivaciones y drenajes de líquido cefalorraquídeo

Kenneth L. Tyler, MD

Louise Baum Endowed Chair and Chairman of Neurology. Professor of Medicine and Immunology-Microbiology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado

Encefalitis

Orthoreovirus y orbivirus

Coltivirus (virus de la fiebre por garrapatas de Colorado) y seadornavirus

Priones y enfermedades priónicas del sistema nervioso central (enfermedades neurodegenerativas transmisibles)

Ahmet Z. Uluer, DO, MPH

Assistant Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, Harvard Medical School; Director, Adult Cystic Fibrosis Program, Division of Pulmonary Medicine, Boston Children's Hospital; Director, Adult Cystic Fibrosis Program, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Fibrosis quística

Marguerite A. Urban, MD

Infectious Diseases Division, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York

Urethritis

Celalettin Ustun, MD

Professor of Medicine, Division of Hematology, Oncology and Cell Therapy, Section Chief, Bone Marrow and Stem Cell Transplant, Rush Medical College, Chicago, Illinois

Infecciones en los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas

Timothy M. Uyeki, MD

Chief Medical Officer, Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; Associate Clinical Professor, Department of Pediatrics, University of California, San Francisco, San Francisco, California

Amenazas de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes

Diederik van de Beek, MD, PhD

Neurologist, Department of Neurology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands

Meningitis aguda

Tom van der Poll, MD, PhD

Professor, Division of Infectious Diseases and Center for Experimental and Molecular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Sepsis y shock séptico

Walter J.F.M. van der Velden, MD, PhD

Consultant and Lecturer, Department of Haematology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos: principios generales

Trevor C. Van Schooneveld, MD

Associate Professor, Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center; Medical Director, Antimicrobial Stewardship Program, The Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska

Mediastinitis

Edouard Vannier, PharmD, PhD

Assistant Professor of Medicine, Division of Geographic Medicine & Infectious Diseases, Tufts Medical Center & Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Género Babesia

Claudia Vellozzi, MD, MPH

Director, Transitions of Care Grady Health System

Atlanta, Georgia

Virus de la hepatitis A

James Versalovic, MD, PhD

Professor, Baylor College of Medicine; Pathologist-in-Chief, Texas Children's Hospital, Houston, Texas

El microbioma humano de localizaciones corporales específicas y sus características biológicas únicas

Vini Vijayan, MD

Associate Professor of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas

Parechovirus

Claudio Viscoli, MD

Division of Infectious Diseases, Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genoa; IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

Profilaxis y tratamiento empírico de las infecciones en los pacientes con cáncer

Ellen R. Wald, MD

Alfred Dorrance Daniels Professor on Diseases of Children, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health; Pediatrician-in-Chief, American Family Children's Hospital, Madison, Wisconsin

Sinusitis

Matthew K. Waldor, MD, PhD

Edward H. Kass Professor of Medicine, Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Vibrio cholerae

David H. Walker, MD

Professor, Department of Pathology, University of Texas Medical Branch; Executive Director, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, Galveston, Texas

Rickettsia rickettsii y otras rickettsias del grupo de las fiebres maculosas (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y otras fiebres maculosas)

Rickettsia prowazekii (tifus epidémico o transmitido por piojos)

Rickettsia typhi (tifus murino)

Ehrlichia chaffeensis (ehrlichiosis monocitotrópica humana),

Anaplasma phagocytophilum (anaplasmosis

granulocitotrópica humana) y otros miembros de la familia

Anaplasmataceae

Richard J. Wallace, Jr., MD

Professor of Medicine, John Chapman Professorship in Microbiology, Chairman, Department of Microbiology, University of Texas Health Science Center, Tyler, Texas

Antimicobacterianos

Infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas diferentes al complejo Mycobacterium avium

Edward E. Walsh, MD

Professor of Medicine, Department of Infectious Diseases, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York

Bronquitis aguda
Virus respiratorio sincitial

Stephen R. Walsh, MD

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts

Otros antivirales (interferones, tecovirimat, imiquimod, pocapavir, pleconaril)

Peter D. Walzer, MD, MSc

Emeritus Professor, Internal Medicine, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio

Género Pneumocystis

Christine A. Wanke, MD

Professor Emerita, Departments of Medicine and Public Health, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Esprúe tropical y disfunción entérica ambiental

Honorine D. Ward, MD

Professor, Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Esprúe tropical y disfunción entérica ambiental

Circle A. Warren, MD

Associate Professor of Medicine, Infectious Diseases, and International Health, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

Síndromes de disentería aguda (diarrea con fiebre)

Ronald G. Washburn, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Medical University of South Carolina; Chief, Infectious Diseases, Department of Medicine, Ralph H. Johnson VA Medical Center, Charleston, South Carolina

Fiebre por mordedura de rata: Streptobacillus moniliformis y Spirillum minus

Valerie Waters, MD, MSc

Associate Professor, Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

Bordetella pertussis

Richard R. Watkins, MD

Professor of Internal Medicine, Northeast Ohio Medical University, Rootstown, Ohio; Attending Physician, Division of Infectious Diseases, Cleveland Clinic Akron General, Akron, Ohio

Yersinia enterocolitica y Yersinia pseudotuberculosis

Matthew R. Watts, MBBS, PhD

Infectious Diseases Physician and Medical Microbiologist, Centre for Infectious Diseases and Microbiology, Westmead Hospital, Westmead;

Institute of Clinical Pathology and Medical Research, New South Wales Health – Pathology, Westmead; Clinical Senior Lecturer, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

Especies de Nocardia

Jill Weatherhead, MD

Assistant Professor of Infectious Diseases, Pediatric Infectious Diseases and Tropical Medicine, National School of Tropical Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Nematodos intestinales (gusanos cilíndricos)

David J. Weber, MD, MPH

Professor of Medicine, Pediatrics, and Epidemiology, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine; Associate Chief of Staff and Medical Director, Hospital Epidemiology and Occupational Health, University of North Carolina Health Care, Chapel Hill, North Carolina

El enfermo agudo con fiebre y exantema
Desinfección, esterilización y control de los residuos hospitalarios

Michael D. Weiden, MD

Associate Professor, Departments of Medicine and Environmental Medicine, New York University School of Medicine, NYU Langone Medical Center, New York, New York

Exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Geoffrey A. Weinberg, MD

Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Clinical Director, Infectious Diseases and Pediatric HIV Program, Golisano Children's Hospital; University of Rochester Medical Center, Rochester, New York

Epiglotitis

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en los niños

Louis M. Weiss, MD, MPH

Professor of Pathology, Division of Parasitology and Tropical Medicine, Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

Microsporidiosis

Thomas E. Wellems, MD, PhD

Chief, Laboratory of Malaria and Vector Research, Chief, Malaria Genetics Section, LMVR, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Rockville, Maryland

Género Plasmodium (paludismo)

A. Clinton White, Jr., MD

Professor, Infectious Disease Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Criptosporidiosis (género Cryptosporidium)

Richard J. Whitley, MD

Distinguished Professor of Pediatrics, Loeb Eminent Scholar Chair in Pediatrics, Professor of Microbiology, Medicine, and Neurosurgery, Department of Pediatrics, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama

Varicela y herpes zóster (virus de la varicela zóster)

Willem Joost Wiersinga, MD, PhD

Professor, Division of Infectious Diseases and Center for Experimental and Molecular Medicine, Amsterdam University Medical Centers, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Sepsis y shock séptico

Brett Williams, MD

Assistant Professor of Internal Medicine, Rush University, Chicago, Illinois

Rabia (rabdovirus)

Walter R. Wilson, MD

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Endocarditis sobre válvula protésica

Infecciones de los dispositivos cardiovasculares no valvulares

Dean L. Winslow, MD

Professor, Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California

Treponematosis endémicas

Kevin L. Winthrop, MD, MPH

Professor of Infectious Diseases, Department of Public Health and Preventive Medicine, Oregon Health & Science University; Professor of Epidemiology Programs, Oregon Health & Science University and Portland State University School of Public Health, Portland, Oregon
Complejo Mycobacterium avium

Karen K. Wong, MD, MPH

Medical Officer, Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases, Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Toxiinfecciones alimentarias

Glenn W. Wortmann, MD

Section Director, Infectious Diseases Service, MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC; Professor of Medicine, Infectious Diseases, Uniformed Services University of the Health Sciences F. Edward Hebert School of Medicine, Bethesda, Maryland
Fármacos en infecciones protozoarias diferentes del paludismo

William F. Wright, DO, MPH

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pinnacle, Harrisburg, Pennsylvania
Fiebre de origen desconocido

David L. Wyles, MD

Chief, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Denver Health Medical Center, Denver, Colorado; Professor of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Hepatitis C

Jo-Anne H. Young, MD

Professor of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota;
Editor-in-Chief, Clinical Microbiology Reviews, American Society of Microbiology, Washington, DC;
Associate Editor, Biology of Blood and Marrow Transplantation, American Society for Transplantation and Cellular Therapy, Chicago, Illinois
Infecciones en los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas

Vincent Bensen Young, MD, PhD

William Henry Fitzbutler Collegiate Professor, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Infección por Clostridioides difficile (antes Clostridium difficile)

Nadezhda Yun, MD

Assistant Professor, Department of Pathology, Scientific Manager, Preclinical Studies Core
Galveston National Laboratory, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Virus de la coriomeningitis linfocítica, virus de la fiebre de Lassa y fiebres hemorrágicas de Sudamérica (arenavirus)

Werner Zimmerli, MD

Professor, Basel University; Interdisciplinary Unit of Orthopaedic Infection, Kantonsspital Baselland, Liestal, Switzerland
Infecciones asociadas a implantes ortopédicos

Stephen H. Zinner, MD

Charles S Davidson Distinguished Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Past Chair, Department of Medicine, Mount Auburn Hospital, Cambridge, Massachusetts
Sulfamidas y trimetoprima; trimetoprima-sulfametoxazol

John J. Zurlo, MD

The W. Paul and Ida Havens Professorship of Infectious Diseases, Director, Division of Infectious Diseases, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania
Especies de Pasteurella

Prefacio

Los conocimientos en el campo de las enfermedades infecciosas siguen experimentando una expansión extraordinaria. Esta 9.^a edición de *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica* sigue presentando la información más novedosa de un modo claro, completo, actualizado y, lo que es más importante, respaldado por expertos. En la última edición, incluimos actualizaciones en internet para que el texto siempre estuviese al día y también estamos planeando hacerlo en esta 9.^a edición.

Tanto en esta nueva edición como en la práctica clínica, varias infecciones previamente raras o remotas, como las infecciones por los virus Zika, Ébola y de la hepatitis E compiten por la atención con nuevos fármacos y pruebas diagnósticas. Se ofrecen los detalles y los fundamentos de nuevos tratamientos para muchas infecciones, como la hepatitis C, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la tuberculosis, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *Clostridioides (Clostridium) difficile*, así como las opciones terapéuticas para bacterias cada vez más resistentes a antibióticos. Los conocimientos sobre las infecciones importadas de otros países a través de alimentos, viajeros, mascotas exóticas e inmigrantes se han vuelto aún más cruciales a medida que el mundo se vuelve cada vez más pequeño. Las complejidades del tratamiento de las infecciones en pacientes con inmunosupresión causada por nuevos fármacos y por trasplantes de células madre o de órganos requieren una extensa actualización, al igual que los problemas que surgen en pacientes a los que se han implantado corazones artificiales o prótesis articulares. En la actualidad, existe una amplia disponibilidad de pruebas diagnósticas mejoradas para *C. difficile*, patógenos respiratorios y entéricos, *Tropheryma whippelii* y muchos otros microorganismos. Además, no ha dejado de avanzarse en la comprensión del microbioma humano y su relación tanto con la salud como con las enfermedades, así como en la microbiología molecular, la patogénesis y las respuestas del huésped. Todos estos aspectos también se abordan. Al igual que en las ediciones previas, *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica* se divide en secciones que abarcan todas estas áreas y que se presentan de forma interrelacionada. Como en otras ocasiones, nos centramos en los patógenos individuales y en los síndromes clínicos más importantes. Esto amplía el contexto y permite abordar información compleja en el marco de un paciente enfermo. Creemos que esto proporciona herramientas para que tanto el médico experimentado como el novel comprendan y sepan tratar las enfermedades infecciosas.

Los autores que hemos seleccionado para escribir cada uno de los capítulos del libro son reconocidos expertos en sus respectivas especialidades y, a su vez, cada capítulo ha sido cuidadosamente revisado por los tres editores para ubicarlo en un contexto y una perspectiva adecuados. Por tanto, prevemos que *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica* será de interés y utilidad para un amplio espectro de profesionales, entre los que se incluyen especialistas en enfermedades infecciosas, internistas, médicos de familia y especialistas en VIH/SIDA, así como para profesionales sanitarios de otras áreas de la medicina, expertos en salud pública, microbiólogos, inmunólogos, especialistas en el control de infecciones hospitalarias y otros científicos médicos.

Tanto los editores de la obra como la propia editorial han realizado un gran esfuerzo para garantizar que su contenido sea muy accesible y actual. El texto, las figuras y las tablas están fácilmente disponibles a través de Expert Consult, que es accesible mediante un motor de búsqueda potente y fácil de usar, compatible con PC, Mac y la mayoría de dispositivos móviles y lectores electrónicos. Además, los capítulos van precedidos por un breve cuadro-resumen, que esboza el contenido de cada capítulo. Los capítulos también se actualizarán periódicamente para garantizar que su contenido no quede desfasado. Los autores y editores desean subrayar la oportunidad e importancia de dichas actualizaciones.

La 9.^a edición de *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica* representa los esfuerzos extraordinarios de muchas personas. En primer lugar, hay que destacar las colaboraciones de los autores de los 319 capítulos, que se han esforzado para mantener la tradición de un texto de referencia que cumpla con los más altos estándares de precisión y de exhaustividad. Los Dres. Mark Parta, Yehuda Cohen y Henry Redel ejercieron de editores adjuntos en la 8.^a edición y han sido de gran ayuda en el programa de actualización.

Estamos muy agradecidos a Judy Webber, Janet Morgan y la Dra. Paola Frattaroli por la inestimable ayuda que nos han proporcionado. También queremos dar las gracias a Lucia Gunzel, Taylor Ball, Lotta Kryhl, Dolores Meloni y Kristine Feeherty de Elsevier por todo su apoyo y esfuerzo. Y, como siempre, esta obra no habría sido posible sin el aliento, la comprensión y, cuando ha sido necesario, la paciencia de nuestras mujeres, Shirley Bennett, Kelly Dolin y María Gloria Domínguez Bello.

JOHN E. BENNETT, MD
RAPHAEL DOLIN, MD
MARTIN J. BLASER, MD

Índice de capítulos

VOLUMEN 1

I Principios básicos en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades infecciosas

A PATOGENIA MICROBIANA

- 1 Perspectiva molecular de la patogenicidad microbiana** 1
David A. Relman, Stanley Falkow y Lalita Ramakrishnan
- 2 El microbioma humano de localizaciones corporales específicas y sus características biológicas únicas** 12
Kjersti Aagaard, Ruth Ann Luna y James Versalovic
- 3 Prebióticos, probióticos y simbióticos** 22
Lea Ann Chen y Cynthia L. Sears

B MECANISMOS DE DEFENSA DEL ANFITRIÓN

- 4 Mecanismos de defensa innatos (generales o inespecíficos) del anfitrión** 28
Alan C. Embry, Edmund C. Tramont y Carl W. Dieffenbach
- 5 Inmunidad adaptativa: anticuerpos e inmunodeficiencias** 35
Holly H. Birdsall y Arturo Casadevall
- 6 Defensa de mecanismo celular contra la infección** 51
Michail S. Lionakis y Tobias M. Hohl
- 7 Inmunidad de las mucosas** 73
Peter B. Ernst y Hiroshi Kiyono
- 8 Fagocitos granulocíticos** 83
Frank R. DeLeo y William M. Nauseef
- 9 Complemento y deficiencias** 99
Sanjay Ram
- 10 Genética humana e infección** 123
Tom Parks, Adrian V.S. Hill y Stephen J. Chapman
- 11 Nutrición, inmunidad e infección** 132
Henry Redel y Bruce Polsky
- 12 Evaluación del paciente con sospecha de inmunodeficiencia** 142
Steven M. Holland y John I. Gallin

C EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- 13 Epidemiología aplicada para el médico de enfermedades infecciosas** 154
Sarah-Blythe Ballard y David L. Blazes

14 Amenazas de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes

164
Alexandra Levitt, Nancy Messonnier, Daniel Jernigan, Timothy M. Uyeki, Christopher R. Braden, Ronald Rosenberg y Rima F. Khabbaz

- 15 Bioterrorismo: una visión general** 181
Noreen A. Hynes y Luciana L. Borio

D MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

- 16 El médico y el laboratorio de microbiología: solicitud de pruebas, recogida de muestras e interpretación de los resultados** 194
Robin Patel

E TERAPIA ANTIINFECCIOSA

- 17 Principios básicos de la terapia antiinfecciosa** 211
Brad Spellberg
- 18 Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana en las bacterias** 222
Steven M. Opal y Aurora Pop-Vicas
- 19 Farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos antiinfecciosos** 240
Manjunath P. Pai, Mackenzie L. Cottrell y Joseph S. Bertino, Jr.
- 20 Penicilinas e inhibidores de β -lactamasas** 251
Yohei Doi
- 21 Cefalosporinas** 268
Alexander J. Lepak y David R. Andes
- 22 Ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem y aztreonam** 285
Yohei Doi
- 23 Alergia a los antibióticos** 291
Merin Elizabeth Kuruvilla y David A. Khan
- 24 Ácido fusídico** 298
Jason Trubiano y M. Lindsay Grayson
- 25 Aminoglucósidos** 305
James E. Leggett
- 26 Tetraciclinas, glicilciclinas y cloranfenicol** 318
Matthew Moffa y Itzhak Brook
- 27 Rifamicinas** 337
Melanie Jane Maslow y Cynthia Portal-Celhay
- 28 Metronidazol** 350
Jerod L. Nagel y David M. Aronoff
- 29 Macrólidos y clindamicina** 359
Whitney J. Nesbit y David M. Aronoff

- 30 Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) y lipoglucopeptidos (telavancina, oritavancina y dalbavancina) 375**
Barbara E. Murray, Cesar A. Arias y Esteban C. Nannini
- 31 Daptomicina y quinupristina-dalfopristina 396**
Jose M. Munita, Barbara E. Murray y Cesar A. Arias
- 32 Polimixinas (polimixina B y colistina) 405**
Keith S. Kaye, Jason M. Pogue y Donald Kaye
- 33 Linezolid, tedizolid y otras oxazolidinonas 410**
Heather L. Cox y Gerald R. Donowitz
- 34 Sulfamidas y trimetoprima; trimetoprima-sulfametoxazol 416**
Stephen H. Zinner y Kenneth H. Mayer
- 35 Quinolonas 426**
David C. Hooper y Jacob Strahilevitz
- 36 Antibacterianos singulares 449**
Gerard R. Barber
- 37 Antimicrobianos urinarios: nitrofurantoína, fosfomicina y metenamina 461**
James M. Horton
- 38 Antibacterianos tópicos 466**
Judith A. O'Donnell, Steven P. Gelone y Naasha J. Talati
- 39 Antimicobacterianos 477**
David E. Griffith, Julie V. Philley y Richard J. Wallace, Jr.
- 40A Antimicóticos: anfotericina B 497**
David A. Stevens
- 40B Antimicóticos: azoles 501**
George R. Thompson III
- 40C Antimicóticos: equinocandinas 509**
Cornelius J. Clancy y M. Hong Nguyen
- 40D Antimicóticos: flucitosina 515**
Benjamin Colton
- 41 Antipalúdicos 519**
James S. McCarthy y Richard N. Price
- 42 Fármacos en infecciones protozoarias diferentes del paludismo 535**
James S. McCarthy, Glenn W. Wortmann y Louis V. Kirchhoff
- 43 Antihelmínticos 544**
James S. McCarthy y Thomas A. Moore
- 44 Antivirales: principios generales 556**
Raphael Dolin y Janet Morgan
- 45 Antivirales frente al virus de la gripe y otras infecciones víricas respiratorias 560**
Fred Y. Aoki
- 46 Antivirales frente a virus herpes 577**
Fred Y. Aoki
- 47 Antivirales frente a los virus de la hepatitis 596**
Jules L. Dienstag
- 48 Otros antivirales (interferones, tecovirimat, imiquimod, pocapavir, pleconaril) 620**
Raphael Dolin y Stephen R. Walsh
- 49 Inmunomoduladores 627**
Andrea V. Page y W. Conrad Liles
- 50 Oxigenoterapia hiperbárica 655**
Juan Carlos Sarria y Norbert J. Roberts, Jr.
- 51 Responsabilidad en el uso de los antimicrobianos 661**
Conan MacDougall y Sara E. Cosgrove
- 52 Diseño e interpretación de los estudios clínicos sobre enfermedades infecciosas 668**
John H. Powers III
- 53 Tratamiento antibiótico parenteral ambulatorio 685**
Howard S. Gold y Mary T. LaSalvia
- 54 Tablas farmacológicas de los medicamentos antiinfecciosos 693**
Ryan L. Crass, Joseph S. Bertino, Jr. y Manjunath P. Pai

II Síndromes clínicos principales

A FIEBRE

- 55 Regulación de la temperatura y patogenia de la fiebre 777**
Mohammad M. Sajadi y Andrej A. Romanovsky
- 56 Fiebre de origen desconocido 790**
William F. Wright
- 57 El enfermo agudo con fiebre y exantema 801**
Jonathan J. Juliano, Myron S. Cohen y David J. Weber

B INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

- 58 Resfriado común 819**
Yehuda Z. Cohen
- 59 Faringitis 824**
Anthony R. Flores y Mary T. Caserta
- 60 Laringitis aguda 832**
Brenda L. Tesini y Mary T. Caserta
- 61 Otitis externa, otitis media y mastoiditis 835**
Stephen I. Pelton
- 62 Sinusitis 844**
Gregory P. DeMuri y Ellen R. Wald
- 63 Epiglotitis 855**
Jennifer L. Nayak y Geoffrey A. Weinberg
- 64 Infecciones de la cavidad oral, el cuello y la cabeza 859**
Anthony W. Chow

C INFECCIONES PLEUROPULMONARES Y BRONQUIALES

- 65 Bronquitis aguda** 875
Edward E. Walsh
- 66 Exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica** 879
Michael D. Weiden, Leopoldo N. Segal y Harold W. Horowitz
- 67 Neumonía aguda** 889
Jennifer S. Daly y Richard T. Ellison III
- 68 Derrame pleural y empiema** 914
Mark Parta
- 69 Absceso pulmonar bacteriano** 926
Joanna K. Nelson y Julie Parsonnet
- 70 Neumonía crónica** 932
Peter G. Pappas
- 71 Fibrosis quística** 947
Ryan Perkins, Francisco M. Marty y Ahmet Z. Uluer

D INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

- 72 Infecciones del tracto urinario** 962
Jack D. Sobel y Patricia Brown

E SEPSIS

- 73 Sepsis y shock séptico** 990
Tom van der Poll y Willem Joost Wiersinga

F INFECCIONES INTRAABDOMINALES

- 74 Peritonitis y abscesos intraperitoneales** 1009
Larry M. Bush y Matthew E. Levison
- 75 Infecciones hepáticas y del sistema biliar (absceso hepático, colangitis, colecistitis)** 1037
Costi D. Sifri y Lawrence C. Madoff
- 76 Infecciones pancreáticas** 1046
Miriam Baron Barshak
- 77 Absceso esplénico** 1056
Lawrence C. Madoff
- 78 Apendicitis** 1059
Costi D. Sifri y Lawrence C. Madoff
- 79 Diverticulitis y enterocolitis neutropénica** 1064
Costi D. Sifri y Lawrence C. Madoff

G INFECCIONES CARDIOVASCULARES

- 80 Endocarditis e infecciones intravasculares** 1068
Thomas L. Holland, Arnold S. Bayer y Vance G. Fowler, Jr.
- 81 Endocarditis sobre válvula protésica** 1109
Raj Palraj, Bettina M. Knoll, Larry M. Baddour y Walter R. Wilson
- 82 Infecciones de los dispositivos cardiovasculares no valvulares** 1124
M. Rizwan Sohail, Walter R. Wilson y Larry M. Baddour

- 83 Profilaxis de la endocarditis infecciosa** 1141
Bruno Hoen, Xavier Duval y David T. Durack

- 84 Miocarditis y pericarditis** 1151
Kirk U. Knowlton, Jeffrey L. Anderson, Maria C. Savoia y Michael N. Oxman

- 85 Mediastinitis** 1165
Trevor C. Van Schooneveld y Mark E. Rupp

H INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- 86 Abordaje del paciente con una infección del sistema nervioso central** 1176
Rodrigo Hasbun y Allan R. Tunkel

- 87 Meningitis aguda** 1183
Rodrigo Hasbun, Diederik van de Beek, Matthijs C. Brouwer y Allan R. Tunkel

- 88 Meningitis crónica** 1220
John E. Bennett y Susan E. Hoover

- 89 Encefalitis** 1226
J. David Beckham y Kenneth L. Tyler

- 90 Absceso cerebral** 1248
Juan C. Gea-Banacloche y Allan R. Tunkel

- 91 Empiema subdural, absceso epidural y tromboflebitis intracraneal supurativa** 1262
Allan R. Tunkel

- 92 Infecciones de las derivaciones y drenajes de líquido cefalorraquídeo** 1272
Adarsh Bhimraj y Allan R. Tunkel

I INFECCIONES DE LA PIEL Y LOS TEJIDOS BLANDOS

- 93 Celulitis, fascitis necrosante e infecciones del tejido subcutáneo** 1282
Mark S. Pasternack y Morton N. Swartz

- 94 Miositis y mionecrosis** 1307
Mark S. Pasternack

- 95 Linfadenitis y linfangitis** 1317
Mark S. Pasternack

J INFECCIONES GASTROINTESTINALES E INTOXICACIONES ALIMENTARIAS

- 96 Síndromes de infección entérica** 1330
Regina C. LaRocque y Jason B. Harris

- 97 Esofagitis** 1340
Paul S. Gaman

- 98 Diarrea con poca o ninguna fiebre** 1346
Luther A. Bartelt y Richard L. Guerrant

- 99 Síndromes de disentería aguda (diarrea con fiebre)** 1357
Aldo A.M. Lima, Cirle A. Warren y Richard L. Guerrant

- 100 Fiebre tifoidea, fiebre paratifoidea y fiebres tíficas** 1365
Jason R. Andrews, Jason B. Harris y Edward T. Ryan

- 101 Toxiinfecciones alimentarias** 1380
Karen K. Wong y Patricia M. Griffin

- 102 Esprúe tropical y disfunción entérica ambiental** 1395
Honorine D. Ward y Christine A. Wanke

K INFECCIONES OSTEOARTICULARES

- 103 Artritis infecciosa de las articulaciones nativas** 1400
Christopher A. Ohl

- 104 Osteomielitis** 1418
Aaron J. Tande, James M. Steckelberg, Douglas R. Osmon y Elie F. Berbari

- 105 Infecciones asociadas a implantes ortopédicos** 1430
Werner Zimmerli y Parham Sendi

L ENFERMEDADES DE LOS ÓRGANOS DE LA REPRODUCCIÓN Y ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

- 106 Lesiones cutáneas y mucosas genitales** 1443
Michael H. Augenbraun

- 107 Uretritis** 1452
Tara M. Babu, Marguerite A. Urban y Michael H. Augenbraun

- 108 Vulvovaginitis y cervicitis** 1462
Marie Abdallah, Michael H. Augenbraun y William McCormack

- 109 Infecciones de la pelvis femenina** 1477
Richard H. Beigi

- 110 Prostatitis, epididimitis y orquitis** 1486
Catherine C. McGowan

M INFECCIONES OCULARES

- 111 Introducción a las infecciones oculares** 1493
Marlene L. Durand

- 112 Conjuntivitis microbiana** 1497
Nalin M. Kumar, Scott D. Barnes, Deborah Pavan-Langston y Dimitri T. Azar

- 113 Queratitis microbiana** 1508
Dimitri T. Azar, Joelle Hallak, Scott D. Barnes, Pushpanjali Giri y Deborah Pavan-Langston

- 114 Endoftalmítis** 1523
Marlene L. Durand

- 115 Uveítis de etiología infecciosa** 1531
Marlene L. Durand

- 116 Infecciones perioculares** 1541
Marlene L. Durand

N HEPATITIS

- 117 Hepatitis viral** 1548
Jules L. Dienstag

O SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

- 118 Perspectivas globales sobre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida** 1583
Peter Piot

- 119 Epidemiología y prevención del SIDA y de la infección por el VIH, incluyendo la profilaxis postexposición y el desarrollo de vacunas contra el VIH** 1599
Carlos del Rio, James W. Curran, Lindsey R. Baden y Dan H. Barouch

- 120 Diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana** 1619
Francesco Simonetti, Robin Dewar y Frank Maldarelli

- 121 Inmunología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana** 1642
Susan Moir, Mark Connors y Anthony S. Fauci

- 122 Manifestaciones clínicas generales de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (incluidos el síndrome retroviral agudo y las enfermedades orales, cutáneas, renales, oculares, metabólicas y cardíacas)** 1658
Timothy R. Sterling y Richard E. Chaisson

- 123 Manifestaciones pulmonares de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana** 1675
Paul E. Sax y Kevin L. Ard

- 124 Manifestaciones gastrointestinales, hepato biliares y pancreáticas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana** 1684
Saleh A. Alqahtani y Mark S. Sulkowski

- 125 Enfermedades neurológicas causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 e infecciones oportunistas** 1690
Omar K. Siddiqi, Shruti Agnihotri e Igor J. Korolnik

- 126 Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mujer** 1707
Susan E. Cohn, Catherine A. Chappell y Monica Gandhi

- 127 Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en los niños** 1732
Geoffrey A. Weinberg y George K. Siberry

- 128 Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana** 1739
Athe M.N. Tsibris y Martin S. Hirsch

- 129 Tratamiento de las infecciones oportunistas asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana** 1761
Henry Masur

P OTROS SÍNDROMES

- 130 Síndrome de fatiga crónica (enfermedad sistémica por intolerancia al ejercicio)** 1787
N. Cary Engleberg

III Agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas

A ENFERMEDADES VIRALES

131 Biología de los virus

y enfermedades virales 1795

James D. Chappell y Terence S. Dermody

i. Virus de ADN • a. Poxviridae

132 Ortopoxvirus: vaccinia (vacuna antivariólica), viruela, viruela del mono y viruela bovina 1809

Brett W. Petersen y Inger K. Damon

133 Otros poxvirus que infectan al ser humano: parapoxvirus (incluido el virus del orf), molluscum contagiosum y yatapoxvirus 1818

Brett W. Petersen y Inger K. Damon

b. Herpesviridae

134 Introducción a los Herpesviridae 1822

Jeffrey I. Cohen

135 Virus del herpes simple 1828

Joshua T. Schiffer y Lawrence Corey

136 Varicela y herpes zóster (virus de la varicela zóster) 1849

Richard J. Whitley

137 Citomegalovirus 1857

William J. Britt

138 Virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa, neoplasias asociadas al virus de Epstein-Barr y otras enfermedades) 1872

Eric C. Johannsen y Kenneth M. Kaye

139 Virus herpes humanos de tipos 6 y 7 (exantema súbito) 1891

Jeffrey I. Cohen

140 Virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi (virus herpes humano de tipo 8) 1897

Kenneth M. Kaye

141 Virus del herpes B 1904

Jeffrey I. Cohen

c. Adenoviridae

142 Adenovirus 1908

Kathryn E. Stephenson, Elizabeth G. Rhee y Dan H. Barouch

d. Papillomaviridae

143 Papilomavirus 1916

William Bonnez

144 Virus JC, BK y otros poliomavirus: leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) 1931

C. Sabrina Tan y Igor J. Koralnik

e. Hepadnaviridae

145 Virus de la hepatitis B 1940

Chloe Lynne Thio y Claudia Hawkins

146 Virus de la hepatitis delta 1964

Chloe Lynne Thio y Claudia Hawkins

f. Parvoviridae

147 Parvovirus humanos, incluidos parvovirus B19 y bocaparvovirus humanos 1968

Kevin E. Brown

ii. Virus de ARN • a. Reoviridae

148 Orthoreovirus y orbivirus 1976

Kenneth L. Tyler

149 Coltivirus (virus de la fiebre por garrapatas de Colorado) y seadornavirus 1980

Daniel M. Pastula y Kenneth L. Tyler

150 Rotavirus 1983

Philip R. Dormitzer

b. Togaviridae

151 Alfavirus (chikungunya, encefalitis equina oriental) 1997

Lewis Markoff

152 Virus de la rubéola 2007

Anne A. Gershon

c. Flaviviridae

153 Flavivirus (dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa, encefalitis del Nilo Occidental, encefalitis de Usutu, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas, enfermedad del bosque de Kyasanur, fiebre hemorrágica de Alkhurma, Zika) 2013

Stephen J. Thomas, Timothy P. Endy, Alan L. Rothman y Alan D. Barrett

154 Hepatitis C 2040

Susanna Naggie y David L. Wyles

d. Coronaviridae

155 Coronavirus, incluido el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (SROM) 2072

Stanley Perlman y Kenneth McIntosh

e. Paramyxoviridae

156 Virus parainfluenza 2081

Michael G. Ison

157 Virus de la parotiditis 2087

Nathan Litman y Stephen G. Baum

158 Virus respiratorio sincitial 2093

Edward E. Walsh y Janet A. Englund

159 Metaneumovirus humano 2104

Angela R. Branche y Ann R. Falsey

160 Virus del sarampión 2110*Anne A. Gershon***161 Paramixovirus zoonóticos: virus Nipah, Hendra y Menangle** 2117*Anna R. Thorner y Raphael Dolin***f. Rhabdoviridae****162 Virus de la estomatitis vesicular y virus vesiculares relacionados (virus Chandipura)** 2124*Steven M. Fine***163 Rabia (rabdovirus)** 2127*Brett Williams, Charles E. Rupprecht y Thomas P. Bleck***g. Filoviridae****164 Fiebres hemorrágicas por los virus Marburg y Ébola** 2138*Thomas W. Geisbert***h. Orthomyxoviridae****165 Virus de la gripe (incluidas gripes aviar y porcina)** 2143*John J. Treanor***i. Bunyaviridae****166 Encefalitis de California, síndrome pulmonar por hantavirus, fiebre hemorrágica por hantavirus con síndrome renal, y fiebres hemorrágicas producidas por bunyavirus** 2169*Raphael Dolin***j. Arenaviridae****167 Virus de la coriomeningitis linfocítica, virus de la fiebre de Lassa y fiebres hemorrágicas de Sudamérica (arenavirus)** 2177*Alexey Seregin, Nadezhda Yun y Slobodan Paessler***k. Retroviridae****168 Virus de la leucemia de linfocitos T humana (HTLV-1, HTLV-2)** 2185*Edward L. Murphy y Roberta L. Bruhn***169 Virus de la inmunodeficiencia humana** 2202*Marvin S. Reitz, Jr. y Robert C. Gallo***l. Picornaviridae****170 Introducción a los enterovirus y parechovirus humanos** 2213*José R. Romero***171 Poliovirus** 2220*José R. Romero***172 Coxsackievirus, virus ECHO y enterovirus numerados (EV-A71, EVD-68, EVD-70)** 2227*José R. Romero***173 Parechovirus** 2238*José R. Romero y Vini Vijayan***174 Virus de la hepatitis A** 2243*Francisco Averhoff, Yury Khudyakov y Claudia Vellozzi***175 Rinovirus** 2262*Raphael Dolin***iii. Caliciviridae y otros virus gastrointestinales****176 Norovirus y sapovirus (calicivirus)** 2269*Raphael Dolin y John J. Treanor***177 Astrovirus y picobirnavirus** 2277*Raphael Dolin y John J. Treanor***iv. Virus no clasificados****178 Virus de la hepatitis E** 2280*Hirsh D. Trivedi y Sanjiv Chopra***B ENFERMEDADES PRIÓNICAS****179 Priones y enfermedades priónicas del sistema nervioso central (enfermedades neurodegenerativas transmisibles)** 2288*Patrick J. Bosque y Kenneth L. Tyler***C ENFERMEDADES POR CLAMIDIAS****180 *Chlamydia trachomatis* (tracoma e infecciones urogenitales)** 2301*Byron E. Batteiger y Ming Tan***181 Psitacosis (debida a *Chlamydia psittaci*)** 2320*David Schlossberg***182 *Chlamydia pneumoniae*** 2323*Margaret R. Hammerschlag, Stephan A. Kohlhoff y Charlotte A. Gaydos***D ENFERMEDADES POR MICOPLASMAS****183 *Mycoplasma pneumoniae* y neumonía atípica** 2332*Robert S. Holzman, Michael S. Simberkoff y Howard L. Leaf***184 Micoplasmas genitales: *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* y género *Ureaplasma*** 2340*David H. Martin***E RICKETTSIOSIS, EHRLICHIOSIS Y ANAPLASMOSIS****185 Introducción a las rickettsiosis, las ehrlichiosis y las anaplasmosis** 2344*Didier Raoult***186 *Rickettsia rickettsii* y otras rickettsias del grupo de las fiebres maculosas (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y otras fiebres maculosas)** 2349*Lucas S. Blanton y David H. Walker***187 *Rickettsia akari* (rickettsiosis pustulosa o viruela rickettsiósica)** 2358*Pierre-Edouard Fournier y Didier Raoult***188 *Coxiella burnetii* (fiebre Q)** 2360*Joshua D. Hartzell, Thomas J. Marrie y Didier Raoult*

- 189** *Rickettsia prowazekii* (tifus epidémico o transmitido por piojos) 2368
Lucas S. Blanton y David H. Walker
- 190** *Rickettsia typhi* (tifus murino) 2372
Lucas S. Blanton, J. Stephen Dumler y David H. Walker
- 191** *Orientia tsutsugamushi* (tifus de los matorrales) 2377
Daniel H. Paris
- 192** *Ehrlichia chaffeensis* (ehrlichiosis monocitotrópica humana), *Anaplasma phagocytophilum* (anaplasmosis granulocitotrópica humana) y otros miembros de la familia Anaplasmataceae 2382
J. Stephen Dumler y David H. Walker

F ENFERMEDADES BACTERIANAS

- 193** Introducción a las bacterias y a las enfermedades bacterianas 2390
Jennifer A. Philips y Martin J. Blaser

i. Cocos grampositivos

- 194** *Staphylococcus aureus* (incluido el síndrome del shock tóxico) 2393
Yok-Ai Que y Philippe Moreillon
- 195** *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos coagulasa-negativos 2432
Mark E. Rupp y Paul D. Fey
- 196** Clasificación de los estreptococos 2444
John P. Dekker y Kathryn L. Ruoff
- 197** *Streptococcus pyogenes* 2446
Amy E. Bryant y Dennis L. Stevens
- 198** Secuelas postestreptocócicas no supurativas: fiebre reumática y glomerulonefritis 2462
Stanford T. Shulman y Preeti Jaggi
- 199** *Streptococcus pneumoniae* 2473
Edward N. Janoff y Daniel M. Musher
- 200** Género *Enterococcus*, grupo *Streptococcus gallolyticus* y género *Leuconostoc* 2492
William R. Miller, Cesar A. Arias y Barbara E. Murray
- 201** *Streptococcus agalactiae* (estreptococos del grupo B) 2505
Morven S. Edwards y Carol J. Baker
- 202** Estreptococos viridans, estreptococos nutricionalmente variables y estreptococos de los grupos C y G 2513
Cheston B. Cunha
- 203** Grupo *Streptococcus anginosus* 2521
Cathy A. Petti y Charles W. Stratton IV

ii. Bacilos grampositivos

- 204** *Corynebacterium diphtheriae* (difteria) 2526
Paul G. Saleeb
- 205** Otras bacterias corineformes, *Arcanobacterium haemolyticum* y rodococos 2532
Rose Kim y Annette C. Reboli

- 206** *Listeria monocytogenes* 2543
Jennie E. Johnson y Eleftherios Mylonakis
- 207** *Bacillus anthracis* (carbunco) 2550
Gregory J. Martin y Arthur M. Friedlander
- 208** Otras especies de *Bacillus* distintas de *Bacillus anthracis* y géneros relacionados 2570
Thomas Fekete
- 209** *Erysipelothrix rhusiopathiae* 2575
Annette C. Reboli
- 210** Enfermedad de Whipple 2578
Thomas Marth y Thomas Schneider

iii. Cocos gramnegativos

- 211** *Neisseria meningitidis* 2585
David S. Stephens
- 212** *Neisseria gonorrhoeae* (gonorrea) 2608
Jeanne M. Mrazo y Michael A. Apicella
- 213** *Moraxella catarrhalis*, *Kingella* y otros cocos gramnegativos 2628
Timothy F. Murphy

iv. Bacilos gramnegativos

- 214** *Vibrio cholerae* 2636
Matthew K. Waldor y Edward T. Ryan
- 215** Otros vibrios patogénicos 2645
Marguerite A. Neill
- 216** *Campylobacter jejuni* y especies relacionadas 2650
Ban Mishu Allos, Martin J. Blaser, Nicole M. Iovine y Beth D. Kirkpatrick
- 217** *Helicobacter pylori* y otras especies gástricas de *Helicobacter* 2660
Timothy L. Cover y Martin J. Blaser
- 218** Enterobacteriaceae 2669
George E. Nelson y Matthew H. Greene
- 219** *Pseudomonas aeruginosa* y otras especies de *Pseudomonas* 2686
Rafael Araoz y Erika D'Agata
- 220** *Stenotrophomonas maltophilia* y complejo de *Burkholderia cepacia* 2700
David Greenberg
- 221** *Burkholderia pseudomallei* y *Burkholderia mallei*: melioidosis y muermo 2706
Bart J. Currie
- 222** Género *Acinetobacter* 2718
Sarah Hochman y Michael Phillips
- 223** Género *Salmonella* 2725
David A. Pegues y Samuel I. Miller
- 224** Disentería bacilar: *Shigella* y *Escherichia coli* enteroinvasiva 2737
Herbert L. DuPont y Pablo C. Okhuysen

- 225 Especies de *Haemophilus*, incluidos *H. influenzae* y *H. ducreyi* (chancroide)** 2743
Timothy F. Murphy
- 226 Brucelosis (especies de *Brucella*)** 2753
Hanefi C. Gul y Hakan Erdem
- 227 *Francisella tularensis* (tularemia)** 2759
Paul G. Auwaerter y Robert L. Penn
- 228 Especies de *Pasteurella*** 2774
Augusto Dulanto Chiang y John J. Zurlo
- 229A Peste (*Yersinia pestis*)** 2779
Paul S. Mead
- 229B *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*** 2788
Richard R. Watkins
- 230 *Bordetella pertussis*** 2793
Valerie Waters y Scott A. Halperin
- 231 Fiebre por mordedura de rata: *Streptobacillus moniliformis* y *Spirillum minus*** 2803
Vijayashree Mekala y Ronald G. Washburn
- 232 Enfermedad de los legionarios y fiebre de Pontiac** 2807
Paul H. Edelstein y Craig R. Roy
- 233 *Capnocytophaga*** 2818
J. Michael Janda y Richard B. Clark
- 234 *Bartonella*, incluida la enfermedad por arañazo de gato** 2824
Stacey R. Rose y Jane E. Koehler
- 235 *Klebsiella granulomatis* (donovanosis, granuloma inguinal)** 2844
Bradley P. Stoner y Hilary E.L. Reno
- 236 Otros bacilos gramnegativos y gramvariables** 2847
James P. Steinberg, Joseph D. Lutgring y Eileen M. Burd
- v. Espiroquetas**
- 237 Sífilis (*Treponema pallidum*)** 2865
Justin D. Radolf, Edmund C. Tramont y Juan C. Salazar
- 238 Treponematosis endémicas** 2893
Sana S. Ahmed y Dean L. Winslow
- 239 Género *Leptospira* (leptospirosis)** 2898
David A. Haake y Paul N. Levett
- 240 Fiebre recurrente causada por especies de *Borrelia*** 2906
James M. Horton
- 241 Enfermedad de Lyme (borreliosis de Lyme) por *Borrelia burgdorferi*** 2911
Allen C. Steere
- vi. Bacterias anaerobias**
- 242 Infecciones por anaerobios: conceptos generales** 2923
Ronit Cohen-Poradosu y Dennis L. Kasper
- 243 Infección por *Clostridioides difficile* (antes *Clostridium difficile*)** 2933
Dale N. Gerding, Vincent Bensan Young y Curtis J. Donskey
- 244 Tétanos (*Clostridium tetani*)** 2948
Torrei Boland Birch y Thomas P. Bleck
- 245 Botulismo (*Clostridium botulinum*)** 2954
Torrey Boland Birch y Thomas P. Bleck
- 246 Enfermedades causadas por *Clostridium*** 2960
Andrew B. Onderdonk y Wendy S. Garrett
- 247 Géneros *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium* (y otros bacilos anaerobios gramnegativos destacados desde el punto de vista médico)** 2969
Wendy S. Garrett y Andrew B. Onderdonk
- 248 Cocos anaerobios y bacilos anaerobios grampositivos no formadores de esporas** 2977
Eija Könönen
- vii. Enfermedades por micobacterias**
- 249 *Mycobacterium tuberculosis*** 2985
Daniel W. Fitzgerald, Timothy R. Sterling y David W. Haas
- 250 Lepra (*Mycobacterium leprae*)** 3022
Kathryn Dupnik
- 251 Complejo *Mycobacterium avium*** 3035
Luke C. Strnad y Kevin L. Winthrop
- 252 Infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas diferentes al complejo *Mycobacterium avium*** 3049
Barbara A. Brown-Elliott y Richard J. Wallace, Jr.
- viii. Enfermedades producidas por bacterias superiores**
- 253 Especies de *Nocardia*** 3059
Sharon C-A. Chen, Matthew R. Watts, Susan Maddocks y Tania C. Sorrell
- 254 Microorganismos causantes de actinomicosis** 3071
Thomas A. Russo
- G MICOSIS**
- 255 Introducción a las micosis** 3082
John E. Bennett
- 256 Género *Candida*** 3087
Micheil S. Lionakis y John E. Edwards, Jr
- 257 Género *Aspergillus*** 3103
George R. Thompson III y Thomas F. Patterson
- 258 Microorganismos causantes de mucormicosis y entomoforamiasis** 3117
Dimitrios P. Kontoyiannis y Russell E. Lewis
- 259 *Sporothrix schenckii*** 3131
John H. Rex y Pablo C. Okhuysen
- 260 Microorganismos causantes de cromoblastomicosis** 3137
Duane R. Hospenthal

- 261 Microorganismos causantes de micetomas** 3141
Duane R. Hospenthal
- 262 Criptococosis (*Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*)** 3146
John R. Perfect
- 263 *Histoplasma capsulatum* (histoplasmosis)** 3162
George S. Deepe, Jr.
- 264 Blastomicosis** 3177
Gregory M. Gauthier y Bruce S. Klein
- 265 Coccidioidomicosis (género *Coccidioides*)** 3190
John N. Galgiani
- 266 Dermatofitosis (tiñas) y otras micosis superficiales** 3201
Roderick J. Hay
- 267 Paracoccidioidomicosis** 3211
Ángela Restrepo-Moreno, Ángela María Tobón-Orozco y Ángel González-Marín
- 268 Hongos poco frecuentes y especies relacionadas** 3222
Duane R. Hospenthal
- 269 Género *Pneumocystis*** 3238
Robert F. Miller, Peter D. Walzer y A. George Smulian
- 270 Microsporidiosis** 3255
Louis M. Weiss

H ENFERMEDADES CAUSADAS POR PROTOZOOS

- 271 Introducción a las enfermedades causadas por protozoos** 3270
Poonum S. Korpe, Jonathan I. Ravdin y William A. Petri, Jr.
- 272 Género *Entamoeba*, incluida la colitis amebiana y el absceso hepático** 3273
William A. Petri, Jr., Rashidul Haque y Shannon N. Moonah
- 273 Amebas de vida libre** 3287
Anita A. Koshy, Brian G. Blackburn y Upinder Singh
- 274 Género *Plasmodium* (paludismo)** 3299
Rick M. Fairhurst y Thomas E. Wellem
- 275 Género *Leishmania*: leishmaniasis visceral (*kala-azar*), cutánea y mucosa** 3321
Naomi E. Aronson, Nathaniel K. Copeland y Alan J. Magill
- 276 Género *Trypanosoma* (tripanosomiasis americana, enfermedad de Chagas): biología de los tripanosomas** 3340
Louis V. Kirchhoff
- 277 Patógenos de la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño)** 3349
Louis V. Kirchhoff
- 278 *Toxoplasma gondii*** 3355
José G. Montoya, John C. Boothroyd y Joseph A. Kovacs
- 279 *Giardia lamblia*** 3388
Theodore E. Nash y Luther A. Bartelt
- 280 *Trichomonas vaginalis*** 3396
Jane R. Schwebke y Laura Hinkle Bachmann

- 281 Género *Babesia*** 3400
Edouard G. Vannier y Jeffrey A. Gelfand
- 282 Criptosporidiosis (género *Cryptosporidium*)** 3410
A. Clinton White, Jr.
- 283 *Cyclospora cayentanensis*, *Cystoisospora belli*, especies de *Sarcocystis*, *Balantidium coli* y especies de *Blastocystis*** 3421
Kathryn N. Suh, Isaac I. Bogoch y Jay S. Keystone

I ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR ALGAS TÓXICAS

- 284 Enfermedades humanas asociadas a la proliferación de algas nocivas** 3429
J. Glenn Morris, Jr.

J ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR HELMINTOS

- 285 Introducción a las infestaciones por helmintos** 3433
James H. Maguire
- 286 Nematodos intestinales (gusanos cilíndricos)** 3436
Rojelio Mejía, Jill Weatherhead y Peter J. Hotez
- 287 Nematodos tisulares (triquinelosis, dracunculosis, filariasis, loasis y oncocercosis)** 3443
James W. Kazura
- 288 Trematodos (esquistosomas y otras especies hepáticas, intestinales y pulmonares)** 3451
James H. Maguire
- 289 Cestodos (tenias)** 3463
Jessica K. Fairley y Charles H. King
- 290 Larva migratoria visceral y otras infestaciones infrecuentes por helmintos** 3473
Theodore E. Nash

K ENFERMEDADES ECTOPARASITARIAS

- 291 Introducción a las enfermedades ectoparasitarias** 3479
James H. Diaz
- 292 Piojos (pediculosis)** 3482
James H. Diaz
- 293 Sarna** 3487
James H. Diaz
- 294 Miasis y tungiasis** 3492
James H. Diaz
- 295 Ácaros, incluidos los trombicúlidos** 3497
James H. Diaz
- 296 Garrapatas, incluidas las parálisis por garrapatas** 3505
James H. Diaz

L ENFERMEDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA

- 297 Enfermedad de Kawasaki** 3527
Jane C. Burns

IV Problemas especiales

A INFECCIONES NOSOCOMIALES

- 298** Prevención y control de las infecciones en el ámbito sanitario 3533
Tara N. Palmore
- 299** Desinfección, esterilización y control de los residuos hospitalarios 3543
William A. Rutala y David J. Weber
- 300** Infecciones causadas por dispositivos intravasculares percutáneos 3560
Susan E. Beekmann y David K. Henderson
- 301** Neumonía nosocomial 3576
Michael Klompas
- 302** Infecciones urinarias nosocomiales 3585
Barbara W. Trautner y Thomas M. Hooton
- 303** Hepatitis nosocomial 3599
Mini Kamboj y Kent A. Sepkowitz
- 304** Infecciones transmitidas por transfusiones y trasplantes 3606
Sridhar V. Basavaraju y Matthew J. Kuehnert

B INFECCIONES EN HUÉSPEDES ESPECIALES

- 305** Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos: principios generales 3617
Nicole M.A. Blijlevens y Walter J.F.M. van der Velden
- 306** Profilaxis y tratamiento empírico de las infecciones en los pacientes con cáncer 3628
Elio Castagnola, Claudio Viscoli y Małgorzata Mikulska
- 307** Infecciones en los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas 3654
Jo-Anne H. Young y Celalettin Ustun
- 308** Infecciones en los receptores de trasplantes de órganos sólidos 3672
Nina Singh, Ghady Haidar y Ajit P. Limaye

- 309** Infecciones en los pacientes con lesiones medulares 3698
Rabih O. Darouiche
- 310** Infecciones en personas de edad avanzada 3704
Kevin P. High
- 311** Infecciones en pacientes asplénicos 3713
Janet R. Gilsdorf y Suzanne Dawid
- 312** Infecciones en usuarios de drogas por vía parenteral 3723
Donald P. Levine y Patricia D. Brown
- 313** Infecciones de las heridas quirúrgicas y profilaxis antimicrobiana 3743
Thomas R. Talbot

C INFECCIONES RELACIONADAS CON TRAUMATISMOS Y CIRUGÍA

- 314** Quemaduras 3757
Dana M. Blyth y Clinton K. Murray
- 315** Mordeduras 3765
Ellie J.C. Goldstein y Fredrick M. Abrahamian

D INMUNIZACIÓN

- 316** Inmunización 3771
Andrew T. Kroger, Larry K. Pickering, Alison Mawle, Alan R. Hinman y Walter A. Orenstein

E ZONOSIS

- 317** Zoonosis 3813
W. Ian Lipkin

F PROTECCIÓN DEL VIAJERO

- 318** Protección del viajero 3818
David O. Freedman
- 319** Infecciones al regreso de viajes 3828
Andrea K. Boggild y David O. Freedman

Índice alfabético I-1

Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana en las bacterias

Steven M. Opal y Aurora Pop-Vicas

GENÉTICA MOLECULAR DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Para que tenga lugar la evolución microbiana es esencial la variabilidad genética. El vigor de un microorganismo depende de su capacidad para adaptarse a las condiciones cambiantes del medio ambiente¹. Los antimicrobianos ejercen presiones selectivas potentes sobre las poblaciones bacterianas, favoreciendo a los microorganismos que pueden resistirlas^{1,2}. La variabilidad genética acontece por diversos mecanismos. Las mutaciones puntuales pueden producirse en un par de bases (pb) de nucleótidos y se denominan *cambio microevolutivo*. Estas mutaciones pueden alterar la especificidad del sustrato enzimático o el lugar de unión diana de un antimicrobiano, interfiriendo con su actividad. Las mutaciones puntuales en lugares decisivos de los «viejos» genes de las β-lactamasas (es decir, los genes para Temonera-1 [TEM-1], variante sulfhidrilo-1 [SHV-1]) son responsables principalmente de la notable variedad de las β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) reconocidas recientemente^{3,4}.

Un segundo nivel de variabilidad genómica en las bacterias se conoce como *cambio macroevolutivo* y da lugar a reordenamientos a gran escala de múltiples secuencias de nucleótidos como acontecimiento individual. Dichos reordenamientos pueden incluir inversiones, duplicaciones, inserciones, deleciones o transposiciones de segmentos de ADN desde un lugar de un cromosoma o plásmido bacteriano hasta otra localización en el genoma. Estas alteraciones a gran escala del genoma bacteriano con frecuencia son generadas por elementos genéticos especializados, como *integrones*, *transposones* o *secuencias de inserción*, que tienen la capacidad de moverse e insertarse independientemente por todo el genoma bacteriano⁵.

Un tercer nivel de variabilidad genética en las bacterias se crea por la adquisición de segmentos largos de ADN extraño transportado por plásmidos de resistencia (R), bacteriófagos, secuencias de ADN desnudo o elementos genéticos transmisibles especializados, que se denominan *elementos de integración y conjugación* (EIC) de otras bacterias⁶. Estos acontecimientos se denominan transferencia lateral u horizontal de genes y ahora se sabe que son frecuentes, sobre todo en las bacterias con competencia natural (p. ej., neumococos y gonococos) que pueden captar el ADN exógeno del entorno. La transferencia a gran escala de genes de resistencia para diferentes clases de antibióticos como un solo acontecimiento también sucede en las bacterias entericas de la microbiota intestinal mediante la transferencia conjugada de plásmidos R grandes. La adquisición a gran escala de muchos genes de resistencia a antibióticos al mismo tiempo se denomina «evolución mediante saltos cualitativos»⁷ y supone una ventaja importante para las bacterias que residen en pacientes tratados con varias tandas de diferentes clases de antibióticos.

La herencia de ADN extraño contribuye aún más a la variabilidad genética bacteriana y a su capacidad para responder a las presiones de selección impuestas por los antimicrobianos⁸. Estos mecanismos dotan a las bacterias de una capacidad en apariencia ilimitada para desarrollar resistencia a cualquier antimicrobiano (fig. 18.1). Los ejemplos de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa mediada por plásmidos⁶, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (SARV) y a daptomicina^{7,8}, plásmidos de *Escherichia coli* resistentes a varios fármacos actualmente con genes de resistencia a polimixina/colistina⁹ y la resistencia transferible a las quinolonas en las enterobacterias¹⁰ atestiguan la capacidad de los microorganismos para adaptarse a las presiones medioambientales, como la exposición a antibióticos. Una vez el gen de resistencia antimicrobiana evoluciona puede propagarse entre bacterias por transformación, transducción, conjugación o transposición. Los clones favorecidos de las bacterias pueden proliferar en la microbiota de pacientes tratados con antibióticos¹¹.

Se tienen pruebas de que los genes de resistencia antimicrobiana ya existían antes de la introducción de los antimicrobianos en el tratamiento de las infecciones humanas y se han encontrado en genomas bacterianos preservados en muestras congeladas del Ártico, que no han sido tocadas por la mano humana durante más de 30.000 años¹¹. Los antibióticos a menudo se sintetizan por las

bacterias productoras de antibióticos cuando están a punto de entrar en una fase tardía de crecimiento estático y van a quedar durmientes o a esporular. Las bacterias productoras de antibiótico son resistentes a los antibióticos que ellas mismas producen. Por tanto, los antibióticos que se liberan hacia el microambiente por parte de las bacterias durmientes son evitados como posibles tóxicos por los competidores, aunque sirven como fuente de carbono (alimento) de fácil acceso para la siguiente generación de la cepa bacteriana productora de antibiótico cuando se reinicia la fase de crecimiento. Hoy día, los niveles ambientales de múltiples clases de antimicrobianos son tan frecuentes en muestras del suelo y agua que múltiples géneros bacterianos poseen cepas que subsisten por completo tan solo con antibióticos como fuente exclusiva de carbono¹². Estas bacterias expresan niveles muy altos de resistencia a una amplia variedad de clases de antibióticos. Los medios acuáticos son especialmente ricos en poblaciones bacterianas que poseen múltiples genes de resistencia antimicrobiana¹². Es probable que estas cepas bacterianas ambientales proporcionen a los patógenos potenciales para el ser humano nuevos genes de resistencia antimicrobiana^{12,13}. Las presiones de selección ejercidas sobre las poblaciones microbianas por los antibióticos favorecen la expansión de cepas que tienen la capacidad de resistir los efectos inhibitorios de los antibióticos.

Estas poblaciones resistentes proliferan y diseminan los genes de resistencia antimicrobiana verticalmente a las generaciones ulteriores y horizontalmente a las cepas sensibles de bacterias relacionadas, incluso de especies o géneros diferentes¹⁴. Aunque algunos genes de resistencia antimicrobiana ejercen una carga metabólica sobre las bacterias, muchos microorganismos poseen estrategias evolucionadas que limitan este coste mediante la represión de la expresión de genes cuando no se necesitan o mediante una variación de fase. Estas adaptaciones permiten que, en ausencia de presión de selección antimicrobiana, como reserva, se mantenga una resistencia antimicrobiana favorable pero en ocasiones «de alto coste», aunque expresada con la reexposición a los antimicrobianos¹⁵.

La exposición continuada a ADN extraño es tan habitual dentro de las comunidades microbianas que muchas bacterias han desarrollado sistemas para defender su genoma del ADN exógeno, de los fagos y de la inserción de plásmidos. Esto se consigue al menos mediante dos mecanismos: 1) enzimas modificadoras de ADN específicas de cada especie o de cada cepa (p. ej., metilación de algunas secuencias seleccionadas del ADN del huésped en patrones específicos) y enzimas de restricción que vigilan el ADN celular del huésped y degradan el ADN extraño que no contiene las secuencias de modificación del ADN adecuadas, y 2) un tipo de sistema defensivo adaptativo frente al ADN extraño denominado CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agregadas intercaladas de forma regular)¹⁶. Se detectan CRISPR casi en un 50% de todos los genomas bacterianos, y este elemento genético protege a los genomas del ataque por ADN extraño durante la transformación, la invasión por fagos o la inserción de plásmidos. Este mismo sistema de caspasa 9 asociada a las CRISPR en las bacterias se ha convertido en una herramienta genética indispensable para la inserción y la edición de los genes por parte de los biólogos moleculares que realizan estudios genéticos en animales y en seres humanos¹⁷.

El mecanismo de protección en la bacteria está mediado por la inserción de secuencias pequeñas del ADN invasor movilizado entre las repeticiones palindrómicas dentro del CRISPR. Tras la reexposición a secuencias de ADN parecidas procedentes de fagos o bacterias invasoras, la secuencia presente en el seno del CRISPR se transcribe a un ARN pequeño (denominado crARN), que se asocia a las nucleasas asociadas al CRISPR y evita la integración del ADN extraño contra el que se dirigen.

El mantenimiento de la identidad del genoma del huésped, al tiempo que se permite una variabilidad limitada mediante los cambios micro y macroevolutivos, permite también a los patógenos conseguir un equilibrio entre la estabilidad y la plasticidad genómica en microambientes sometidos a cambios rápidos. Evidencias recientes obtenidas en los enterococos indican que la dele-

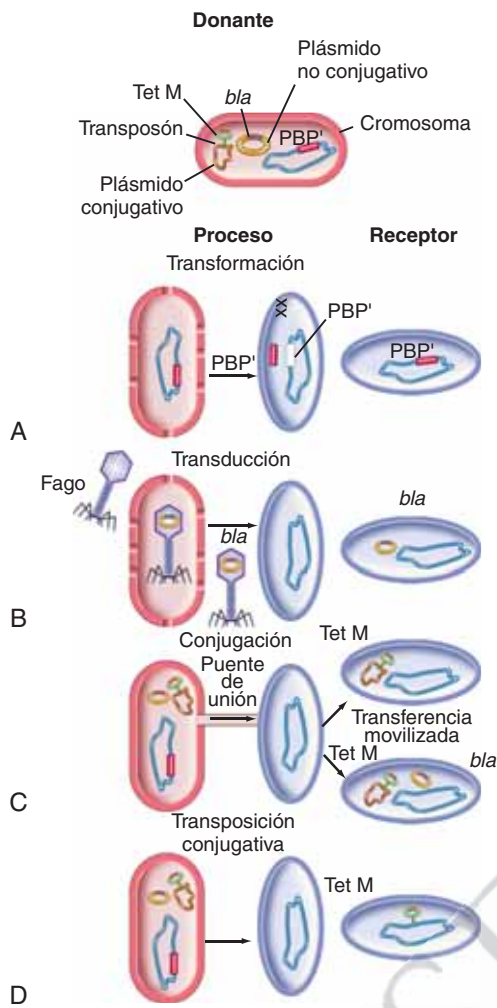


FIG. 18.1 Ejemplos de fenómenos de recombinación y diseminación molecular de los genes de resistencia antimicrobiana. El microorganismo donante representado posee tres genes de resistencia antimicrobiana: el primero en el cromosoma denominado *PBP'*, una proteína de unión a penicilina de baja afinidad; el segundo (un gen de la β -lactamasa denominado *bla*) en un plásmido pequeño no conjugable, y el tercero (*Tet M*, un determinante de resistencia a tetraciclina) en un transposón que se encuentra en un plásmido autoconjugable de gran tamaño. (A) El intercambio genético puede producirse mediante transformación (el ADN expuesto se transfiere de una bacteria que muere a un receptor competente). Esto suele producir una transferencia de los genes homólogos localizados en el cromosoma por enzimas de recombinación (*RecA*). (B) La transducción puede también transferir genes de resistencia antimicrobiana (por lo general a partir de plásmidos pequeños) mediante un empaquetamiento impreciso de los ácidos nucleicos por bacteriófagos transductores. (C) La conjugación es un método eficiente de transferencia genética que requiere el contacto físico entre el donante y el receptor. Los plásmidos autotransferibles interponen un contacto directo mediante la formación de un puente de unión entre las células. Los plásmidos más pequeños no conjugables pueden movilizarse en este proceso de unión y ser transportados al receptor. (D) Los transposones son secuencias de ADN específico que poseen sus propias enzimas de recombinación (transposasas), lo que permite la transposición («salto») de un lugar a otro, con independencia de las enzimas de recombinación del huésped (independiente de *RecA*). Se pueden transponer a secuencias no homólogas de ADN y diseminar los genes de resistencia antimicrobiana a múltiples plásmidos o localizaciones genómicas del huésped. Algunos transposones poseen la capacidad para moverse directamente de un donante a un receptor, al margen de otros fenómenos de transferencia de genes (transposones conjugables o elementos de conjugación e integración).

ción de los elementos de CRISPR se relaciona de forma inversa con la aparición de resistencia a múltiples antibióticos. Las cepas con deficiencia de CRISPR han sido seleccionadas y están especialmente bien adaptadas en las infecciones vinculadas al ámbito sanitario. Estas cepas tienen unos genomas significativamente más grandes por la inserción de grandes secuencias de ADN, que incluyen genes que median en la resistencia a múltiples antibióticos¹⁸.

Plásmidos

Antes de la introducción de los antibióticos, los elementos extracromosómicos ya estaban presentes en las bacterias^{11,14}. La introducción de los antibióticos en la medicina clínica en el siglo XX creó presiones de selección que favorecieron la propagación de los genes de resistencia a través de los elementos genéticos móviles^{2,3,13}. Los plásmidos están especialmente bien adaptados para servir como elementos de intercambio genético y propagación de los genes de resistencia^{1,3}. Son elementos genéticos que se replican de forma autónoma y están formados por moléculas circulares de ADN bicatenario, cerradas de modo covalente, y cuya longitud varía desde menos de 10 pares de kilobases (kb) hasta más de 400 kb. Son extremadamente frecuentes en las bacterias¹⁴. A pesar de que en una célula bacteriana individual pueden encontrarse múltiples copias de un plásmido específico o numerosos plásmidos diferentes (o ambos), en la misma célula no pueden coexistir plásmidos directamente relacionados. Esta observación ha dado lugar a un sistema de clasificación de los plásmidos basado en los grupos de incompatibilidad (*Inc*)¹⁴.

Además de la resistencia antimicrobiana, los plásmidos pueden determinar una amplia variedad de funciones, incluida la virulencia y la capacidad metabólica. Todos los plásmidos poseen un sitio de replicación de la ADN polimerasa para unirse y replicar el ADN plásmido. También deben conservar una serie de genes que facilitan su mantenimiento estable en la bacteria huésped. La transferencia de ADN plásmido entre especies bacterianas es un proceso complejo, y los genes que han de transferirse (genes *tra*) hacen que los plásmidos conjugativos sean más largos que los no conjugativos. Algunos plásmidos pequeños pueden ser capaces de transferirse a otras bacterias utilizando el mecanismo de conjugación proporcionado por los plásmidos conjugativos correspondientes o incluso los transposones conjugativos. Numerosas funciones codificadas por los plásmidos permiten que las cepas bacterianas persistan en el ambiente resistiendo a los agentes nocivos, como los metales pesados. El mercurio liberado de las obturaciones dentales puede aumentar el número de bacterias resistentes a los antimicrobianos en la cavidad oral¹⁹. Los antisépticos como el hexaclorofeno y los derivados del amonio cuaternario se usan como bacteriostáticos tópicos, y la resistencia mediada por plásmidos a estas sustancias ha aumentado sustancialmente². Modelos matemáticos y experimentos de transferencia genética a largo plazo en entornos complejos de varias especies, como el microbioma intestinal, han confirmado que los plásmidos R desempeñan otro papel crucial en la retención de genes de resistencia una vez que se ha suspendido la terapia antibiótica²⁰. La tasa de transferencia horizontal de plásmido R mediante conjugación es sorprendentemente alta, lo que permite a los plásmidos transferirse e «infectar» continuamente a un porcentaje suficiente de bacterias del huésped sensibles a antibióticos para mantener genes de resistencia dentro de los genomas bacterianos una vez que se han suspendido los antibióticos. Esto explica el problema de la prolongación de los genes de resistencia en los pacientes, incluso después de que hayan funcionado bien los programas de gestión de antibióticos para restringir una utilización innecesaria de estos fármacos²⁰. Este capítulo se centra sobre todo en los aspectos moleculares de la resistencia antibiótica. Los lectores interesados en las recomendaciones prácticas para limitar la propagación de genes de resistencia a antibióticos en contextos clínicos pueden consultar los capítulos 14, 51 y 298.

Elementos genéticos transponibles

Los transposones pueden translocarse como una unidad desde un área del cromosoma bacteriano a otra o entre el cromosoma y el plásmido o el ADN del bacteriófago. Los elementos genéticos transponibles poseen un sistema especializado de recombinación que es independiente del sistema de recombinación generalizado que clásicamente permite la recombinación de secuencias de ADN en gran parte homólogas a través de acontecimientos de entrecruzamiento (el sistema *recA* de las bacterias). El sistema de recombinación *recA*-independiente («transposasa») de los elementos transponibles suele acontecer de manera aleatoria entre secuencias no homólogas de ADN y da lugar a modificaciones de extensas secuencias de ADN como acontecimiento único (fig. 18.2)^{2,5}.

Hay dos tipos de elementos genéticos transponibles, *transposones* y *secuencias de inserción*, que poseen características similares. Los cromosomas bacterianos están llenos de elementos transponibles^{2,5}. Es probable que estas secuencias móviles desempeñen un papel importante fisiológico en la variación y evolución genética de los procariontes. Los transposones difieren de las secuencias de inserción porque codifican genes funcionales que median

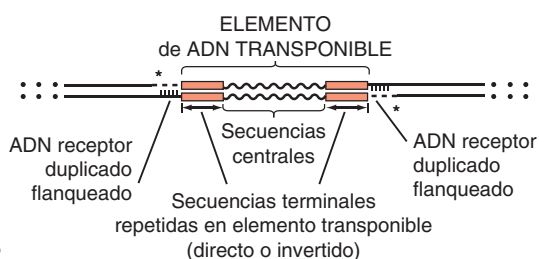
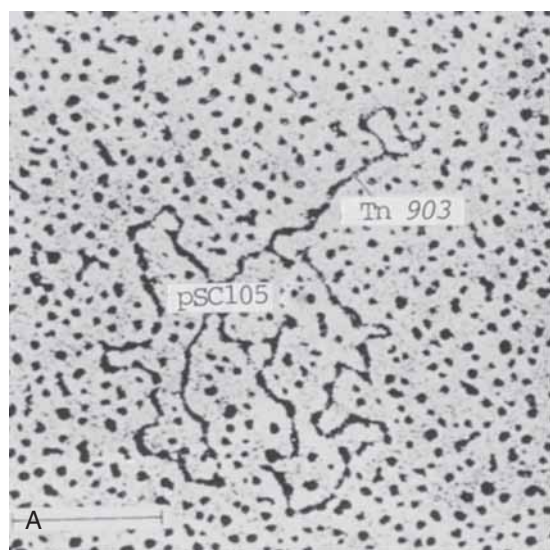


FIG. 18.2 (A) Aspecto característico de un transposón en el microscopio electrónico, que muestra la configuración en tallo-bucle. El transposón de resistencia a la kanamicina Tn903 se inserta en un plásmido pequeño (pSC105). Tras la desnaturalización, el molde intracatenario de las secuencias extremas complementarias inversamente repetidas de 1.000 pb del transposón forma la estructura del tallo. El gen de resistencia a la kanamicina y los genes necesarios para la transposición se localizan en la estructura del bucle central. (B) Estructura de un elemento transponible insertado en una secuencia del ADN receptor. El transposón (rectángulos y líneas onduladas) consta de una secuencia central que contiene el gen o los genes marcadores del fenotipo (gen de resistencia antimicrobiana) y los genes «transposasa». Las secuencias extremas repetidas del transposón flanquean las secuencias centrales a ambos lados. La inserción del transposón da lugar a una hebra, cortes escalonados en el ADN receptor (asteriscos). La posterior síntesis y ligamiento de ADN para llenar los huecos tiene como consecuencia la duplicación de una secuencia corta del ADN receptor en cualquier extremo del transposón.

una característica fenotípica reconocible, como un marcador de resistencia antimicrobiana. Cualquiera de los elementos puede translocarse como una unidad independiente. Ambos elementos están flanqueados a cada extremo por secuencias cortas idénticas de ADN en orden inverso (*terminales inversamente repetidos*). Estos terminales de ADN inversamente repetidos son esenciales para el proceso de transposición. Los transposones (Tn) y las secuencias de inserción (SI) son incapaces de autorreplicarse de forma autónoma y deben estar presentes en un replicón, como el cromosoma, un bacteriófago o un plásmido para replicarse y mantenerse en una población bacteriana. Algunos transposones tienen la capacidad de moverse de una bacteria a otra sin permanecer fijos en un plásmido o bacteriófago. Se hace referencia a estos elementos como transposones *conjugativos* o elementos *integrativos* y *conjugativos* (EIC). El elemento transponible ubicuo Tn916 y sus derivados son ejemplos de transposones conjugativos y se han detectado principalmente en microorganismos aeróbicos y anaeróbicos grampositivos, aunque también pueden existir en bacterias gramnegativas^{2,21}.

La transposición suele dar lugar a la replicación localizada del elemento transponible a partir de la secuencia de ADN del donante original y la inserción de una copia del elemento transponible en la secuencia receptora de ADN (transposición replicativa)^{1,2}. Similar a la mutación puntual, la transposición es un proceso continuado en las poblaciones bacterianas. Un ejemplo de este fenómeno es la propagación del transposón de resistencia a tetraciclinas entre *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*^{22,23}.

Una variante importante de la transposición es la transposición «de un solo extremo», en la cual solo un extremo del transposón es responsable de la replicación asimétrica. Este tipo de elemento es muy eficiente para movilizar los genes de resistencia adyacentes a su lugar de inserción. Estos elementos juegan un papel prominente, junto con los EIC y los integrones, en la evolución de regiones amplias del cromosoma en las que se acumulan múltiples genes de resistencia en un grupo de *cassettes* de genes de resistencia, que se conocen como islotes genómicos de resistencia². Algunos de estos islotes son enormes en lo que respecta a su tamaño y funcionalidad. Por ejemplo, el islote genómico AbaR1 de *Acinetobacter baumannii* mide 86 kb de longitud y contiene 46 genes de resistencia antimicrobiana distintos frente a una amplia gama de antimicrobianos, antisépticos y metales pesados²⁴. Cuando se forman islotes de resistencia genómica, con frecuencia persisten y adquieren nuevos genes con el tiempo. Estos islotes sirven como lugares cómodos para la inserción de nuevo ADN sin riesgo de inserción en un gen metabólico o estructural clave dentro del genoma bacteriano.

El «coste para la aptitud» de adquirir nuevos genes de resistencia se reduce al mínimo mediante el depósito de los genes en estos islotes de resistencia genómica². Sin embargo, persiste el coste metabólico de conservar todos estos genes de resistencia antibiótica accesorios por las bacterias huésped. Esta sobrecarga metabólica solo merece la pena cuando existe una exposición ambiental repetida a antibióticos, como sucede en hospitales y en unidades especiales, como la unidad de cuidados intensivos (UCI), en las que las presiones de selección mediante antibioterapia favorecen a los gérmenes multirresistentes. Los plásmidos R que contienen genes de resistencia a antibióticos pueden liberarse desde las bacterias en fase de replicación durante periodos prolongados en ambientes libres de antibióticos, a pesar de la persistencia de los mecanismos empleados por muchos tipos de plásmidos R³⁰.

Los transposones contribuyen a la evolución de los plásmidos R que contienen múltiples determinantes de resistencia antimicrobiana²¹. En algunos hospitales europeos, la transposición de genes de resistencia en los integrones para separar los plásmidos de los diferentes géneros bacterianos de los bacilos gramnegativos facilitó la diseminación de resistencia a carbenem a partir de metalo-β-lactamasas (MLB) entre enterobacterias²⁵. En los enterococos, la resistencia de alto nivel a vancomicina (*vanA*) está mediada por un transposón combinado que codifica diversos genes necesarios para la expresión de resistencia a este antimicrobiano²⁶. Los transposones individuales también pueden codificar múltiples determinantes de resistencia antimicrobiana en sus terminales inversamente repetidos².

Aunque la transferencia génica lateral suele ser más frecuente entre cepas bacterianas íntimamente relacionadas, el intercambio genético de genes de resistencia antimicrobiana sucede entre bacterias de especies e incluso de géneros muy diferentes²⁷. Genes idénticos de resistencia a aminoglucósidos están presentes en estreptococos y en *Campylobacter*²⁸ y, en apariencia, los enterococos han adquirido resistencia a aminoglucósidos²⁹ y β-lactámicos³⁰ a partir de los estafilococos. Debido a las presiones muy variables de selección ambiental creadas por los antimicrobianos y la plasticidad de los genomas bacterianos, parece inevitable la evolución continuada de especies multirresistentes^{31,32}.

Elementos de integración del ADN

Con frecuencia, los genes estructurales que median la resistencia antimicrobiana están directamente relacionados y pueden existir en tándem a lo largo del cromosoma o plásmido bacteriano. El análisis genético de las secuencias de ADN adyacentes a los genes de resistencia antimicrobiana reveló que las unidades de integración exclusiva suelen existir cerca de los lugares promotores³².

Estos elementos de integración, llamados *integrones*³³, funcionan como «puntos calientes» (*hot spots*) recombinantes para los acontecimientos de recombinación específicos de sitio entre secuencias, en buena parte, no homólogas de ADN. Los integrones facilitan la transferencia e integración lateral de genes de resistencia antimicrobiana a partir de *cassettes* génicas móviles. El integrón proporciona su propia función integrasa exclusiva³³ que facilita una recombinación *recA*-independiente y un sitio de inserción e integración especializado, que consiste en una secuencia espaciadora de ADN muy conservado de 59 pares de bases (pb), aunque esta longitud puede variar entre 57 y 141 pb. Este elemento de 59 pares de bases está preservado en el extremo 3' de los genes insertados de resistencia antimicrobiana^{34,35}.

Aunque estos elementos de integración difieren desde un punto de vista estructural y funcional de los transposones³⁴, parecen estar generalizados en las poblaciones bacterianas y desempeñan un papel importante en la propagación de los genes de resistencia antimicrobiana². Los integrones no se transponen independientemente como una estructura de unidad específica de una secuencia de ADN a otra. Esta capacidad de movimiento autónomo de extensas secuencias de ADN se reserva principalmente a los transposones, elementos de secuencia de inserción y bacteriófagos. Sin embargo, los inte-

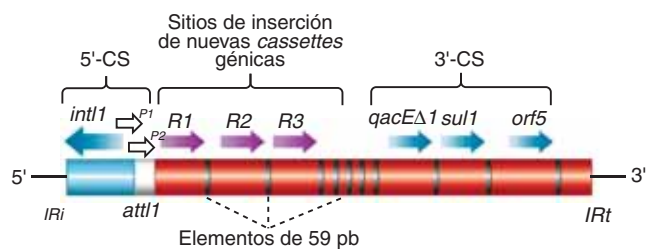


FIG. 18.3 Organización de un hipotético integrón de clase I. La secuencia conservada 5' (5'-CS) contiene una integrasa específica del sitio (*intI1*), un punto de unión (*attI1*), que funciona como receptor de nuevas cassettes de genes y dos promotores potenciales (*P1* y *P2*). El promotor es el punto de inicio de la transcripción de las múltiples potenciales cassettes génicas de resistencia antimicrobiana (denominados *R1*, *R2*, *R3*) que se insertan en dirección 3' del promotor. Elementos repetidos de longitud variable, por lo general de 59 pb, flanquean las cassettes génicas centrales de resistencia antimicrobiana. El extremo conservado 3' del integrón (3'-CS) suele estar formado por un gen de resistencia a los derivados de amonio cuaternario, un gen de resistencia a sulfamidas y otro marco de lectura abierto (*orf5*). Los límites externos de la estructura del integrón están flanqueados por una secuencia inversamente repetida de 25 pb (denominada *Iri* e *IRt*).

grones pueden flanquearse por elementos transponibles y se vuelven móviles en forma de una estructura integrada en un transposón existente. El papel principal de los integrones es proporcionar un lugar de inserción conveniente a los genes de resistencia antimicrobiana de procedencia de ADN extraño.

Se han identificado cinco clases de integrones que codifican los genes de resistencia antimicrobiana, siendo los de clase I el tipo más habitual en los microorganismos patógenos³⁶. En la figura 18.3 se muestra una representación esquemática de integrones de clase I. También sirven como cassettes de expresión de los genes de resistencia antimicrobiana en los que se proporciona un sitio promotor eficiente en estrecha proximidad con el extremo 5' de la secuencia de ADN recién insertada. La frecuencia de transcripción de cassettes integradas de genes de resistencia antimicrobiana depende de la proximidad del gen al promotor en el extremo 5' del integrón. El nivel de expresión de un gen de resistencia disminuye a medida que aumenta la distancia entre el promotor y la cassette del gen específico de resistencia antimicrobiana^{31,32}. Se han identificado numerosas agrupaciones (*clusters*) de diferentes genes de resistencia antimicrobiana que han evolucionado a través de inserciones específicas en integrones comunes. Se ha encontrado que los integrones poseen cinco o más genes de resistencia antimicrobiana en la secuencia de una unidad individual del integrón funcionando³⁶.

Recientemente se han descrito integrones complejos, que se caracterizan por un marco de lectura abierta común (*orf513*) relacionado con el extremo 3' de un integrón típico, seguido por una serie de genes insertados (con frecuencia β-lactamasas de espectro extendido, BLEE) tras una duplicación del extremo 3' del integrón. Este extremo 3' común de los integrones de tipo I codifica los genes de resistencia a los derivados de amonio cuaternario (*qacE1*), resistencia a las sulfamidas (*sul1*) y un marco de lectura abierto de función desconocida (*orf5*). Estos integrones complejos pueden movilizarse y propagarse mediante secuencias de inserción adyacentes para diseminarse entre poblaciones bacterianas^{35,37,38}.

MECANISMOS MOLECULARES DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Como mínimo se han descrito ocho mecanismos característicos de resistencia antimicrobiana en las bacterias (tabla 18.1). Los ejemplos de cada uno de estos mecanismos se proporcionan en los apartados siguientes.

Inhibición enzimática de la actividad antimicrobiana β-lactamasas

La resistencia a los antibióticos β-lactámicos tiene lugar principalmente a través de la producción de β-lactamasas, las enzimas que inactivan estos antibióticos rompiendo el enlace amida del anillo β-lactámico. Muy probablemente, las β-lactamasas coevolucionaron con las bacterias como mecanismos de resistencia frente a los antibióticos naturales con el tiempo^{39,40}. La presión selectiva ejercida por el uso extenso de antimicrobianos en la medicina moderna podría haber acelerado su desarrollo y propagación⁴¹⁻⁴³.

Las β-lactamasas están codificadas por genes cromosómicos o por genes transferibles localizados en plásmidos y transposones. Además, con frecuencia, los genes de las β-lactamasas (*bla*) residen en los integrones, en general

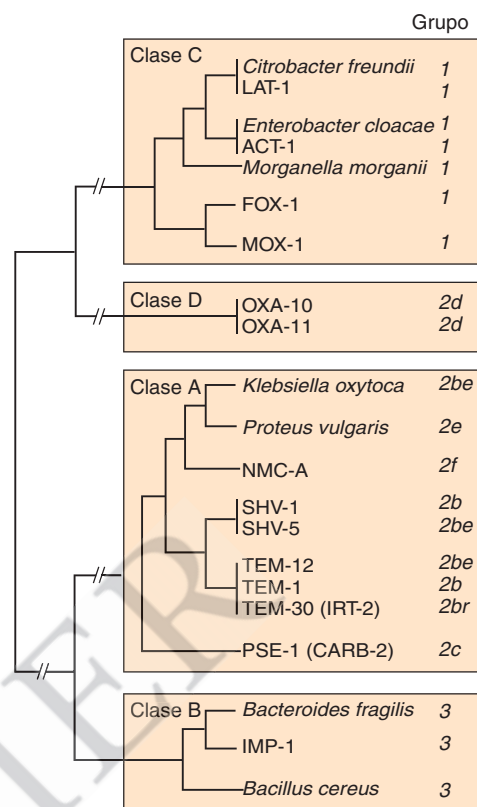


FIG. 18.4 Correlación entre las secuencias de aminoácidos (clases de Ambler) y las propiedades funcionales de las β-lactamasas (grupos de Bush-Jacoby-Medeiros). ACT-1, AmpC tipo-1; CARB-2, carbencilina-2; FOX-1, cefoxitina-1; IMP-1, activa sobre imipenem; IRT-2, TEM-2 resistente a inhibidor; LAT-1, latamoxef; MOX-1, moxicilina-1; NMC-A, carbapenemasa-A no metaloenzimas; OXA, oxacilina; PSE-1, enzima específica de *Pseudomonas*; SHV, variante sulfhidroilo; TEM, Temoneira. (Modificada de Philippon A, Dusart J, Doris B, Frère JM. The diversity, structure and regulation of β-lactamasas. Cell Mol Life Sci. 1998;54:341-346.)

portadores de determinantes de multiresistencia. Si son movilizados por los elementos transponibles, los integrones pueden facilitar la propagación adicional de multiresistencia entre las diferentes especies bacterianas³⁸.

Las β-lactamasas pueden clasificarse según su estructura de aminoácidos en cuatro clases moleculares, A a D (tabla 18.2), como sugirió por primera vez Ambler y modificada y ampliada en el sistema de clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros (tabla 18.3)^{39,40}. Las β-lactamasas de clase A, C y D hidrolizan el anillo β-lactámico a través de un residuo serina en su lugar activo, mientras que las enzimas de clase B son MBL (metalo-β-lactamasas) que usan zinc (Zn^{2+}) para romper el enlace amida (fig. 18.4).

En 1940 se describió la primera β-lactamasas como una «penicilinas» capaz de hidrolizar la penicilina en *E. coli*, aproximadamente al mismo tiempo que, en un estudio publicado, se describió el primer uso clínico del antibiótico⁴¹. Los años siguientes fueron testigos de la rápida diseminación de resistencia a penicilina codificada por plásmidos entre la mayoría de cepas clínicas de *S. aureus*⁴². Entre los microorganismos gramnegativos, en la década de 1960, el aumento de resistencia a ampicilina se atribuyó a la aparición de TEM-1, una β-lactamasas codificada por un plásmido, llamada así por un paciente griego, Temoneira, en el que se obtuvo la primera cepa⁴³. La familia de las TEM β-lactamasas se difundió por todo el mundo a través de diversas enterobacterias, así como *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* y *N. gonorrhoeae*⁴⁴. De forma parecida, las β-lactamasas de tipo SHV codificadas cromosómicamente y mediadas por plásmido, con una estructura molecular relacionada con las enzimas TEM, llegaron a ser muy prevalentes entre las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*.

β-lactamasas de espectro extendido

El desarrollo por parte de la industria farmacéutica de las cefalosporinas de tercera generación, que inicialmente son estables frente a la acción de las β-lactamasas de tipo TEM y SHV, pronto se siguió de la aparición y diseminación global de BLEE, capaces de hidrolizar el monobactam y las cefalos-

TABLA 18.1 Los ocho mecanismos principales de resistencia a los antimicrobianos

MECANISMO	β-LACTA-MASA	AMINO-GLUCÓSIDO	CLORAN-FENICOL	MACRÓLIDO	SULFAMIDA	TETRA-CICLINA	TRIMETO-PRIMA	QUINOLONA	GLUCO-PÉPTIDO	LINCOSAMIDA, ESTREPTO-GRAMINA	RIFAMPICINA
Alteración enzimática	+++	+++	+++	+	(gramnegativo)	-	-	+	-	-	-
Disminución de la permeabilidad	+	(gramnegativo)	+	(gramnegativo)	++	++	+	(gramnegativo)	++	(gramnegativo)	+
Bomba de expulsión	+	+	+	++	++	+++	-	+	-	-	-
Alteración de la diana	++	++	-	+++	++	+	+++	+++	+++	+++	+++
Protección de la diana	-	-	-	-	-	++	-	+	-	-	-
Sobreproducción de diana	-	-	-	-	++	-	++	-	+	-	-
Evitar el proceso de inhibición	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
Bloqueo del antibiótico	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-

+++; mecanismo más frecuente; ++, frecuente; +, menos frecuente; -, ausente.

TABLA 18.2 Clasificación de Ambler de las β -lactamasas

CLASE	SITIO ACTIVO	TIPO DE ENZIMA	SUSTRATOS	EJEMPLOS
A	Serina	Penicilinas:		
		Amplio espectro	Benzilpenicilina, aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas de espectro reducido	PC1 en <i>Staphylococcus aureus</i> TEM-1, SHV-1 en <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y otras bacterias gramnegativas
		Espectro extendido (β -lactamasa)	Sustratos de amplio espectro más β -lactámicos oximino (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona) y aztreonam	En enterobacterias: TEM-derivadas, SHV-derivadas, CTX-M derivadas; PER-1, VEB-1, VEB-2, GES-1, GES-2, IBC-2 en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
		Carbapenemasas	Sustratos de espectro extendido más cefamicinas y carbapenemes	KPC-1, KPC-2, KPC-3 en <i>K. pneumoniae</i> ; NMC/IMI, familia SME
B	Metalo- β -lactamasas (Zn^{2+})	Carbapenemasas	Sustratos de espectro extendido más cefamicinas y carbapenemes	NDM-1 en enterobacterias, IMP, VIM, GIM, SPM, linajes SIM en <i>P. aeruginosa</i> , especies de <i>Acinetobacter</i>
C	Serina	Cefalosporinasas	Sustratos de espectro extendido más cefamicinas	Enzimas de tipo AmpC en enterobacterias y especies de <i>Acinetobacter</i>
D	Serina	Oxacilinas:		
		Amplio espectro	Aminopenicilinas, ureidopenicilinas, cloxacilina, metilicina, oxacilina y algunas cefalosporinas de espectro reducido	Familia OXA en <i>P. aeruginosa</i>
		Espectro extendido	Sustratos de amplio espectro más β -lactámicos oximino y monobactames	OXA-derivados en <i>P. aeruginosa</i>
		Carbapenemasas	Sustratos de espectro extendido más cefamicinas y carbapenemes	OXA-derivados en especies de <i>Acinetobacter</i>

AmpC, ampicilina C; CTX-M, cefotaxima M; GES, β -lactamasa de espectro ampliado Guyana; GIM, imipenemasa alemana; IBC, cefalosporinasa por integrón; IMI, hidrolasa de imipenem; IMP, imipenem; KPC, carbapenemasa de *K. pneumoniae*; NDM, metalo- β -lactamasa Nueva Delhi; NMC, carbapenemasa no metaloenzimas; OXA, oxacilina; PC1, penicilina 1; PER, resistencia ampliada de *Pseudomonas*; SHV, variante sulfhidrilo; SIM, imipenemasa Seul; SME, β -lactamasa de espectro ampliado de *Serratia marcescens*; SPM, metalo- β -lactamasa Sao Paulo; TEM, Temoneira; VEB, β -lactamasa de espectro ampliado Vietnam; VIM, metalo- β -lactamasa por integrón Verona.

TABLA 18.3 Clasificación funcional de Bush-Jacoby-Medeiros de las β -lactamasas

GRUPO	TIPO DE ENZIMA	INHIBICIÓN POR CLAVULÁNICO	CLASE MOLECULAR	NÚMERO DE ENZIMAS	EJEMPLOS ^a
1	Cefalosporinasa	No	C	57	<i>Enterobacter cloacae</i> P99 (C), MIR-1 (P)
2a	Penicilinasas	Sí	A	20	<i>Bacillus cereus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (B)
2b	Amplio espectro	Sí	A	16	SHV-1 (B), TEM-1 (P)
2be	Espectro extendido	Sí	A	81	<i>Klebsiella oxytoca</i> K1 (C), TEM-3 (P), SHV-2 (P)
2br ^b	Resistente al inhibidor	Disminución	A	13	TEM-30 (IRT-2) (P)
2c	Carbenicilinasas	Sí	A	15	AER-1 (C), PSE-1 (P), CARB-3 (P)
2d	Cloxacilinasas	Sí	D o A	21	<i>Streptomyces cacaoi</i> (C), OXA-1 (P)
2e	Cefalosporinasa	Sí	A	19	<i>Proteus vulgaris</i> (C), FEC-1 (P)
2f ^b	Carbapenemasa	Sí	A	3	IMI-1 (C), NMC-A (C), KPC (P) Sme-1 (C)
3	Carbapenemasa	No	B	15	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> L1 (C), NDM-1 (P), IMP-1 (P)
4	Penicilinasas	No		7	<i>Burkholderia cepacia</i> (C), SAR-2 (P)

^aB, ambos cromosómico y plásmido; C, cromosómico; P, plásmido.

^bNuevo grupo; derivado de Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamasas and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1211-1233.

AER, *Aeromonas*; CARB, carbenicilinasas; FEC, aislado de las heces; IMI, hidrolasa de imipenem; IMP, imipenem; IRT, TEM resistente a inhibidor; KPC, *K. pneumoniae* carbapenemasa; MIR, Miriam Hospital; NDM, metalo- β -lactamasa Nueva Delhi; NMC-A, carbapenemasa-A no metaloenzima; OXA, oxacilina; PSE, enzima específica de *Pseudomonas*; SAR, enzima relacionada con Sudáfrica; SHV, variante sulfhidrilo; TEM, Temoneira.

porinas de amplio espectro^{3,43-45}. Además, el creciente número de casos de aparición y propagación de carbapenemasas ha suscitado preocupación por el limitado número de antimicrobianos disponibles contra las infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes^{46,47}.

β -lactamasas derivadas de las TEM. La TEM-1 es la más habitual en las bacterias gramnegativas y puede hidrolizar las penicilinas y cefalosporinas de espectro reducido en las enterobacterias, *N. gonorrhoeae* y *H. influenzae*³. El espectro ampliado de actividad de las BLEE derivadas de la TEM se obtiene a través de cambios de un solo o unos pocos aminoácidos que alteran la configuración de la enzima en su lugar activo, lo que la hace más accesible a las cadenas laterales oximino R1 voluminosas de las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftriaxona) y monobactam (aztreonam)^{3,45,47}. La primera BLEE derivada de la TEM, la TEM-3, se describió en 1988⁴⁸. En la actualidad se conocen más de 220 BLEE derivadas de la TEM (v. página web de Lahey Clinic [Burlington, MA], www.

lahey.org/Studies/temtable.asp). Estas enzimas se detectan principalmente en cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*, pero también en otras enterobacterias, como *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, y en los géneros *Proteus* y *Salmonella*. La mayoría de BLEE derivadas de la TEM siguen siendo sensibles a la inhibición por el ácido clavulánico, a pesar de que también se han descrito variantes resistentes al inhibidor⁴⁹.

β -lactamasas derivadas del SHV. La β -lactamasa SHV-1 tiene una estructura bioquímica similar a la de TEM-1 (comparten el 68% de aminoácidos⁴⁸⁻⁵⁰) y sus derivados BLEE también son producidos por mutaciones puntuales (una o más sustituciones de aminoácido) en su lugar activo. Las β -lactamasas de tipo SHV están presentes principalmente en cepas de *K. pneumoniae*. En la figura 18.5 se muestra una imagen tridimensional de una BLEE de tipo TEM y de tipo SHV.

β -lactamasas de espectro extendido de tipo CTX-M. Las β -lactamasas de tipo cefotaxima M (CTX-M) no se relacionan evolutivamente con las

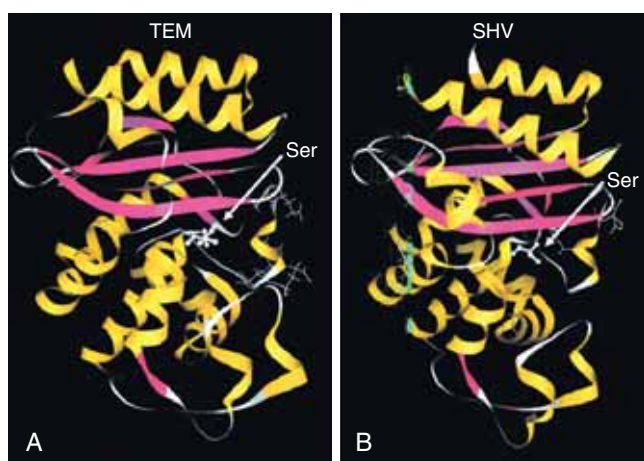


FIG. 18.5 Diagramas en cinta de TEM β -lactamasas (A) y de SHV β -lactamasas (B). Se indican las hélices alfa en amarillo, las cadenas beta en rosa y los giros en gris. Se muestra el residuo serina (Ser) (flecha blanca) que participa en la hidrólisis del anillo antibiótico β -lactámico en el sitio activo en el centro de cada molécula. Los átomos circundantes, que se muestran a modo de bastones, representan los diversos sitios de sustituciones de aminoácidos (mutaciones puntuales) que producen el fenotipo β -lactamasas de espectro extendido. SHV, variante sulfhidrilo; TEM, Temoneira. (Modificada de Jacoby GA, Munoz-Price SL. *The new beta-lactamasas*. N Engl J Med. 2005;352:380-391.)

familias SHV y TEM; se considera que han sido adquiridas por plásmidos a partir de las enzimas cromosómicas de la ampicilina C (AmpC) del género *Kluyvera*, bacilos gramnegativos ambientales de bajo potencial patógeno⁵¹. En general, los miembros de la familia CTX-M hidrolizan mejor la cefotaxima y la ceftriaxona que la ceftazidima, y su inhibición es mayor por tazobactam que por ácido clavulánico⁵⁰, aunque pueden producirse mutaciones puntuales que den lugar a una mayor actividad frente a ceftazidima. Las enzimas CTX-M se han diseminado rápidamente y hoy día son algunas de las BLEE más prevalentes a nivel mundial. Publicaciones recientes sobre bacteriemiás extrahospitalarias con cepas de *E. coli* de tipo CTX-M multirresistentes procedentes de España e Israel están suscitando una preocupación de salud pública considerable^{52,53}. El clon ST131 (O25:H4) asociado a las enzimas CTX-M-15 se ha convertido en un importante patógeno multirresistente y puede ser responsable de la mayor parte de las infecciones por *E. coli* multirresistente de Europa y EE.UU. desde 2007⁵⁴.

β -lactamasas derivadas de la OXA. Las β -lactamasas tipo oxacilina (OXA) también derivan de plásmidos e hidrolizan la oxacilina y sus derivados eficazmente y apenas son inhibidas por el ácido clavulánico^{42,47}. Las BLEE derivadas de la OXA se han descrito principalmente en *P. aeruginosa*, en la que confieren una resistencia de alto nivel a β -lactámicos oximino⁴⁷.

Enzimas AmpC de la β -lactamasas. Las β -lactamasas de tipo AmpC son principalmente enzimas cromosómicas que confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas de espectro reducido, β -lactámicos oximino y cefamicinas; no son sensibles a los inhibidores de la β -lactamasas como el ácido clavulánico (clase molecular C, grupo funcional 1)⁵⁵. En general, la cefepima y el aztreonam son sustratos inapropiados, aunque la modulación por mutaciones puntuales en la subunidad R2 del lugar activo ha sido responsable de variantes con una mayor capacidad para hidrolizar la cefepima. Normalmente, en los bacilos gramnegativos se detecta represión de la producción de AmpC. No obstante, puede producirse un aumento transitorio de la producción (10 a 100 veces) en presencia de antibióticos β -lactámicos en las siguientes especies que poseen enzimas AmpC inducibles: *Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *Serratia*, *M. morgani*, *Providencia* y *P. aeruginosa*⁵⁵. La producción de β -lactamasas de tipo AmpC regresa a unos niveles bajos tras la interrupción de la exposición al antibiótico, a menos que se produzcan mutaciones espontáneas en el locus *ampD* del gen, que da lugar a una hiperproducción permanente (desrepresión) en estas especies. Por tanto, el uso de cefalosporinas de tercera generación en las infecciones por *Enterobacter* puede permitir el sobrecrecimiento de mutantes desreprimidas estables, lo que da lugar a la aparición de resistencia antimicrobiana durante el tratamiento⁵⁶.

Se han descrito más de 20 enzimas AmpC mediadas por plásmidos derivadas de genes codificados cromosómicamente en enterobacterias o en el género *Aeromonas*, en *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella enterica* y

Proteus mirabilis. La resistencia a β -lactámicos atribuible a este sistema parece ser creciente y confiere un fenotipo de resistencia similar al del género *Enterobacter*⁴⁴.

Carbapenemasas. Las carbapenemasas confieren el mayor espectro de resistencia antimicrobiana, porque no solo pueden hidrolizar a los carbapenémicos sino también a las penicilinas de amplio espectro, oximinocefalosporinas y cefamicinas. Hoy día, las enzimas carbapenemasas de *K. pneumoniae* (KPC) son las carbapenemasas más importantes de clase serina A. Desde que, inicialmente, se describieran a partir de cepas de *K. pneumoniae* en varios brotes en el noreste de EE.UU.⁵⁷, las KPC se han descrito en todo el mundo en muchas otras especies gramnegativas, como *E. coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Serratia* y *P. aeruginosa*⁶.

Las metalo- β -lactamasas de clase B usan el catión Zn^{2+} para la hidrólisis del anillo β -lactámico, son vulnerables a los quelantes de iones, como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), y resistentes al ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam. Confieren resistencia a todos los antibióticos β -lactámicos excepto los monobactámicos. Codificadas cromosómicamente, las metalo- β -lactamasas se detectan principalmente en cepas ambientales de especies de *Aeromonas*, *Chryseobacterium* y el género *Stenotrophomonas* y suelen tener un potencial patogénico bajo⁵⁸. Las más importantes desde un punto de vista clínico pertenecen a cinco familias diferentes (impipenem [IMP], metalo- β -lactamasas codificada por el integrón Verona [VIM], metalo- β -lactamasas codificada por el integrón Sao Paulo [SPM], imipenemasa alemana [GM] e imipenemasa Seúl [SIM]), que típicamente se transmiten por los elementos genéticos móviles insertados en los integrones y se han propagado a través de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, otros patógenos no fermentadores gramnegativos y patógenos bacterianos entéricos²⁴.

La metalo- β -lactamasas-1 Nueva Delhi (NDM-1) ha recibido gran atención recientemente. Descrita primero en una cepa de *K. pneumoniae* de India en 2008, posteriormente se han descrito enzimas NDM-1 en EE.UU., Reino Unido y otros países, sobre todo en relación con viajes a la India o Pakistán^{59,60}. Estas enzimas confieren resistencia frente a todos los β -lactámicos salvo aztreonam. Sin embargo, la mayor parte de las metalo- β -lactamasas se localizan en las *cassettes* genéticas móviles insertadas en los integrones que albergan los genes de resistencia antibiótica adicionales frente a otros tipos de antimicrobianos; esta resistencia a múltiples fármacos puede transferirse a otras especies a través de transposones o plásmidos, lo que supone una grave limitación en las opciones terapéuticas ante las infecciones graves⁶¹. Análisis metagenómicos recientes han señalado que la mayoría de la MBL se originan probablemente a partir del género *Shewanella* y que los genes para muchas más metaloenzimas, aunque no están caracterizados, están presentes en el entorno y en especies bacterianas comensales⁶².

Por último, se han descrito carbapenemasas de clase D entre cuatro subfamilias de β -lactamasas de tipo OXA (OXA-23, OXA-24, OXA-58 y OXA-146), principalmente en *A. baumannii*. En este patógeno, la actividad carbapenemasa intrínseca más débil aumenta a través de la asociación de la producción de β -lactamasas con un mecanismo de resistencia adicional, como la disminución de la permeabilidad de membrana o un aumento de la expulsión activa⁶³.

β -lactamasas de bacterias grampositivas

Dentro de las bacterias grampositivas, los estafilococos son los principales patógenos productores de β -lactamasas. Las β -lactamasas de estos gérmenes hidrolizan preferentemente las penicilinas. La mayoría son inducibles y se excretan a nivel extracelular³. Los genes que codifican las β -lactamasas de los estafilococos suelen estar localizados en pequeños plásmidos o transposones. También existen plásmidos de mayor tamaño que codifican β -lactamasas y otras resistencias y se pueden transferir mediante conjugación, no solo entre las cepas de *S. aureus*, sino también entre *S. aureus* y *Staphylococcus epidermidis*⁶⁴.

Los enterococos producen una β -lactamasas determinada mediante plásmidos, que parece de origen estafilocócico⁶⁵. Desde la aparición de la primera cepa en Tejas en 1981, se han descrito enterococos productores de β -lactamasas en todo EE.UU. y en América del Sur⁶⁶. Los genes suelen coexistir con genes que determinan una resistencia de alto nivel frente a la gentamicina y pueden localizarse en transposones o plásmidos. Estos transposones se parecen a los de la β -lactamasas de los estafilococos y pueden proceder de ellos⁶⁷.

Bacterias anaeróbicas

Las β -lactamasas también contribuyen a la resistencia de las bacterias anaeróbicas a los antibióticos β -lactámicos^{68,69}. Las β -lactamasas de los géneros *Fusobacterium* y *Clostridium* son principalmente penicilinasas⁷⁰. Las β -lactamasas producidas por *Bacteroides fragilis* son sobre todo cefalosporinas, algunas de las cuales hidrolizan a cefoxitina e imipenem y pueden

ser transferibles⁷¹. La mayoría de las cefalosporinas son inhibidas por el ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam. Algunas cepas de especies del género *Bacteroides* producen carbapenemasas, metaloenzimas inhibidas por EDTA pero no por ácido clavulánico, que confieren resistencia a imipenem.

Contribución de las β -lactamasas a la resistencia a β -lactámicos

El nivel de resistencia antimicrobiana, mediada por una β -lactamasa concreta en una población de bacterias, está determinado como mínimo por cinco variables. La eficiencia de la β -lactamasa en la hidrólisis de un antibiótico depende de: 1) su velocidad de hidrólisis y 2) su afinidad por el antimicrobiano; otras variables son 3) la cantidad de β -lactamasas producida por la célula bacteriana, 4) la sensibilidad de la proteína diana (proteínas de unión a penicilina [PBP]) al antibiótico y 5) la velocidad de difusión del antibiótico en el periplasma de la célula.

Dentro de la célula bacteriana, las β -lactamasas contribuyen a la resistencia antimicrobiana de diversas formas. El modelo más simple es el de los estafilococos productores de penicilinas, en el cual las bacterias, al exponerse a penicilina, empiezan a producir β -lactamasa, que excretan al medio extracelular. Después tienen lugar dos acontecimientos al mismo tiempo: 1) la penicilina lisa la bacteria y 2) la β -lactamasa hidroliza la penicilina. Si, tras la disminución del nivel de penicilina hasta valores inferiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI), persisten células bacterianas viables, tiene lugar una nueva proliferación de la bacteria⁴⁰.

En otro modelo sirven de ejemplo los bacilos gramnegativos, que 1) producen una β -lactamasa que permanece atrapada en el espacio periplásmico y 2) carecen de obstáculos para la penetración antibiótica. Un ejemplo son las cepas de *H. influenzae* que producen la β -lactamasa TEM-1⁷². En este modelo y el primero descrito tiene lugar un destacado efecto de inóculo, donde la CMI para un inóculo importante (10^6 unidades formadoras de colonias [UFC] por mililitro) puede ser 1.000 veces mayor que para uno pequeño (10^2 UFC/ml). La lisis del microorganismo por la ampicilina libera la β -lactamasa atrapada hacia el microambiente, protegiendo parcialmente a las bacterias adyacentes situadas en la misma localización. Si antes de la exposición a ampicilina existe un inóculo grande, la liberación de todas las enzimas β -lactamasas periplásmicas en un espacio delimitado puede ser suficiente como para proteger a algunas de las bacterias viables que quedan de la población original de microorganismos. Sin embargo, debido al nivel bajo de resistencia de las células individuales es posible la curación con ampicilina de algunas infecciones provocadas por cepas de *H. influenzae* productoras de β -lactamasa en las que el inóculo de la bacteria infectante es bajo.

En otro modelo, el ejemplo puede ser la resistencia a ampicilina de las cepas de *E. coli* que producen la β -lactamasa TEM-1. Estas bacterias presentan una barrera para que penetren las moléculas del β -lactámico (la membrana externa) y producen una β -lactamasa que permanece localizada en el espacio periplásmico. En este modelo, la cinética es más compleja. La enzima está situada estratégicamente entre la barrera de la penetración del antimicrobiano (membrana externa) y las dianas del antibiótico (PBP en la membrana citoplasmática). En esta posición, la enzima puede destruir las moléculas de antibiótico de forma secuencial a medida que atraviesa la barrera, de forma análoga a un tirador con abundante munición que trate de atinar sobre blancos que entran por un solo punto de entrada. Como consecuencia, al contrario que con el ejemplo previo, se producen niveles altos de resistencia con las células bacterianas individuales⁴⁰.

Tienen lugar variaciones de este modelo cuando la cantidad de β -lactamasa producida aumenta con la exposición al β -lactámico (inducción), como ocurre en los géneros *Enterobacter* y *Pseudomonas*. Solo se producen niveles altos de β -lactamasa tras un periodo de exposición al antibiótico inductor y la resistencia puede expresarse más tarde. Cuando las cepas de *Enterobacter* se exponen a dos antibióticos β -lactámicos, uno de los cuales es un potente inductor (p. ej., cefamandol), puede tener lugar un antagonismo entre ambos antibióticos⁷⁰.

La tabla 18.4 cita los mecanismos de resistencia a los antibióticos β -lactámicos. Con frecuencia, estos mecanismos actúan concomitantemente y pueden acumularse en un paciente individual. Por ejemplo, durante un periodo de 3 meses, en un niño de 19 meses de edad con anemia aplásica, se detectaron nueve cepas sanguíneas de *E. coli*, todas derivados de un ancestro común, a pesar de administrar múltiples tandas de antibióticos que incluyeron ceftazidima⁷². La primera cepa produjo una β -lactamasa TEM-1, pero era sensible a ceftazidima (CMI = 0,25 μ g/ml). Una cepa posterior se volvió resistente (CMI de ceftazidima = 32 μ g/ml) por la adquisición de una nueva β -lactamasa (SHV-1) determinada por un plásmido, relacionado con un promotor eficiente y desactivando la producción de una porina de la membrana externa. Cuando la β -lactamasa SHV-1 mutó formando la BLEE de tipo SHV-8, que hidroliza mucho más rápidamente la ceftazidima,

el nivel de resistencia fue incluso mayor (CMI de ceftazidima \geq 128 μ g/ml). Con la desconexión de la producción de porina para ralentizar la velocidad de entrada de ceftazidima al espacio periplásmico y produciendo una BLEE de inactivación de ceftazidima, *E. coli* infectante utilizó dos mecanismos sinérgicos para alcanzar un nivel elevado de resistencia frente a ceftazidima⁷³.

Resistencia a aminoglucósidos: enzimas modificantes

Entre las bacterias aeróbicas, la resistencia a aminoglucósidos se debe en general a las enzimas modificantes que son codificadas por genes en plásmidos o en el cromosoma. Se ha demostrado que los transposones portan diversas enzimas modificantes de aminoglucósidos⁷⁴.

Las enzimas modificantes de aminoglucósidos consiguen la resistencia frente a antibióticos mediante tres reacciones generales: *N*-acetilación, *O*-nucleotidilación y *O*-fosforilación. Para cada una de estas reacciones generales hay enzimas diferentes que atacan a un grupo amino o hidroxilo específico. La nomenclatura de estas enzimas identifica el sitio molecular donde se produce la modificación tras el tipo de actividad enzimática. Por ejemplo, una acetiltransferasa de aminoglucósidos (AAC) que actúa en el lugar 3' se designa como AAC(3') (tabla 18.5). Puesto que más de una enzima puede catalizar la misma reacción, también pueden ser necesarios los números romanos, como en AAC(3')-IV.

La resistencia enzimática a los aminoglucósidos se obtiene por modificación del antibiótico durante el proceso de transporte a través de la membrana citoplasmática⁷⁴. La resistencia a un aminoglucósido concreto está en función del equilibrio entre las dos velocidades diferentes, la de la captación del fármaco y la de la inactivación. Un factor importante en la determinación del nivel de resistencia es la afinidad de la enzima modificante por el antibiótico. Si una enzima posee una afinidad alta por el aminoglucósido específico, la inactivación del antimicrobiano puede ocurrir con concentraciones muy bajas de la enzima.

En parte, las diferencias observadas en la distribución mundial de las enzimas modificantes de aminoglucósidos pueden estar en función de las presiones de selección antibiótica y pueden tener implicaciones profundas por lo que respecta a la elección de los antibióticos utilizados en centros médicos específicos. Las aminoglucósido fosfotransferasas APH(3'') y APH(3'') están distribuidas ampliamente entre especies de grampositivos y gramnegativos en todo el mundo y han dado lugar a una disminución de la administración de kanamicina y estreptomina. En la década de 1990, en EE.UU., el gen de la aminoglucósido adeniltransferasa ANT(2'') se asoció con múltiples brotes nosocomiales. Se ha descrito que en este asiático el gen de la aminoglucósido acetiltransferasa AAC(6')-I es más prevalente en las bacterias entéricas y en los estafilococos⁷⁵. El grupo AAC(3') de enzimas ha sido responsable de brotes de resistencia antimicrobiana en Sudamérica, Europa occidental y en EE.UU. Aunque cada brote de enterobacterias resistentes a aminoglucósidos tiene su propio patrón, la forma más característica

TABLA 18.4 Mecanismos de resistencia a los antibióticos β -lactámicos

- I. Alteración de la diana (PBP)
 - A. Disminución de la afinidad de la PBP por antibiótico β -lactámico
 1. Modificación de la PBP existente
 - a. Creación de PBP mosaicoinserción de nucleótidos obtenidos de bacterias próximas (p. ej., *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina) Mutación del gen o genes estructurales de PBP (p. ej., *Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina y negativo para β -lactamasa)
 2. Adquisición de nuevas PBP (p. ej., mecA en *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina)
 - B. Destrucción del antibiótico β -lactámico
 - A. Aumento de la producción de β -lactamasa
 1. Adquisición de promotor más eficiente
 - a. Mutación del promotor existente
 - b. Adquisición de nuevo promotor
 2. Disregulación del control de la producción de β -lactamasa
 - a. Mutación de los genes reguladores (p. ej., *ampD* en *Enterobacter cloacae* «con pérdida estable de represión»)
 - B. Modificación de la estructura de la β -lactamasa propia
 1. Mutación de su gen estructural (p. ej., β -lactamasas de espectro ampliado en *Klebsiella pneumoniae*)
 - C. Adquisición de nuevas β -lactamasas con diferente espectro de actividad
 - II. Disminución de la concentración de antibiótico β -lactámico dentro de la célula
 - A. Restricción de su entrada (pérdida de porinas)
 - B. Bombeo al exterior (mecanismos de expulsión)

PBP, proteína de unión a penicilina.

TABLA 18.5 Enzimas modificantes de aminoglucósidos

ENZIMA	ANTIBIÓTICOS HABITUALES MODIFICADOS	GÉNEROS HABITUALES
Fosforilación		
APH(2 ^o)	K, T, G,	SA, SR
APH(3 ^o)-I	K	E, PS, SA, SR
APH(3 ^o)-III	K, ±A	E, PS, SA, SR
Acetilación		
AAC(2 ^o)	G	PR
AAC(3 ^o)-I	±T, G	E, PS
AAC(3 ^o)-III, -IV o -V	K, T, G	E, PS
AAC(6 ^o)	K, T, (A)	E, PS, SA
Adenilación		
ANT(2 ^o)	K, T, G	E, PS
ANT(4 ^o)	K, T, A	SA
Enzimas bifuncionales		
AAC(6 ^o)APH(2 ^o)	G, Ar	SA, Ent
AAC(6 ^o)-Ib cr	G, K, T, FQ*	E

A, amikacina; AAC, acetiltransferasa aminoglucósido; ANT, nucleotidiltransferasa aminoglucósido; APH, fosfotransferasa aminoglucósido; Ar, arbekacina; cr, resistencia a ciprofloxacino; E, enterobacterias; Ent, enterococos; *FQ, fluoroquinolona (acetila el anillo piperacina en algunas fluoroquinolonas); G, gentamicina; K, kanamicina; PR, *Providencia-Proteus*; PS, *Pseudomonas*; SA, estafilococos; SR, estreptococos; T, tobramicina.

de propagación ha sido la aparición de una cepa de *K. pneumoniae*, resistente a aminoglucósidos, portador de un plásmido y en general portador del gen ANT(2^o), con la diseminación posterior a otras cepas de la especie y una propagación adicional más tarde a otras especies y géneros de enterobacterias⁷⁶.

Entre los enterococos se han descrito importantes aumentos de la resistencia a los aminoglucósidos mediada por plásmidos⁷⁷, inicialmente en países en vías de desarrollo, pero en un número cada vez mayor en EE.UU. y Europa. Su influencia clínica se ve aumentada por la cotransmisión frecuente de las β-lactamasas, lo que se traduce en la pérdida de sinergia cuando, para las infecciones graves por enterococos, se administra antibioterapia combinada. *S. aureus* y *S. epidermidis* se han hecho cada vez más resistentes a los aminoglucósidos debido a la propagación interespecie e intraespecie de enzimas modificantes de los aminoglucósidos, mediadas por plásmidos⁷⁷.

Los dos avances más interesantes en las enzimas modificantes de aminoglucósidos han implicado el descubrimiento de las enzimas bifuncionales. El primer ejemplo es la enzima AAC(6^o)APH(2^o); se caracteriza por dos lugares activos funcionales, uno para la acetilación y otro para la fosforilación de los aminoglucósidos. Es probable que esta enzima bifuncional se origine de un acontecimiento de fusión de los genes de ambas enzimas. Hoy día, esta enzima está difundida en estafilococos y enterococos, presente con frecuencia en un transposón común Tn4001, que se encuentra en el cromosoma y en los plásmidos transferibles. El gen *aac(6^o)aph(2^o)* es responsable de la mayoría de la resistencia de alto nivel a gentamicina y a arbekacina observada en cepas de *S. aureus* resistente a metilicina (SARM) y enterococos en muchos países del mundo^{78,79}.

El otro descubrimiento importante reciente en lo que respecta a las enzimas modificantes de aminoglucósidos es la existencia de enzimas variantes que pueden modificar la estructura de una clase totalmente distinta de antimicrobiano. La primera enzima bifuncional capaz de modificar los aminoglucósidos y una fluoroquinolona (ciprofloxacino) se describió en 2006⁸⁰. Denominada AAC(6^o)-Ib, cr, esta enzima no solo acetila kanamicina, gentamicina y tobramicina sino que también acetila el grupo lateral piperacínico de ciprofloxacino. La quinolona acetilada es cuatro veces menos activa que el compuesto original y puede traducirse en una resistencia clínicamente significativa en las bacterias entéricas, y particularmente en las cepas que poseen otros mecanismos para reducir la actividad de las quinolonas. Esta enzima posee dos importantes mutaciones en el gen de la enzima básica de AAC(6^o) (W102R y D179Y) y 12 pares de bases exclusivas en su extremo 5' que son esenciales para alterar la especificidad de sustrato y permitir la función de acetilación enzimática del ciprofloxacino. El uso amplio de ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas durante las dos últimas décadas

TABLA 18.6 Mecanismos de resistencia a tetraciclinas

MECANISMO DE RESISTENCIA	DETERMINANTES TET FRECUENTES	ESPECIES BACTERIANAS HABITUALES
Expulsión del fármaco	Tet A-L, P ^a , V, Y, Z, <i>otrB</i> , <i>tcr(3)</i> , Tet 30	Enterobacterias, <i>Pseudomonas</i> , <i>Streptomyces</i> , <i>Staphylococcus</i> , género <i>Streptococcus</i>
Protección ribosómica	Tet M, O, P ^a , Q, S, T, W, <i>otrA</i>	Anaerobios grampositivos y gramnegativos; <i>Neisseria</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , género <i>Streptococcus</i>
Inactivación enzimática	Tet X, Tet 34, Tet 37	<i>Bacteroides</i> , género <i>Vibrio</i>
Desconocido	Tet U, <i>otrC</i>	<i>Mycobacterium</i> , género <i>Enterococcus</i>
Alteración diana ribosómica	—	<i>Helicobacter pylori</i>

^aTet P posee dos genes diferentes que median mecanismos distintos de resistencia.

ha cambiado las presiones de selección en las poblaciones bacterianas, favoreciendo el desarrollo de resistencia a quinolonas⁸⁰.

Cloranfenicol acetiltransferasa

La resistencia a cloranfenicol en microorganismos grampositivos y gramnegativos está mediada principalmente por la enzima inactivante, *cloranfenicol acetiltransferasa*. Es una enzima intracelular que inactiva el antimicrobiano mediante 3-O-acetilación⁸¹ y está codificada por genes transmitidos a través de plásmidos o cromosómicos. A pesar de la homología en el lugar activo de esta enzima, entre las enzimas cloranfenicol acetiltransferasa aisladas de microorganismos grampositivos y gramnegativos se detecta una diversidad considerable⁸².

Enzimas inactivadoras de macrólidos, lincosamidas y estreptograminas

A pesar de que la resistencia a eritromicina y a otros macrólidos con frecuencia es consecuencia de alteraciones en el lugar diana ribosómico o las bombas de expulsión, se han caracterizado diversas enzimas inactivadoras de sustrato⁸³. Las eritromicina esterasas se han aislado de *E. coli* e hidrolizan el anillo lactona del antibiótico y dan lugar a su inactivación. Es un determinante de resistencia mediada por plásmido que se produce constitutivamente y da lugar a una resistencia de alto nivel a eritromicina (CMI > 2.000 µg/ml)⁸⁴. Este tipo de gen de resistencia a macrólidos de alto nivel se suele relacionar con plásmidos productores de carbapenemas portadores de NDM-1⁵⁹. Estos genes de resistencia limitan la utilidad de la eritromicina oral u otros macrólidos para reducir la microbiota gramnegativa aeróbica del tracto gastrointestinal antes de efectuar procedimientos quirúrgicos en él. Otros genes de resistencia mediados por plásmidos generan enzimas inactivadoras específicas en *Staphylococcus hemolyticus* y *S. aureus* que adenilan⁸⁵ las lincosamidas o acetilan⁸⁶ o hidrolizan⁸⁷ las estreptograminas.

Inactivación de tetraciclinas

Rara vez se ha descrito una enzima inactivadora de tetraciclinas llamada TetX en el género *Bacteroides*⁸⁸. La resistencia a tetraciclinas está mediada principalmente por otros mecanismos, incluida la expulsión y la protección ribosómica (tabla 18.6). Sin embargo, bacterias ambientales expresan con frecuencia unas enzimas llamadas destructasas y es posible que estas enzimas puedan encontrar su camino en patógenos clínicamente relevantes en el futuro⁸⁹.

Disminución de la permeabilidad de las membranas bacterianas

Permeabilidad de la membrana externa

Alexander Fleming reconoció durante los primeros años del desarrollo de los antibióticos que la penicilina es eficaz frente a las bacterias grampositivas, pero no frente a los bacilos gramnegativos⁹⁰. Esta diferencia en la sensibilidad al antimicrobiano se debe en gran parte a la presencia en los bacilos gramnegativos de una membrana externa, una gruesa capa de lipopolisacáridos que actúa como barrera frente a la penetración de muchos antibióticos en la célula⁹¹. Situada fuera de la pared celular de peptidoglucanos de las bacterias

gramnegativas, esta membrana externa no está presente en las bacterias grampositivas. Los lipopolisacáridos están formados principalmente por moléculas de hidrocarburos unidas fuertemente que impiden la entrada de los antibióticos hidrófobos, como nafcina o eritromicina. Los agentes que desintegran la capa lipopolisacárida, como la polimixina, o las mutaciones que dan lugar a la producción de lipopolisacáridos defectuosos originan un aumento de la permeabilidad a los antibióticos hidrófobos⁹².

La presencia de porinas, proteínas dispuestas de forma que constituyen canales de difusión llenos de agua, a través de los que los antibióticos pueden atravesar la membrana, facilita el paso de los antibióticos hidrófilos por esta membrana externa⁹³. En general, las bacterias producen muchas porinas; en una sola célula de *E. coli* están presentes alrededor de 10^5 moléculas de porinas. Las bacterias pueden regular el número relativo de las diversas porinas como respuesta a la osmolaridad del medio circundante. En los medios hiperosmolares, *E. coli* puede reprimir la producción de las porinas de mayor tamaño (OmpF) mientras continúan expresándose las más pequeñas (OmpC)⁹⁴.

La velocidad de difusión de los antibióticos a través de su membrana externa no solo está en función del número y las propiedades de los canales de porinas, sino también de las características fisicoquímicas del antibiótico. En general, cuanto mayor es la molécula del antibiótico, más negativas son las cargas, y cuanto mayor es el grado de hidrofobia, menos probable es que penetren a través de la membrana externa⁹⁵. Las moléculas pequeñas hidrófilas con una carga zwitteriónica, como el imipenem, son muy permeables. Las moléculas de mayor tamaño, de carga elevada, como la carbenicilina, son mucho menos permeables.

Las mutaciones que dan lugar a la pérdida de porinas específicas pueden aparecer en cepas clínicas y determinan la mayor resistencia a los antibióticos β -lactámicos. La resistencia a aminoglucósidos y carapenémicos que aparece durante el tratamiento se ha asociado con la falta de producción de proteínas de la membrana externa. Por ejemplo, la aparición de resistencia a imipenem durante el tratamiento, observada en hasta el 25% de infecciones por *P. aeruginosa*, se ha atribuido a la pérdida mutacional de su proteína OprD (también conocida como porina D2)⁹⁶.

La resistencia al ácido nalidíxico y a otras quinolonas se ha asociado con alteraciones de las proteínas de la membrana externa en *Serratia marcescens* y *P. aeruginosa*⁹⁷⁻⁹⁹. No obstante, la resistencia mutacional de alto nivel, de paso único, al ácido nalidíxico por bacilos gramnegativos aeróbicos se produce con una frecuencia de 10^{-7} , mientras que la resistencia de bajo nivel a las quinolonas más nuevas (menos de 10 veces la CMI) suele obtenerse con una selección de paso único de menos de alrededor de 10^{-9} a 10^{-10} . La resistencia a cloranfenicol mediada por plásmido como consecuencia de una disminución de la permeabilidad se ha demostrado en *E. coli*¹⁰¹.

Permeabilidad de la membrana interna

La velocidad de entrada de las moléculas de aminoglucósido en células bacterianas está en función de su unión a un transportador aniónico en general no saturable, donde conservan su carga positiva y, más tarde, son «propulsadas» a través de la membrana citoplasmática por la carga negativa interna de la célula¹⁰². Este proceso requiere energía, y, antes de que tenga lugar un transporte significativo, debe estar presente un nivel mínimo de carga negativa interna en la célula (*fuerza motriz protónica*)¹⁰³. El nivel de carga interna necesario puede depender de la concentración real de aminoglucósidos en un momento determinado. La generación de energía o la fuerza motriz protónica necesaria para el transporte de sustratos en la célula pueden alterarse en mutantes resistentes a aminoglucósidos.

Las cepas resistentes a aminoglucósidos pueden aparecer en el curso de un tratamiento prolongado con estos antimicrobianos¹⁰¹. Estas cepas suelen tener un fenotipo de «colonias pequeñas» debido a su reducida velocidad de crecimiento. Pueden ser inestables e invertirse hasta un fenotipo sensible en ausencia de una presión selectiva de los aminoglucósidos. No está claro el significado clínico de estas cepas. Pueden conservar cierto grado de virulencia¹⁰⁴ y rara vez pueden provocar una bacteriemia letal¹⁰⁵. Puesto que el metabolismo oxidativo es esencial para la acción de captación de los aminoglucósidos y para el crecimiento y desarrollo celular, se han detectado mutantes de *Pseudomonas* deficientes en citocromos específicos. Se han descrito mutantes resistentes con sistemas defectuosos de transporte electrónico en *E. coli*, *S. aureus* y el género *Salmonella*.

Promoción de la eliminación de antibióticos Tetraciclinas

La expulsión activa de antimicrobianos se reconoce cada vez más como un mecanismo habitual de resistencia en muchos patógenos relevantes desde

un punto de vista clínico. Algunas cepas de *E. coli*, especies de *Shigella* y otros microorganismos entéricos expresan un sistema transportador de membrana que da lugar a multiresistencia por la expulsión del antimicrobiano¹⁰⁶. Muchos de ellos son sistemas transportadores dependientes de la energía, regulados, multicomponentes que favorecen la expulsión activa de múltiples clases de antibióticos. También existen bombas específicas de expulsión que favorecen la salida de clases específicas de antimicrobianos.

El principal mecanismo de resistencia a las tetraciclinas detectado en microorganismos gramnegativos entéricos es la disminución de la acumulación de tetraciclina (v. tabla 18.6). Esta disminución de la captación es un proceso dependiente de la energía que se relaciona con la generación de una proteína de la membrana interna producida por determinantes de la resistencia a tetraciclina (designados como Tet) o genes de resistencia para los derivados de la oxitetraciclina (Otr). El mecanismo primario de la disminución de la acumulación de tetraciclina es a través de la expulsión activa del antibiótico a través de la membrana celular¹⁰⁷. La disminución de la captación de la tetraciclina desde el medio extracelular también explica la disminución de la acumulación en el interior de las células resistentes. Estos determinantes de resistencia pueden encontrarse en el cromosoma o los plásmidos y con frecuencia se detectan en elementos genéticos transponibles. Los genes de resistencia a tetraciclina en general son inducibles por concentraciones subinhibidoras de tetraciclina. Se han descrito más de 40 determinantes de resistencia a tetraciclinas, la mayoría de los cuales median la expulsión del antimicrobiano^{107,108}. Previamente sus genes se designaron por letras (es decir, Tet A, Tet B). Puesto que en la actualidad hay más determinantes que letras en el alfabeto inglés, los nuevos genes *tet* se designan por números¹⁰⁶. Las bombas de eliminación de tetraciclinas afectan fundamentalmente a las tetraciclinas de primera generación, pero muestran poca actividad frente a las glicilciclinas más modernas (tigeciclina) y las aminometilciclinas, como omadaciclina¹⁰⁹.

Macrólidos y estreptograminas

En algunas cepas de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus* y *S. epidermidis*, un mecanismo de expulsión activa provoca resistencia a macrólidos, estreptograminas y azalídos¹¹⁰. Este mecanismo está mediado por los genes *mef* (que significa expulsión de macrólidos) en los estreptococos y genes *msr* (que significa resistencia a macrólidos y estreptograminas) en estafilococos¹¹¹. En los estreptococos del grupo B se ha descrito un sistema de expulsión similar, codificado por un gen llamado *mreA* (por la expulsión en la resistencia a macrólidos)¹¹². Este mecanismo de resistencia es prevalente en las infecciones extrahospitalarias¹¹³ y la diseminación de estos genes de resistencia entre importantes patógenos bacterianos constituye una amenaza importante para la utilidad de los antibióticos macrólidos (tabla 18.7).

β -lactámicos

Los mecanismos de expulsión activa también pueden contribuir a la expresión completa de resistencia a β -lactámicos en *P. aeruginosa*. Las bombas de expulsión multifármacos en la membrana interna y externa de la bacteria actúan junto con las β -lactamasas periplásmicas y bloqueadores de la permeabilidad de la membrana para proteger al patógeno frente a los β -lactámicos¹¹⁴.

Fluoroquinolonas

La expulsión activa de fluoroquinolonas se ha detectado en bacterias entéricas¹¹⁵ y en estafilococos¹¹³. Esta expulsión puede relacionarse con un transportador de multiresistencia antimicrobiana¹¹³ (es decir, NorA) o una bomba de expulsión específica de quinolonas (es decir, EmrAB, AcrAB o *qepA* mediada por plásmidos)¹¹⁶. Este mecanismo de limitar el acceso de niveles altos de fluoroquinolonas actúa junto con otros mecanismos (mutaciones puntuales de las ADN girasas, protección frente a las girasas, barreras de permeabilidad y acetilación) para la expresión completa de resistencia a quinolonas¹¹⁷.

Alteración de los lugares diana Alteración de los lugares diana ribosómicos Macrólidos, lincosamidas, estreptograminas

La resistencia a una amplia variedad de antimicrobianos, incluyendo tetraciclinas, macrólidos, lincosamidas, estreptograminas y aminoglucósidos, puede ser consecuencia de la alteración de los lugares de unión ribosómicos. La falta de unión del antibiótico a su lugar diana en la ribosoma afecta a su capacidad para inhibir la síntesis proteica y el crecimiento celular. Para los macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B (MLS_B), es el mecanis-

TABLA 18.7 Mecanismos de resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas

ESPECIES BACTERIANAS	GEN DESIGNADO	FENOTIPO	MECANISMO DE RESISTENCIA	PATRÓN DE RESISTENCIA			
				Anillo de 14 o 15 átomos de carbono	Anillo de 16 átomos de carbono	CLINDAMICINA	ESTREPTOGRAMINA B
Streptococos, enterococos	<i>erm</i> (A, B)	MLS _B -inducible	Metilación ribosómica	(s) I o R	(s) I o R	(s) I o R	(s) I o R
	<i>erm</i> (A, B)	MLS _B -constitutiva	Metilación ribosómica	R	R	R	R
	<i>mef</i> (A o E)	M	Expulsión	I o R	S	S	S
	<i>L4/L22 mut</i>	M	Mutación ribosómica	R	R	S	S
	<i>inu</i> (B)	L	Inactivación	S	S	S-I	S
Estafilococos	<i>erm</i> (A, C)	MLS _B -inducible	Metilación ribosómica	R	(s)	(s)	(s)
	<i>erm</i> (A, C)	MLS _B -constitutiva	Metilación ribosómica	R	R	R	R
	<i>msr</i> (A o B)	MS _B	Expulsión	R	S	S	R
	<i>vgb</i> , <i>vgbB</i>	S _B	Inactivación	S	S	S	R
	<i>ere</i> (A o B)	M	Inactivación	R	R	S	S
	<i>inu</i> (A)	L	Inactivación	S	S	S-I	S

Estructuras en anillo de 14 o 15 átomos de carbono: eritromicina, claritromicina, azitromicina; estructuras en anillo de 16 átomos de carbono: espiramicina. I, sensibilidad intermedia; L, lincosamidas; M, macrólidos; MLS_B, macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B; R, resistente; (s), sensible *in vitro*, pero puede seleccionar clones resistentes *in vivo*; S, sensible.

mo principal de multirresistencia entre microorganismos grampositivos aeróbicos y anaeróbicos¹¹¹. La resistencia está mediada por los productos del gen *erm* (metilación ribosómica de eritromicina), por diversas enzimas metilasa (MLS_B, determinante) que dimetilan los residuos de adenina en el ARN 23S ribosómico (ARNr) de la subunidad 50S del ribosoma procariótico, alterando así la unión de MLS_B al ribosoma (v. tabla 18.7). Las diferentes clases de este determinante de resistencia pueden localizarse en plásmidos o en el cromosoma bacteriano.

La resistencia MLS_B como consecuencia de la metilación ribosómica se ha descrito en muchas especies, incluidos *S. aureus*, *Streptococcus sanguinis*, *B. fragilis* y *Clostridium perfringens*. La resistencia MLS_B puede ser constitutiva o inducible por otros macrólidos más antiguos (p. ej., eritromicina) o los azálidos más nuevos. En *S. pneumoniae*, la resistencia está codificada por el gen *erm(B)*, que es responsable de la metilación del bucle V de la subunidad ribosómica 23S¹¹⁸. Además, se han descrito mutaciones puntuales en las proteínas ribosómicas L4 y L22 de la subunidad 50S que hacen que *S. pneumoniae* sea resistente a macrólidos¹¹⁹.

En los estreptococos, la resistencia inducible está provocada por diversas lincosamidas y macrólidos, lo que se traduce en una resistencia cruzada a los antibióticos MLS_B. En los estafilococos, solo los macrólidos de 14-15 átomos de carbono inducen metilación de MLS_B y los microorganismos expresan resistencia exclusiva a estos antimicrobianos.

Tetraciclina

La resistencia a tetraciclina puede estar mediada por distintos mecanismos, siendo los más habituales los de expulsión del antimicrobiano y el de protección ribosómica (v. tabla 18.6)¹²⁰. En *Helicobacter pylori* se ha detectado un mecanismo poco común de resistencia a tetraciclina a través de una alteración de la diana de acción¹²¹. Este microorganismo puede poseer una mutación en su ARNr 16S que limita la unión de tetraciclina a su diana en la subunidad 30S del ribosoma bacteriano.

Aminoglucósidos

La resistencia a aminoglucósidos también está mediada a nivel ribosómico. En las enterobacterias y bacterias gramnegativas no fermentativas, la metilación de ARNr 16S (el lugar en el que los aminoglucósidos se unen e inhiben la síntesis proteica) por enzimas habitualmente vehiculizadas por plásmidos está mediada por al menos siete genes distintos (*armA*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC*, *rmtD*, *rmtE* y *npmA*)¹²². En la actualidad se reconoce como el mecanismo más importante de resistencia a todos los aminoglucósidos parenterales que parece propagarse a nivel mundial^{123,124}. Se ha demostrado que las mutaciones de la proteína S12 de la subunidad 30S interfieren con la unión de estreptomina al ribosoma. La resistencia ribosómica a la estreptomina puede ser una causa importante de resistencia entre las cepas enterocócicas¹²⁵. La resistencia ribosómica a los aminoglucósidos 2-desoxiestreptamina (gentamicina, tobramicina y amikacina) parece poco frecuente y puede requerir múltiples mutaciones, ya que estos aminoglucósidos parecen unirse a diversos sitios de las subunidades 30S y 50S del ribosoma procariótico. La resistencia ribosómica suele asociarse con una disminución de la acumulación intracelular del antimicrobiano¹²⁶.

Cetólidos

La utilidad clínica de los cetólidos es limitada, pero ya se han descrito cepas clínicas de *S. pneumoniae* resistente a telitromicina, que se deben a la expresión constitutiva del gen *erm*, mutaciones en los dominios II y V de los sitios de unión de ARNr 23S y mutaciones en las proteínas ribosómicas L4 y L22¹²⁷.

Oxazolidinonas

La resistencia a linezolid, la principal oxazolidinona utilizada en la actualidad en clínica, se ha descrito en cepas grampositivas (*S. aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *S. epidermidis*) como consecuencia de mutaciones puntuales en los genes que codifican el ARNr 23S de la subunidad ribosómica 50S, el principal lugar de unión del antibiótico¹²⁸. Específicamente, durante la traducción de los ribosomas bacterianos, se inhibe la translocación del peptidil-ARN de transferencia (ARNt) desde el lugar A al P a través de las sustituciones de guanina (G) por uridina (U) en posición 2576 o lugares de unión similares en la región de la peptidil-transferasa de ARNr 23S¹²⁹. Este sigue siendo el mecanismo más frecuente de resistencia a linezolid de las cepas clínicas. En la bacteriemia por enterococo resistente a vancomicina (ERV) y en otra serie de patógenos más, como los estafilococos coagulasa-negativos y *S. aureus*, se ha observado la aparición de resistencia durante el tratamiento prolongado con linezolid¹³⁰. Otro mecanismo de resistencia, mediado por el gen *cfr*, es consecuencia de la metilación de adenosina en la posición 2503 del ARNr de 23S por una reacción metil transferasa¹³¹.

Alteración de las dianas precursoras de la pared celular: glucopeptidos

Enterococos

Los antibióticos glucopeptidos (vancomicina, teicoplanina) se unen al dipéptido D-alanil-D-alanina presente en los terminales del péptido original en los precursores de los peptidoglucanos, impidiendo su incorporación a la pared celular y deteniendo la síntesis de peptidoglucanos. En los enterococos, una resistencia adquirida de alto nivel a la vancomicina se desarrolla por la alteración de estas dianas precursoras de la pared celular a través de la sustitución de un aminoácido que modifica su extremo a depsipéptido D-alanil-D-lactato. El gen responsable de este cambio, el *vanA*, codifica una proteína que sintetiza estos precursores de los peptidoglucanos modificados, disminuyendo notablemente la afinidad de unión a la vancomicina^{132,133}.

La resistencia de los enterococos a la vancomicina se ha clasificado en fenotipos de la A a la N en función del genotipo, el tipo de alteración en la diana y el nivel de resistencia a la vancomicina o teicoplanina (tabla 18.8)^{134,135}.

Las cepas de *E. faecium* y *E. faecalis* con una resistencia de alto nivel a vancomicina y teicoplanina presentan una resistencia de clase A, que se transfiere por conjugación desde *E. faecium* a otras bacterias grampositivas¹³⁶, incluidas *E. faecalis*, *S. pyogenes*, *S. sanguis* y *Listeria monocytogenes*.

Las cepas de *E. faecium* y *E. faecalis* con resistencia de clase B poseen resistencia a vancomicina que varía de alta (CMI = 1.024 µg/ml) a baja

(CMI = 4 µg/ml) y son sensibles a teicoplanina. Los genes que determinan el fenotipo VanB son autotransferibles por conjugación a otras cepas de *Enterococcus*^{137,138} y se han observado en especies anaeróbicas, presumiblemente mediante transferencia genética en el intestino humano.

Las cepas de *E. faecium* y *E. faecalis* con resistencia de clase B poseen resistencia a vancomicina que varía de alta (CMI = 1.024 µg/ml) a baja (CMI = 4 µg/ml) y son sensibles a teicoplanina. La vancomicina, pero no la teicoplanina, puede inducir resistencia a la vancomicina o a la teicoplanina en estas cepas. Los genes que determinan el fenotipo VanB son autotransferibles por conjugación a otras cepas de *Enterococcus*^{137,138}.

Todas las cepas de *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* y *E. flavescens* poseen una resistencia de bajo nivel a vancomicina y son sensibles a teicoplanina (fenotipo de clase C). La resistencia está mediada por genes cromosómicos conocidos como *vanC*₁, *vanC*₂, o *vanC*₃. El complejo del gen *vanC* genera la resistencia a la vancomicina mediante la síntesis de un dipéptido alternativo, D-alanina-D-serina, donde la serina sustituye a la alanina terminal. Otros genes variantes, conocidos como *vanE* y *vanG*, se han detectado en especies enterocócicas y también provocan diversos niveles de resistencia a glucopéptidos¹³⁴ (v. tabla 18.8).

Estafilococos

Desde 1987, estudios publicados en EE.UU. y Japón han documentado brotes de *S. epidermidis*¹³⁹, *S. haemolyticus*¹⁴⁰ y *S. aureus* con sensibilidad intermedia a la vancomicina (SAIV)¹⁴¹. En EE.UU., la primera cepa de *S. aureus* resistente a vancomicina (SARV) de alto nivel se obtuvo en 2002 de una úlcera del pie en un paciente diabético que recibía hemodiálisis crónica, que albergaba *S. aureus* junto con una cepa ERV de la úlcera¹⁴². La secuenciación del ADN reveló genes *vanA* idénticos en ambas cepas y un análisis molecular adicional implicó una transferencia de resistencia mediada por plásmido, a través del gen *vanA* que codificaba el elemento genético Tn1546, a partir de la cepa de enterococo (ERV) a la cepa SARM sensible a vancomicina obtenida del mismo paciente, lo que la hizo resistente a vancomicina (SARV)¹⁴³.

S. aureus con resistencia intermedia a vancomicina (SAIV) surgió probablemente por una exposición prolongada a la vancomicina a concentraciones subóptimas, y es el resultado de numerosas mutaciones en los genes que controlan la biosíntesis de la pared celular. Desde el punto de vista fenotípico, los clones del SAIV expresan paredes celulares con una capa de peptidoglucanos anormalmente gruesa, que tiene enlaces cruzados no desarrollados de forma completa¹⁴⁴. La pared celular de algunas cepas del SAIV contiene precursores de glutamina no amidados, que aportan un número aumentado de lugares de unión falsos para la vancomicina¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Las moléculas de vancomicina se adsorben en estos lugares de unión excesivos, lo que evita que el antibiótico alcance su diana y permite una síntesis libre de inhibición de los peptidoglucanos en la membrana citoplasmática¹⁴³.

Alteración de las enzimas diana

β-lactámicos

Los antibióticos β-lactámicos inhiben a las bacterias mediante la unión covalente a las PBP de la membrana citoplasmática. Estas proteínas diana catalizan la síntesis del peptidoglucano que forma la pared celular de las bacterias¹⁴⁸. Las alteraciones de las PBP pueden dar lugar a resistencia antimicrobiana a β-lactámicos.

En las bacterias grampositivas, la resistencia a antibióticos β-lactámicos puede asociarse con una disminución de la afinidad de las PBP por el antibiótico¹⁴⁹ o con un cambio de la cantidad de PBP producida por la bacteria¹⁵⁰. En algunas cepas clínicas están presentes múltiples mecanismos. Las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina aisladas en Sudáfrica demostraron varios cambios de las PBP (es decir, disminución de la afinidad de algunas PBP, pérdida de otras y aparición de PBP no presentes en las células más sensibles)¹⁵⁰. Los genes que codifican estas PBP son mosaicos formados por segmentos procedentes de neumococos sensibles y de estreptococos comensales resistentes¹⁵¹. En *S. aureus*^{152,153} y *E. faecium*¹⁵⁴ pueden ser inducibles PBP adicionales (es decir, su producción es estimulada por la exposición del microorganismo al antibiótico β-lactámico). Estas PBP inducibles poseen una menor afinidad por estos antibióticos, lo que las hace menos sensibles a la inhibición por concentraciones bajas del antimicrobiano.

Resistencia de SARM

La expresión del gen *mecA*, que codifica la PBP2A, una proteína con una baja afinidad por los antibióticos β-lactámicos que da lugar a resistencia a meticilina, nafcilina, oxacilina y cefalosporinas, confiere resistencia a la meticilina a *S. aureus*. El gen *mecA* es el componente estructural de la *cassette* génica *mec* y se inserta en la *cassette* cromosómica estafilocócica *mec* de mayor tamaño (SCC*mec*), que parece haberse adquirido por transferencia horizontal a partir de especies de *Staphylococcus* coagulasa-negativos^{154,155}. Como mínimo se han descrito cinco tipos diferentes SCC*mec* de secuencias genéticas y tamaños diversos. Los tipos I a III se detectan en cepas de SARM asociados a la asistencia sanitaria y tienen tendencia a ser de mayor tamaño y multiresistentes; los tipos IV y V se asocian con cepas de SARM extrahospitalarias, tienen tendencia a ser más pequeñas y sensibles a antibióticos diferentes de los β-lactámicos.

La expresión del gen de resistencia a meticilina está controlada por dos componentes reguladores del gen *mec*, *mecR1-mecI*, y los genes de las β-lactamasas, *blaI*, *blaR1* y *blaZ*, que pueden regular a la baja la transcripción *mecA*. Aunque el gen *mecA* está presente en todas las cepas de SARM, la expresión fenotípica de resistencia a meticilina es más variable. Por ejemplo, las cepas de *S. aureus* que crecen a 32 °C más que a 37 °C tienen más probabilidades de expresar resistencia al antimicrobiano¹⁵⁵. La expresión de resistencia parece modificada también por genes auxiliares, como *fem* y *aux*, que están presentes en el cromosoma estafilocócico y afectan a diversos pasos en la síntesis de peptidoglucano¹⁵⁶.

Se ha demostrado que las PBP de las cepas de *N. gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* y *H. influenzae* resistentes a penicilina β-lactamasa-negativas poseen una disminución de la afinidad de unión a penicilina¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Sus PBP parecen codificadas por genes híbridos que contienen segmentos de ADN extraídos de cepas resistentes de especies relacionadas, de forma similar a los neumococos resistentes a penicilina. Las mutaciones que dan lugar a la pérdida de las proteínas de la membrana externa pueden asociarse con la adquisición de resistencia a penicilina en cepas de *N. meningitidis* no productoras de penicilinas, lo que sugiere que la alteración de la permeabilidad también puede contribuir a la resistencia¹⁶⁰. La pérdida progresiva de la actividad de los β-lactámicos por diversos mecanismos en *N. gonorrhoeae*, unida a su notable capacidad para adquirir otros genes de resistencia mediante la transformación y transferencia de plásmidos, puede ser responsable de la aparición de una gonorrea intratable resistente a todos los antibióticos¹⁶¹.

TABLA 18.8 Resistencia a vancomicina en enterococos y estafilococos

	A	B	C	D	E	G	L	M	N
Vanco (µg/ml) (CMI)	64 a >500	4 a >500	2-32	64-128	16	12-16	8	>256	8
Teico (µg/ml) (CMI)	16 a >500	0,5-2	0,5-2	4-64	0,5	0,5	0,5	64- > 256	0,5
Expresión	Inducible	Inducible	Constitutiva, inducible	Constitutiva	Inducible	Inducible	Inducible	Inducible	Inducible
Localización genética	P, C	P, C	C	C	C	C	C	P, C	P, C
Alteración diana	D-ala-D-lac	D-ala-D-lac	D-ala-D-ser	D-ala-D-lac	D-ala-D-ser	D-ala-D-ser	D-ala-D-ser	D-ala-D-lac	D-ala-D-ser
Especies habituales	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i> (C-1) <i>E. casseliflavus</i> (C-2) <i>E. flavescens</i> (C-3)	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i>

C, cromosoma; CMI, concentración mínima inhibitoria; D-ala, D-alanina; D-lac, D-lactato; D-ser, D-serina; ND, no descrita; P, plásmido; Teico, teicoplanina; Vanco, vancomicina.

Los cambios de la permeabilidad y la disminución de la afinidad de las PBP son mecanismos detectados conjuntamente en cepas clínicas de *P. aeruginosa*¹⁶² y en cepas de *H. influenzae*¹⁶³ no productoras de β-lactamasas. Para producir este tipo de resistencia pueden ser necesarias múltiples mutaciones.

Quinolonas

La ADN girasa (también llamada *topoisomerasa II bacteriana*) es necesaria para que el superenrollamiento del ADN cromosómico en las bacterias permita una división celular eficiente¹⁶⁴. También se requiere una enzima relacionada, la topoisomerasa IV, para la segregación de los genomas bacterianos en las dos células hijas durante la división celular. Estas enzimas consisten en dos subunidades A codificadas por el gen *gyrA* y dos subunidades B codificadas por el gen *gyrB* (o *parC* y *parE* para la topoisomerasa IV). Aunque la mutación espontánea en el locus *gyrA* es la causa más habitual de resistencia a múltiples fluoroquinolonas en las bacterias entéricas, las alteraciones de la subunidad B también pueden afectar a la resistencia a estos antimicrobianos. La resistencia a quinolonas puede acontecer como consecuencia de una disminución de la permeabilidad de la pared celular, de la expulsión o del mecanismo de protección enzimática^{10,113}.

La ADN girasa es el sitio primario de acción de las bacterias gramnegativas, mientras que la topoisomerasa IV es la principal diana de las quinolonas en las bacterias grampositivas, incluido *S. aureus*. Se han descrito mutaciones en diversos locus cromosómicos que dan lugar a una alteración de las ADN girasas resistentes al ácido nalidixico y a las fluoroquinolonas más nuevas en enterobacterias y *P. aeruginosa*¹⁶⁵. Muchas de estas mutaciones incluyen la sustitución de aminoácidos individuales en la región que determina resistencia a las quinolonas (QRDR; localizada entre los aminoácidos 67 y 106 en la subunidad girasa A), que participa en la generación del complejo ADN girasa-ADN bacteriano¹⁶⁶. En Japón se puso de relieve que las cepas clínicas de *C. freundii* eran resistentes a altas concentraciones de las quinolonas más nuevas como consecuencia de alteraciones de la ADN girasa¹⁶⁷.

En diversas enterobacterias se ha encontrado resistencia a quinolonas mediada por plásmidos, que es conferida por proteínas codificadas por *qnr* que se unen a la ADN girasa, que es la diana del antibiótico, y la protegen de la acción de las quinolonas. Aunque la resistencia a fluoroquinolonas asociada a los genes *qnr* originados por los plásmidos es de bajo nivel, estos genes suelen estar relacionados con otros determinantes de resistencia antibiótica, portados en el mismo elemento móvil, y se han asociado con fenotipos de multiresistencia^{9,113,168,169}. La otra resistencia a quinolonas derivada de plásmidos, codificada por el gen *aac(6)-Ib cr* y derivada por mutación de una enzima modificadora de aminoglucósidos contenida en el plásmido, parece ampliamente diseminada entre cepas de *E. coli* en EE.UU. y provoca una resistencia de bajo nivel a ciprofloxacino^{78,113}.

Sulfamidas

Hay dos genes habituales que median la resistencia a sulfamidas en las bacterias patógenas: *sul1* y *sul2*. Estos genes dan lugar a formas alteradas de la enzima diana de las sulfamidas, la dihidropteroato sintasa (DHPS)¹⁷⁰. Esta enzima es esencial para la síntesis de ácido fólico en las bacterias sensibles. Las enzimas alteradas de DHPS mediadas por los genes de resistencia a sulfamidas dejan de unirse a estos antimicrobianos, aunque continúan sintetizando dihidropteroato a partir del sustrato ácido paraaminobenzoico. El gen ubicuo *sul1* forma parte de la familia de los integrones de clase I, dando lugar a una resistencia generalizada a las sulfamidas^{32,170}.

Trimetoprima

La trimetoprima es un potente inhibidor de la dihidrofolatorreductasa (DHFR) bacteriana. Se han descrito muchas enzimas DHFR alteradas con la pérdida de inhibición por trimetoprima a partir de genes, detectados principalmente en plásmidos R. Estos genes DHFR alterados están muy difundidos en bacterias gramnegativas y se detectan en estafilococos (gen *dfrA*)^{171,172}.

Protección de los sitios diana

Tetraciclina

La resistencia a tetraciclina puede acontecer por un mecanismo que interfiere con la capacidad del antimicrobiano para unirse al ribosoma. Los genes de resistencia, como *tetM* y otros (v. tabla 18.6) protegen al ribosoma de la acción de las tetraciclina. El determinante Tet M está presente ampliamente en microorganismos grampositivos y en especies de *Mycoplasma*¹²⁷, *Ureaplasma*²⁰, *Campylobacter*¹²⁷ y el género *Neisseria*^{22,23}. El gen *tetM* produce una proteína con una actividad parecida a la del factor de elongación, que estabiliza las interacciones entre el ARNt y el ribosoma en presencia de moléculas de tetraciclina.

Fluoroquinolonas

El gen de resistencia antimicrobiana mediada por plásmidos, reconocido recientemente, que media la resistencia a quinolonas parece actuar como un sistema de protección de la diana¹⁰. El mecanismo de resistencia parece proteger la ADN girasa frente a la unión a las quinolonas, lo que permite que la bacteria resista sus efectos inhibidores. Cuando este determinante de resistencia de bajo nivel se expresa junto con otro gen de resistencia a quinolonas, como las mutaciones de la ADN girasa o las bombas de expulsión, pueden provocar fracasos clínicos a la administración de esta clase de antimicrobiano¹¹³.

Sobreproducción de dianas

Sulfamidas y trimetoprima

Las sulfamidas compiten con el ácido paraaminobenzoico para unirse a la enzima DHPS y detener la generación de pteridinas y ácidos nucleicos. En algunas bacterias, la resistencia a sulfamidas puede estar mediada por la producción excesiva de la enzima sintética de DHPS. El gen responsable de esta enzima es *felP*, y las cepas de bacterias que producen un exceso de la enzima pueden superar la inhibición de las sulfamidas¹⁷⁰. La resistencia a trimetoprima puede acontecer de una forma similar a través de la producción de cantidades excesivas de la enzima a partir del gen cromosómico bacteriano *folA*¹⁷².

Evitación de la inhibición antimicrobiana

Otro mecanismo de adquisición de resistencia a antimicrobianos específicos es a través del desarrollo de auxótrofos, que tienen requisitos de factores de crecimiento diferentes de los de la cepa salvaje. Estas mutantes requieren sustratos normalmente sintetizados por las enzimas diana. Si los sustratos están presentes en el entorno, el microorganismo puede crecer a pesar de la inhibición de la enzima sintética. Los enterococos pueden ser auxótrofos del folato, lo que requiere la adquisición ambiental de ácido fólico para su crecimiento. En el proceso pueden llegar a ser intrínsecamente resistentes a los inhibidores del ácido fólico (sulfamidas o trimetoprima). Las bacterias con mutaciones en la enzima timidilato sintetasa pueden conservar su viabilidad, pero llegan a ser «timina dependientes». Requieren un aporte exógeno de timidina para sintetizar el timidilato a través de vías de rescate y son muy resistentes a sulfamidas y a trimetoprima¹⁷³.

En la tabla 18.9 se proporciona una recopilación de los mecanismos de resistencia más frecuentes usados por los patógenos bacterianos habituales para inhibir las acciones de los antimicrobianos. Dentro de las células bacterianas individuales es cada vez mayor el número de mecanismos que actúan al mismo tiempo. En los apartados siguientes se considera el problema de la expresión de multiresistencia.

Resistencia a antimicrobianos nuevos, antiguos y otros

En la tabla 18.10 se resumen los principales mecanismos de resistencia antimicrobiana a los antibióticos más nuevos y a otros antiguos, como la polimixina B y la colistina, que se han convertido en temas de interés renovado como respuesta a la progresiva resistencia antimicrobiana.

Oxazolidinonas

La resistencia a linezolid depende principalmente de alteraciones del sitio de unión a ARNr 23S, que inhiben las acciones de este compuesto sobre la traducción bacteriana¹⁷⁴. Los mecanismos de expulsión también pueden contribuir a la disminución de la actividad del linezolid en algunas especies bacterianas¹⁷⁵.

Hoy día, la *daptomicina*, un lipopéptido, se usa ampliamente para tratar las infecciones por SARM y por *S. aureus* resistente a glucopéptidos. El antimicrobiano induce cambios de la permeabilidad y la pérdida de potasio intracelular en bacterias grampositivas sensibles. A menudo la resistencia se asocia con una pared celular anormalmente gruesa, característica de las cepas de SAIV^{176,177}. La acumulación de mutaciones, en especial con el gen *mprF* (que codifica la lisilfosfatidilglicerol sintetasa), indica que las alteraciones en los sitios potenciales de unión de la membrana celular explican la disminución de la actividad de este antimicrobiano¹⁷⁸. En los enterococos, se ha descrito que las mutaciones del gen *LiaF*, implicado en la respuesta de la cubierta bacteriana a los antibióticos y los péptidos antimicrobianos, y el gen *gaped*, que genera una enzima posiblemente implicada en el metabolismo de los fosfolípidos de la membrana celular, se cuentan entre los mecanismos de resistencia a la *daptomicina*^{179,180}.

La *tigeciclina* es un antibiótico glicilciclina con un mecanismo de acción similar al de las tetraciclina, pero con una resistencia destacada a muchos de los mecanismos de resistencia de referencia a las tetraciclina. Evidencias

recientes indican que en algunos bacilos gramnegativos multiresistentes se expresan bombas de expulsión poco comunes^{181,182}. Otro fármaco novedoso parecido a las tetraciclinas, denominado omadaciclina, parece ser bastante resistente a los efectos de los múltiples mecanismos de resistencia a las tetraciclinas¹⁰⁹. Será interesante determinar los tipos de nuevos mecanismos de resistencia que surjan en los patógenos en respuesta a esta aminometilciclina.

Un fármaco novedoso, plazomicina, fue aprobado en 2018 para infecciones del tracto urinario y ha demostrado una actividad mejorada en comparación con otros aminoglucósidos más antiguos por la resistencia a muchas de las enzimas modificadoras de aminoglucósidos^{183,184}. Este fármaco nuevo tiene una sustitución de un ácido hidroxilaminobutírico en la posición 1 y una sustitución hidroxietilo en la posición 6 de la estructura central del aminoglucósido, lo que le hace menos sensible a numerosas enzimas modificadoras de aminoglucósidos. Algunos patógenos difíciles de tratar, como cepas de *Acinetobacter* y del género *Pseudomonas* sumamente resistentes a antibióticos, pueden seguir siendo sensibles a la plazomicina.

Quinupristina-dalfopristina es una combinación de estreptograminas sinérgicas que inhiben la síntesis de proteínas mediante la unión al ARNr 23S de la subunidad ribosómica 50S. La resistencia de las bacterias grampositivas puede aparecer por modificación enzimática (los genes *vatD* y *vatE* que codifican acetiltransferasas que inactivan la dalfopristina), por expulsión activa y por alteración de la diana¹⁸⁵.

Las *polimixinas* son antibióticos peptídicos catiónicos que alteran la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. La administración de polimixina B o colistina (un profármaco, también llamado polimixina E) se ha reactivado por el número limitado de opciones terapéuticas disponibles para tratar los bacilos multiresistentes. La resistencia es atribuible a mutaciones de la porina o a la unión del antimicrobiano a la cápsula polisacárida¹⁸⁶, a alteraciones de la afinidad de unión a la diana de la polimixina B, el lípido de la membrana externa (el operón *pmr*)¹⁸⁷, o al aumento de expresión de la bomba de expulsión (el gen *metAB oprM*)¹⁸⁸. Recientemente ha aparecido un mecanismo de resistencia nuevo que está mediado por la transferasa de fosfoetanolamina transportada por el plásmido⁹. Cuando se añade este fosfato al núcleo del lípido A β -1,6 diglucosamina del lipopolisacárido, se bloquea el acceso de unión de las polimixinas a su diana dentro de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Se sabe que hay tres genes de resistencia a la colistina móviles distintos, designados *mcr-1* a *mcr-3*, que se propagan en las bacterias entéricas⁹.

Fosfomicina

La fosfomicina es un antibiótico inhibidor de la pared celular que se une a una enzima en el paso inicial de la biosíntesis de los peptidoglicanos (MurA). Posee actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. La resistencia a la fosfomicina se produce por tres mecanismos: 1) dis-

TABLA 18.9 Mecanismos de resistencia presentes en los patógenos habituales

PATÓGENO	FENOTIPO DE RESISTENCIA	MECANISMO PRINCIPAL DE RESISTENCIA
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	β -lactámicos Macrólidos, lincosamidas, estreptogramina B	Alteración de enzimas diana (PBP) Alteración diana ribosómica (metilación del residuo adenina en el dominio V de ARNr 23S: <i>ermB</i>); expulsión (<i>mefE</i>)
	Tetraciclinas Trimetoprima y sulfamidas	Protección de la diana ribosómica (<i>tetM</i>) Alteración de enzimas diana (dihidrofolato reductasa; trimetoprima; dihidropteroato sintasa: <i>sul1</i> , <i>sul2</i> en sulfamidas)
	Fluoroquinolonas	Alteración de enzimas diana (ADN girasa: mutaciones <i>gyrA</i> ; topoisomerasa IV: mutaciones <i>parC</i>)
<i>Staphylococcus aureus</i>	β -lactámicos Penicilina Meticilina, oxacilina, nafcilina y cefalosporinas (SARM)	Inhibición enzimática (producción de penicilinas) Alteración de la enzima diana: PBP2A (<i>mecA</i>)
	Glucopéptidos SAIG	Alteración de los precursores diana de la pared celular (la pared celular engrosada se une al antimicrobiano y le impide alcanzar su diana)
	SARG	Alteración de los precursores diana de la pared celular (transferencia de genes <i>vanA</i> mediada por plásmidos a partir de ERV, que da lugar a precursores peptidoglicanos D-ala-D-lac)
Enterococos	β -lactámicos (ampicilina)	Alteración de enzimas diana (PBP5 en <i>Enterococcus faecium</i>); inhibición enzimática: rara (penicilinas en <i>Enterococcus faecalis</i>)
	Aminoglucósidos	Mutaciones de la diana ribosómica, inhibición enzimática (resistencia de alto nivel: enzimas modificantes de aminoglucósidos)
	Vancomicina	Alteración de los precursores diana de la pared celular (resistencia de alto nivel: fenotipos VanA, VanB, VanD; resistencia de bajo nivel: fenotipos VanC, VanE, VanG)
	Linezolid	Alteración diana ribosómica (mutación G2576U en el dominio V de ARNr 23S)
	Quinupristina-dalfopristina	Inhibición enzimática; expulsión; modificación de la diana (<i>E. faecium</i>)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Penicilinas	NGPP: inhibición enzimática (penicilinas adquirida a través de plásmidos); NGCR: alteración de enzimas diana (PBP)
	Fluoroquinolonas	Alteración de enzimas diana (ADN girasa, topoisomerasa IV); expulsión (sistema de expulsión MtrR-CDE)
	Tetraciclinas Macrólidos	Protección de la diana ribosómica (gen <i>tetM</i>) Expulsión; alteración de la diana ribosómica (mutación C2611T en el dominio V de ARNr 23S)
	MDR	Expulsión (sistema MtrR-CDE: confiere resistencia a penicilina, tetraciclinas y macrólidos)

(Continúa)

TABLA 18.9 Mecanismos de resistencia presentes en los patógenos habituales (cont.)

PATÓGENO	FENOTIPO DE RESISTENCIA	MECANISMO PRINCIPAL DE RESISTENCIA
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	β-lactámicos	Inhibición enzimática (AmpC, cefalosporinas, β-lactamasas de espectro ampliado; metalo-β-lactamasas); expulsión activa (MexAB); disminución de la permeabilidad de la membrana externa (pérdida del canal OprD)
	Aminoglucósidos	Inhibición enzimática (enzimas modificantes de aminoglucósidos); expulsión (MexXY); alteración de la diana ribosómica (metilación ribosómica)
	Fluoroquinolonas	Expulsión (MexAB, CD, EF, XY, GH, VW); alteración de enzima diana (mutaciones de ADN girasa: <i>gyrA</i>)
	MDR	Sobreexpresión del sistema de expulsión activo MexA-MexB-OprM (resistencia a quinolonas, tetraciclinas y trimetoprima)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	β-lactámicos	Inhibición enzimática (cefalosporinas AmpC, β-lactamasas adquiridas por plásmidos de las familias TEM, SHV, CTX-M, PER y VEB; MBL de las familias IMP, VIM, SIM; y carbapenemasas serina tipo OXA); alteración de enzima diana (PBP); reducción de la permeabilidad de la membrana externa; bombas de expulsión
	Aminoglucósidos	Inhibición enzimática (enzimas modificantes de aminoglucósidos); bombas de expulsión
	Quinolonas	Bombas de expulsión
	Tigeciclina	Bombas de expulsión
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	β-lactámicos	Membrana externa impermeable; inhibición enzimática (metalo-β-lactamasas inducibles, L1, L2)
	TMP-SMX	Alteración de las enzimas diana de sulfamidas (genes <i>sul1</i> , <i>sul2</i> : asociados con plásmidos o integrones de clase 1)
	Fluoroquinolonas	Alteración de enzima diana (mutaciones ADN girasa); bombas de expulsión
	MDR	Bombas expulsión MDR (<i>smDEF</i> confiere resistencia a tetraciclinas, eritromicina, cloranfenicol, norfloxacino, ofloxacino)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	β-lactámicos	Inhibición enzimática (expresión constitutiva de penicilinas; β-lactamasas de espectro ampliado; carbapenemasas KPC y NDM-1); disminución permeabilidad de la membrana externa
	Fluoroquinolonas	Alteración de enzima diana (mutaciones de ADN girasa: <i>gyrA</i>); expulsión; protección del sitio diana (genes <i>qnr</i> mediados por plásmidos)
	Aminoglucósidos	Inhibición enzimática (enzimas modificantes de aminoglucósidos); alteración de la diana ribosómica (metilación ribosómica)
Especies de <i>Bacteroides</i>	β-lactámicos	Inhibición enzimática (cefalosporinas <i>cepA</i> codificadas cromosómicamente; metalo-β-lactamasas); expulsión (homólogos de las bombas RND); alteración de la diana de los antimicrobianos (PBP)
	Macrólidos, lincosamidas, estreptogramina B	Alteración de la diana ribosómica
	Tetraciclinas	Protección de la diana ribosómica (<i>tetQ</i>); expulsión
	Quinolonas	Alteración de enzima diana (mutaciones de la ADN girasa: <i>gyrA</i>); expulsión

AmpC, ampicilina C; *ARNr*, ARN ribosómico; *CTX-M*, cefotaxima M; *ERV*, enterococos resistentes a vancomicina; *IMP*, imipenem; *KPC*, carbapenemasa de *K. pneumoniae*; *MDR*, multirresistencia antimicrobiana; *MtrR*, resistencia transferible múltiple; *NDM*, metalo-β-lactamasa Nueva Delhi; *NGPP*, *N. gonorrhoeae* productor de penicilinas; *NGRC*, *N. gonorrhoeae* resistente cromosómicamente; *PBP*, proteína de unión a penicilina; *PER*, *Pseudomonas* de resistencia ampliada; *RND*, *resistance-nodulation-division*; *SAIG*, *S. aureus* de resistencia intermedia a glucopéptidos; *SARG*, *S. aureus* resistente a glucopéptidos; *SARM*, *S. aureus* resistente a metilicina; *SHV*, variante sulfhidrilo; *SIM*, imipenemasa Seúl; *TEM*, Temoneira; *TMP-SMX*, trimetoprima-sulfametoxazol; *VEB*, β-lactamasa de espectro ampliado Vietnam; *VIM*, metalo-β-lactamasa por integración Verona.

TABLA 18.10 Mecanismos de resistencia a antimicrobianos novedosos, antiguos y otros

MECANISMO	POLIMIXINA	FOSFOMICINA	DAPTOMICINA	LINEZOLID	QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA	METRONIDAZOL	TIGECICLINA
Inactivación enzimática	–	–	–	–	++	–	–
Disminución de la permeabilidad	–	++	+	+	–	–	+
Expulsión	+	–	–	+	+	–	++
Alteración de la diana	+++	+	++	++	+	–	–
Protección de la diana	–	–	+	–	–	–	–
Sobreproducción de diana	–	–	–	–	–	–	–
Evitar el proceso de inhibición	–	–	–	–	–	++	–
Bloqueo del antibiótico	++	+	–	–	–	–	–

+++; mecanismo más habitual; ++, habitual; +, poco frecuente.

minución de la permeabilidad por una reducción de la captación debida a una alteración de los transportadores de la fosfomicina; 2) modificación de la diana antibiótica (MurA), y 3) modificación antibiótica por parte de una de tres proteínas diferentes de resistencia para la fosfomicina, FosA, FosB o FosX, que son responsables de la apertura del anillo de oxirano de la fosfomicina, anulando su eficacia¹⁸⁹.

Metronidazol

La resistencia a *metronidazol* guarda relación con la pérdida de actividad de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida (NADPH) nitroreductasa a través de mutaciones del gen sintético *rdxA*. Esta actividad enzimática es esencial para convertir el metronidazol en su metabolito activo¹⁹⁰. En la tabla 18.10 se resumen estos mecanismos.

MECANISMOS DE MULTIRRESISTENCIA ANTIMICROBIANA ENTRE LAS BACTERIAS

Las bacterias pueden expresar más de un mecanismo de resistencia antimicrobiana, dando lugar a fenotipos de multirresistencia o incluso de panresistencia. Por ejemplo, el análisis molecular de las cepas de *P. aeruginosa* a partir de un brote nosocomial acontecido en Bélgica reveló la convergencia de diversas estrategias de resistencia antimicrobiana: 1) sobreexpresión de β -lactamasas cromosómicas Amp^C que confieren resistencia a múltiples antibióticos β -lactámicos; 2) pérdida mutacional de la porina OprD, que confiere resistencia a imipenem, y 3) regulación al alza del sistema de expulsión MexXY (un miembro de la familia RND, *resistance-nodulation-division*), que extrae fluorquinolonas, tetraciclinas, aminoglucósidos y β -lactámicos antipseudomonas¹⁹¹.

En general, en las bacterias gramnegativas la multirresistencia antimicrobiana suele iniciarse con la permeabilidad relativamente limitada de la membrana externa a muchos antibióticos, junto con la sobreexpresión de bombas de expulsión de multirresistencia antimicrobiana que pueden sacar múltiples antibióticos no relacionados¹⁹². Además, mediante la reducción de la concentración intracelular del antimicrobiano a valores inferiores a la CMI necesaria para la muerte bacteriana, los mecanismos de expulsión permiten la supervivencia de las bacterias durante periodos más prolongados, facilitando la acumulación de mutaciones de resistencia a nuevos antibióticos (p. ej., las que codifican las dianas de la topoisomerasa IV o ADN girasa, lo que hace que las fluorquinolonas sean ineficaces)¹⁹³.

Las bombas de expulsión de multirresistencia antimicrobiana clínicamente importantes pertenecen a varias familias diferentes: 1) la familia RND; 2) la superfamilia facilitadora mayor; 3) la familia estafilocócica de multirresistencia antimicrobiana, y 4) la familia de expulsión combinada de multirresistencia antimicrobiana y tóxica. Estas bombas de expulsión están difundidas entre los procariontes (fig. 18.6) y son responsables de la salida de sustancias tóxicas, lo que permite la supervivencia en entornos nocivos, como la vía biliar para las bacterias entéricas¹⁹⁴. También pueden desempeñar un papel en la mediación de la adhesión bacteriana a los tejidos

del huésped y la salida de los determinantes de virulencia, como se ha descrito en *P. aeruginosa*¹⁹⁵.

Las bacterias también pueden adquirir multirresistencia antimicrobiana a través de la transferencia secuencial de múltiples determinantes de resistencia localizados en los elementos genéticos móviles. Por ejemplo, los transposones conjugativos, como Tn916, que confieren resistencia a tetraciclinas y cloranfenicol, pueden propagarse fácilmente entre especies bacterianas¹⁹⁶. Con frecuencia, los transposones coexisten con otros elementos genéticos, como los plásmidos, que pueden ser portadores de determinantes adicionales de resistencia antimicrobiana. Por ejemplo, en un brote de infección por *E. coli* en Toronto, Canadá, el análisis de un plásmido que codifica el gen *bla-CTX-15*, responsable de la resistencia a cefalosporinas de espectro extendido, reveló la presencia de múltiples transposones y numerosos genes de resistencia, como *bla(OXA-1)*, *bla(TEM-1)*, *tetA* y los genes *aac(6)-Ib* y *aac(3)-II* de resistencia a aminoglucósidos que codifican una extensa región de multirresistencia antimicrobiana¹⁹⁵. Resulta sorprendente la capacidad de las bacterias para capturar múltiples genes de resistencia antimicrobiana en los integrones existentes, con un potencial recombinante en apariencia sin fin^{197,198}.

CONTROL DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Aunque la aparición de bacterias resistentes a antimicrobianos se ha correlacionado con el aumento y la disminución del uso de antibióticos específicos en la práctica clínica, el nexo de causalidad no siempre es claro. Los aislados bacterianos contienen agregaciones complejas de genes que pueden estar ligados. El uso de un antibiótico puede seleccionar la aparición de resistencia a otro. Los elementos genéticos móviles y las *cassettes* de integrones que evolucionan rápidamente con múltiples genes de resistencia antimicrobiana dotan a las bacterias de una notable capacidad de resistencia antimicrobiana¹⁹⁸. Aunque el desarrollo de resistencia antimicrobiana puede ser inevitable, el ritmo al que aparece puede reducirse mediante la administración racional de antibióticos y programas de gestión de antibióticos.

La capacidad para rastrear los genes de resistencia frente a los antibióticos con técnicas moleculares ha aumentado la posibilidad de seguir la propagación de la resistencia antimicrobiana. Con una vigilancia informatizada apropiada, un laboratorio hospitalario puede detectar rápidamente la aparición de un tipo nuevo de resistencia o la presencia de un aislado nuevo en una unidad específica o en un grupo de pacientes. Las técnicas como la genómica microbiana rápida y la creciente disponibilidad de secuenciación genómica rápida pueden correlacionarse con variables fenotípicas determinadas por el sistema de vigilancia de microbiología clínica. La utilización de técnicas moleculares mejora considerablemente los datos de vigilancia, ya que los grandes conjuntos de datos pueden eclipsar los cambios sutiles («miniepidecias») que pueden ser más subsidiarios de la instauración de medidas estrictas de control de la infección^{195,197-199}. Los métodos clínicos para prevenir la propagación de genes de resistencia a los antibióticos se comentan con más detalle en los capítulos 51 y 298.

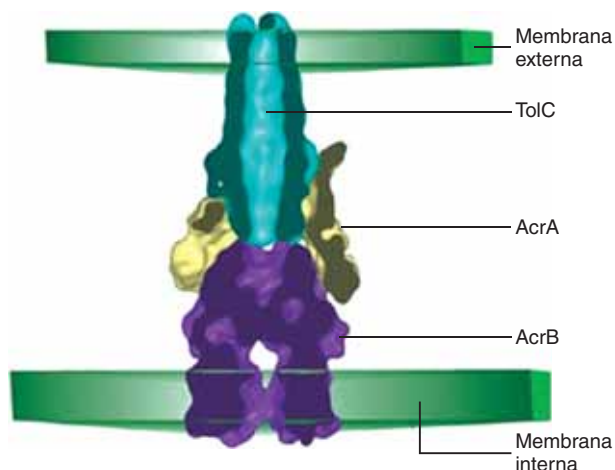


FIG. 18.6 Modelo estructural propuesto para la bomba de expulsión AcrAB-TolC en la multiresistencia antimicrobiana de *Escherichia coli*. El sistema de expulsión AcrAB-TolC es el más importante transportador RND (*resistance-nodulation-division*) en *E. coli*, y está formado por tres elementos interconectados: 1) transportador AcrB transmembrana, que protruye desde la membrana interna en el periplasma; 2) el canal TolC de la membrana interna que, desde el periplasma, llega a la membrana externa, proporcionando la vía de salida para los sustratos en el medio extracelular, y 3) la proteína accesoria periplásmica AcrA, que estabiliza el complejo. La bomba reconoce una amplia variedad de sustratos, incluidos los solventes orgánicos hidrófobos y los lípidos, al igual que antimicrobianos aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos, deparando un fenotipo de multiresistencia antimicrobiana. (Modificada de Lomovskaya O, Zgurskaya HI, Totrov M, et al. *Waltzing transporters and «the dance macabre» between humans and bacteria*. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:56-65.)

Algunas cepas bacterianas tienen una capacidad de hipermutación en condiciones de estrés, aumentando el riesgo de adquisición de mutaciones de resistencia^{200,201}. Puesto que los organismos procarionóticos contribuyen todos a una «reserva génica» común, todo el complemento de los genes favorables que median la resistencia antimicrobiana (el resistoma metagenómico) puede propagarse entre poblaciones bacterianas. La notificación de carbapenemasas de tipo NDM que se están extendiendo con rapidez sugiere que los patógenos microbianos invasivos habituales pueden volverse refractarios a cualquier quimioterápico en el futuro^{196-198,202}. Las políticas de uso racional de antibióticos recomiendan el recorte del uso innecesario de estas sustancias en situaciones como la cría del ganado. En la actualidad está razonablemente bien establecido el nexo causal entre el uso de antibióticos para la ganadería y el aumento de resistencias en los patógenos humanos en relación con el consumo de alimentos²⁰³⁻²⁰⁵.

Por desgracia, la escasez del desarrollo de nuevos antibióticos y la rápida diseminación de los patógenos resistentes a múltiples fármacos, sobre todo en los bacilos gramnegativos, ha condicionado que las opciones terapéuticas sean limitadas ante las infecciones graves. Pueden aparecer resistencias incluso durante el tratamiento con dosis aparentemente adecuadas de fármacos antibacterianos a los que el patógeno parece susceptible en las pruebas de sensibilidad habituales. Tres tipos de subclones existentes dentro de una amplia población de bacterias pueden sobrevivir a dosis terapéuticas únicas de un antibiótico bactericida. Estas subpoblaciones incluyen: 1) bacterias persistentes (sensibles al antibiótico cuando están creciendo, pero resistentes si están en fase durmiente metabólicamente hablando); 2) las subpoblaciones infrecuentes relativamente resistentes dentro de poblaciones grandes, y 3) cepas mutadoras (clones con una frecuencia elevada de mutaciones basales), todas las cuales pueden ser seleccionadas y explicar la adquisición de resistencia *in vivo* durante o después del tratamiento antibiótico²⁰⁶. Estas pequeñas subpoblaciones aparecen en un número insignificante ($<10^{-8}$) y

en circunstancias normales se eliminan con rapidez por las defensas antimicrobianas del huésped. Su existencia suele pasar desapercibida durante el tratamiento antibacteriano en la mayoría de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, estas subpoblaciones relativamente resistentes pueden sobrevivir a dosis inicialmente bajas de antibióticos, volver a crecer y convertirse en la fuente para la aparición *in vivo* de resistencias durante el tratamiento de infecciones con una gran carga microbiana, las infecciones con cuerpos extraños o tejidos no viables o en pacientes que no tienen defensas adecuadas (concentraciones altas de patógenos en abscesos no drenados, prótesis articulares infectadas, estados inmunocomprometidos graves).

Las estrategias de dosificación adaptadas a los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos y los regímenes de dosificación basados en la concentración de protección de mutantes (CPM), en lugar de limitarse a la CMI, se han sugerido como otro de los componentes de los programas de gestión de los antibióticos. Sin embargo, la CPM puede ser hasta 10-20 veces superior a la CMI en muchas clases de antibióticos²⁰⁷⁻²¹⁰. Las concentraciones más altas de antibióticos pueden eliminar las subpoblaciones resistentes que expresan una o dos mutaciones de resistencia, permitiendo persistir con concentraciones un poco por encima de la CMI. Estas poblaciones supervivientes se seleccionan durante el tratamiento antibiótico y, si acumulan una capacidad de resistencia adicional mediante hipermutación o adquisición de genes de las bacterias vecinas, podrían ser el motivo del fracaso clínico, por aparición de resistencias *in vivo*. Cuando las dosis de antibióticos iniciales son lo bastante altas como para erradicar incluso estas subpoblaciones resistentes (por encima de la CPM), el tratamiento podrá tener buenos resultados evitando este problema. Por desgracia, a la mayoría de los laboratorios clínicos no les resulta fácil calcular la CPM y, además, para algunas bacterias puede ser complicado conseguirla sin toxicidad. Los cálculos de dosificación más altos pueden conducir a daños colaterales no intencionados del microbioma del paciente²¹¹. Estos principios farmacocinéticos y farmacodinámicos se ajustan mejor al uso de las fluoroquinolonas y puede que no se amplíen a otras clases de antibióticos. Funcionan mejor cuando la resistencia está mediada por una resistencia escalonada creciente derivada de mutaciones constitutivas cromosómicas no vinculadas, como las mutaciones puntuales en genes de la girasa del ADN comunes²⁰⁸. Las predicciones de la resistencia de las micobacterias mediante la CPM como guía *in vitro* puede ser otra situación en la que la CPM puede predecir la resistencia *in vivo* por genes de resistencia cromosómica no vinculados²¹⁰.

El reconocimiento y el tratamiento precoz antes de que se alcance una población de bacterias grande, la aplicación de pautas breves de dosis adecuadas de antibióticos para limitar la aparición de resistencias y la restricción de los antimicrobianos exclusivamente a los pacientes que de verdad los necesitan son medidas clave para prevenir la resistencia a los antibióticos. Además, como cada vez se detectan más efectos nocivos de los antibióticos sobre el microbioma, es imperativa la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas antimicrobianas que reduzcan al mínimo el potencial de resistencia antimicrobiana y las alteraciones de la flora normal del huésped²¹¹.

Los antibióticos son un bien preciado y se debe hacer todo lo posible para conservar su actividad en el tratamiento de las infecciones humanas. Se deberían elegir regímenes de dosificación que busquen la eficacia clínica y también la prevención de las resistencias. Algunas organizaciones académicas nacionales e internacionales, como la Organización de las Naciones Unidas, la Organización Mundial de la Salud y la *World Alliance against Antibiotic Resistance* (WAAAR), están defendiendo medidas de sentido común para limitar las resistencias progresivas a los antibióticos en los usos clínicos y no clínicos. Las prioridades de la investigación se centran en: 1) la promoción de las investigaciones sobre nuevos antibióticos; 2) el desarrollo de agentes acompañantes de los antibióticos (p. ej., agentes contra la biopelícula, complementos inmunitarios, vacunas antibacterianas, agentes antiexotoxinas y antivirulencia, inmunoterapias); 3) limitar o suspender la utilización sin fines médicos de los antibióticos con propósitos agrícolas; 4) considerar el uso de fármacos de curación para borrar a los plásmidos R de las bacterias²⁰, y 5) introducir terapias no antibióticas para tratar infecciones bacterianas²¹¹⁻²¹³. La mayor esperanza en el futuro está en una mejor comprensión sobre cómo se propaga la resistencia antimicrobiana, el uso inteligente y desarrollo de mejores vacunas bacterianas, la administración de antibióticos y la instauración de estrategias efectivas de control de las infecciones²¹².

Bibliografía seleccionada

La bibliografía completa está disponible en Expert Consult.

- Rice W, Chippindale A. Sexual recombination and the power of natural selection. *Science*. 2001;294:555-559.
- Toleman MA, Walsh TR. Combinatorial events of insertion sequences and ICE in gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2011;35:912-935.
- Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin Infect Dis*. 1997;24:S19-S45.
- Gold HS, Moellering Jr RC. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med*. 1996;335:1445-1453.
- Yin W, Li H, Shen Y, et al. Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. *MBio*. 2017;8:e00543-e617.
- Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:5638-5642.
- Dantas G, Sommer MOA, Oluwasegun RD, et al. Bacteria subsisting on antibiotics. *Science*. 2008;320:100-103.
- Gaudelli NM, Komor AC, Rees HA, et al. Programmable base editing of A-to-T to G-C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature*. 2017;551:464-471.
- Lopatkin AJ, Meredith HR, Srimani JK, et al. Persistence and reversal of plasmid-mediated antibiotic resistance. *Nat Commun*. 2017;8:1689.
- El Solh N, Allignet J, Bismuth R, et al. Conjugative transfer of staphylococcal antibiotic resistance markers in the absence of detectable plasmid DNA. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;30:161-169.
- Fornier PE, Vallenet D, Barbe V, et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genet*. 2006;2:e7.
- Tato M, Coque TM, Ruiz-Garbajosa P, et al. Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of enterobacteriaceae infection involving VIM-1 metallo-beta-lactamase in Spain: toward endemicity? *Clin Infect Dis*. 2007;45:1171-1178.
- Levy SB. Antibiotic resistance: consequences of inaction. *Clin Infect Dis*. 2001;33:S124-S129.
- Stokes HW, Hall RM. A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. *Mol Microbiol*. 1989;3:1669-1683.
- Naas T, Mikami Y, Imai T, et al. Characterization of in53, a class 1 plasmid- and composite transposon-located integron of *Escherichia coli* which carries an unusual array of gene cassettes. *J Bacteriol*. 2001;183:235-249.
- Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980;289:321-331.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:1211-1233.
- Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo-beta-lactamases: a last frontier for beta-lactams? *Lancet Infect Dis*. 2011;11:381-393.
- Gupta N, Limbago BM, Patel JB, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2011;53:60-67.
- Humeniuk C, Arlet G, Gautier V, et al. β -lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3045-3049.
- Johnson JR, Johnston B, Clabots C, et al. *Escherichia coli* sequence type ST131 as the major cause of serious multidrug-resistant *E. coli* infections in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010;51:286-294.
- Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med*. 2005;165:1430-1435.
- Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, et al. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:305-325.
- Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2006;43(suppl 2):49-56.
- Berglund F, Marathe NP, Osterlund T, et al. Identification of 76 novel B1 metallo-beta-lactamases through large-scale screening of genomic and metagenomic data. *Microbiome*. 2017;5:134.
- Barada K, Hanaki H, Ikeda S, et al. Trends in the gentamicin and arbenkacin susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and the enzymes encoding aminoglycoside modifying enzymes. *J Infect Chemother*. 2007;13:74-78.
- Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby EA, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med*. 2006;12:83-88.
- Nikaido H, Vaara M. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability. *Microbiol Rev*. 1985;49:1-32.
- Bajaj H, Scoricapino MA, Moynie L, et al. Molecular basis of filtering carbapenems by porins from beta-lactam resistant clinical strains of *Escherichia coli*. *J Biol Chem*. 2016;291:2837-2847.
- Williams JB. Drug efflux as a mechanism of resistance. *Br J Biomed Sci*. 1996;53:290-293.
- Macone AC, Caruso BK, Leahy RG, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of omadacycline, a novel aminomethylcycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:1127-1135.
- Levy SB. Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance. *J Appl Microbiol*. 2002;92(suppl): S65-S71.
- Roberts MC. Update on acquired tetracycline resistance genes. *FEMS Microbiol Lett*. 2005;245:195-203.
- Doi Y, Arakawa Y. 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. *Clin Infect Dis*. 2007;45:88-94.
- Meka VG, Gold HS. Antimicrobial resistance to linezolid. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1010-1015.
- Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis*. 2006;42(suppl 1):S25-S34.
- Lambert PA. Bacterial resistance to antibiotics: modified target sites. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57:1471-1485.
- Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug resistant, extensively drug resistant and untreatable gonorrhoea. *Future Microbiol*. 2012;7:1401-1422.
- Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet*. 1998;351:797-799.
- Zhu W, Tenover FC, Limor J, et al. Use of pyrosequencing to identify point mutations in domain V of 23s rRNA genes of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;26:161-165.
- Escobedo I, Rodríguez JC, Llorca B, et al. Importance of the efflux pump systems in the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to fluoroquinolones and linezolid. *Chemotherapy*. 2007;53:397-401.
- Sakoulas G, Alder J, Thauvin-Eliopoulos C, et al. Induction of daptomycin heterogeneous susceptibility in *Staphylococcus aureus* by exposure to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1581-1585.
- Peleg AY, Potoski BA, Rea R, et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:128-131.
- Castañeda-García A, Blázquez J, Rodríguez-Rojas A. Molecular mechanisms and clinical impact of acquired and intrinsic fosfomicin resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2013;16:217-236.
- Piddock L. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:382-402.
- Tompkins JD, Nelson JL, Hazel JC, et al. Error-prone polymerase, DNA polymerase IV, is responsible for transient hypermutation during adaptation mutation in *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 2003;185:3469-3472.
- Hirakata Y, Srikumar R, Poole K, et al. Multidrug efflux systems play an important role in the invasiveness of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Exp Med*. 2002;196:109-118.
- Spaulding CN, Klein RD, Schreiber 4th HL, et al. Precision antimicrobial therapeutics: the path of least resistance? *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2018;4:4.
- Carlet J, Collignon P, Goldman D, et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet*. 2011;378:369-371.