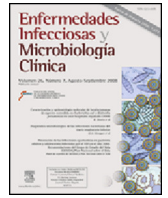




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global[☆]



Juan-Ignacio Alós^{a,b}

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^b Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 1 de diciembre de 2014

Palabras clave:

Resistencia a antibióticos
Genes de resistencia a antibióticos
Extensión de la resistencia
Uso racional de antimicrobianos
Nuevos antibióticos

R E S U M E N

La introducción de los antibióticos en la práctica clínica supuso una de las intervenciones más importantes para el control de las enfermedades infecciosas. Los antibióticos han salvado millones de vidas, y además han supuesto una revolución en la medicina. Sin embargo, una amenaza creciente deteriora la eficacia de estos fármacos: la resistencia bacteriana a los antibióticos, que se define en este trabajo como la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhiben/matan a otras de la misma especie.

En esta revisión se mencionan algunos ejemplos recientes e importantes de resistencia en patógenos de interés para el hombre. Se explica, según los conocimientos actuales, el proceso que ha llevado a la presente situación en poco tiempo, evolutivamente hablando. Se parte de los genes de resistencia, se continúa con los elementos genéticos y clones implicados en su mantenimiento y diseminación, y se termina con otros factores que contribuyen a la extensión.

Asimismo se repasan las posibles respuestas al problema, con especial mención al desarrollo continuo de nuevos antibióticos.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Antibiotic resistance: A global crisis

A B S T R A C T

The introduction of antibiotics into clinical practice represented one of the most important interventions for the control of infectious diseases. Antibiotics have saved millions of lives and have also brought a revolution in medicine. However, an increasing threat has deteriorated the effectiveness of these drugs, that of bacterial resistance to antibiotics, which is defined here as the ability of bacteria to survive in antibiotic concentrations that inhibit/kill others of the same species.

In this review some recent and important examples of resistance in pathogens of concern for mankind are mentioned. It is explained, according to present knowledge, the process that led to the current situation in a short time, evolutionarily speaking. It begins with the resistance genes, continues with clones and genetic elements involved in the maintenance and dissemination, and ends with other factors that contribute to its spread.

Possible responses to the problem are also reviewed, with special reference to the development of new antibiotics.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Keywords:

Antibiotic resistance
Antibiotic resistance genes
Spread of antibiotic resistance
Antimicrobial stewardship
New antibiotics

Introducción

Las enfermedades infecciosas siguen siendo, a principios del siglo XXI, una de las causas más importantes de muerte en la humanidad¹, aunque su contribución relativa ha ido disminuyendo desde el siglo XIX. La introducción de los antibióticos en la práctica clínica en la década de los cuarenta del siglo XX supuso una

[☆] Basado en la ponencia del mismo título expuesta en Santander, en un curso de verano de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, el 24 de julio de 2014.

Correo electrónico: nachoalos@telefonica.net

de las intervenciones más importantes para su control y aumentó en varios años la esperanza de vida de la población. De hecho, 3 premios Nobel de Medicina y Fisiología, de los años 1939, 1945 y 1952, lo son por descubrimientos de antibacterianos. Otras intervenciones importantes (vacunas, saneamiento del agua de bebida, mejoras higiénicas, mejoras en nutrición...) habían contribuido, desde bastantes años antes, a disminuir la prevalencia de las enfermedades infecciosas.

Los antibióticos han salvado millones de vidas, pero además han supuesto una revolución en la medicina. Han contribuido de forma muy significativa al progreso en campos como los trasplantes de órganos sólidos y de progenitores hematopoyéticos, la supervivencia de prematuros e inmunodeprimidos (naturales o por terapias farmacológicas), la cirugía de material protésico y los catéteres vasculares, donde las infecciones son especialmente prevalentes e importantes². Su aportación será mayor con el aumento de la esperanza de vida de la población.

Sin embargo, desde hace ya no pocos años, una amenaza creciente deteriora la eficacia de estos fármacos: la resistencia bacteriana a los antibióticos, que se define en este trabajo como la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhiben/matan a otras de la misma especie.

Si al poco de introducirse la penicilina en la práctica clínica la gran mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* eran sensibles, actualmente lo son menos del 5-10%. De hecho, si el *Penicillium* que permitió a Fleming descubrir la penicilina hubiese contaminado muchos de los cultivos actuales de *S. aureus*, es más que dudoso que la hubiese descubierto. Cuando se introdujo en la clínica la cefotaxima a principios de la década de los ochenta del siglo xx todas las cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* eran sensibles; hoy son resistentes el 13 y el 16%, respectivamente, de los aislamientos de hemocultivos en España³. Cuando se comercializaron las fluoroquinolonas a mediados-finales de la década de los ochenta del siglo xx prácticamente todas las cepas de *E. coli* eran sensibles; hoy son resistentes el 34% de las de hemocultivos en España³. El problema se agrava por los escasos recursos que dedica la industria farmacéutica a la investigación en antibióticos⁴, lo que ha resultado en pocos nuevos y ninguno con mecanismo de acción diferente en los últimos años. Este desinterés se debe a varias cosas, que pueden resumirse en la poca rentabilidad de este grupo de fármacos en comparación con otros usados en terapia de enfermedades crónicas como la diabetes⁵ o de infecciones crónicas como la hepatitis por el virus de la hepatitis C, donde se han incorporado fármacos muy caros⁶.

Las infecciones causadas por bacterias resistentes se asocian a una mayor morbilidad⁷, mortalidad y coste del tratamiento que las causadas por bacterias sensibles de la misma especie. En un trabajo de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* uno de los factores de riesgo de mortalidad estadísticamente significativo en el análisis univariable era la resistencia de la cepa a carbapenemas⁸, y en otro de muertes atribuibles a las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) se vio que eran significativamente más altas en pacientes infectados por estas⁹. En Europa en 2007 se calcularon 400.000 infecciones por bacterias multirresistentes y 25.000 muertes atribuibles¹⁰. En Estados Unidos las bacterias multirresistentes infectan a unos 2 millones de personas al año, de las que al menos 23.000 mueren¹¹. El pronóstico de los pacientes con tuberculosis ultrarresistente a antibióticos (XDR en sus siglas en inglés) era malo a los 24 meses (46% de mortalidad) y a los 60 meses (73% de mortalidad), independientemente de estar o no coinfectados por el VIH¹².

En Sudáfrica la tuberculosis resistente a antibióticos representa menos del 3% de los casos pero consume un tercio de los recursos asignados a esta enfermedad¹³. En Estados Unidos se calcularon en 2008 unos gastos sociales de entre 10,7 y 15 millones de dólares solo

en 188 pacientes adultos de un hospital infectados por bacterias multirresistentes a antibióticos¹⁴.

El problema de la resistencia bacteriana ha traspasado las fronteras de la literatura médica y ha llegado a los medios de información general de todo el mundo con titulares como «*The rise of antimicrobial resistance*» (*The New York Times*, 10 de mayo de 2014); «Fleming tenía razón» (*El País*, 30 de abril de 2014); «*La résistance aux antibiotiques devient une menace à l'échelle mondiale*» (*Le Monde*, 3 de mayo de 2014); «Bacteria de pesadilla» (TV2, *Documentos TV*, 6 de abril de 2014).

Los hechos

La resistencia a los antibióticos en patógenos bacterianos humanos existía antes del uso de estos fármacos por el hombre y su prevalencia era baja. Los estudios realizados con bacterias obtenidas en los años previos al descubrimiento de los antibióticos o con bacterias de poblaciones humanas que no habían tenido acceso a ellos lo demuestran. Desde el uso masivo de los antibióticos se ha constatado a nivel mundial un aumento muy importante de la prevalencia de la resistencia.

Algunos ejemplos son la reciente diseminación de EPC a nivel mundial^{15,16}, que amenaza a los beta-lactámicos más activos, las carbapenemas. La creciente (cualitativa y cuantitativamente) resistencia a la ceftriaxona y la cefixima, que junto con la previa y ya asentada a las fluoroquinolonas, complica mucho el tratamiento de la gonorrea^{17,18}. Es preocupante el elevado porcentaje de resistencia a la vancomicina en *Enterococcus faecium*, una bacteria ya naturalmente multirresistente, en la que además empieza a aparecer resistencia a la daptomicina y al linezolid¹⁹, lo que puede conducir en algún caso a una ausencia total de antibióticos eficaces. La Organización Mundial de la Salud ha informado un aumento del 650% de los casos de tuberculosis multirresistente en África entre 2005 y 2012²⁰. El surgimiento y extensión de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes a antibióticos (MDR en sus siglas en inglés) y ultrarresistentes a antibióticos (XDR en sus siglas en inglés) amenaza actualmente los progresos conseguidos en el control de la tuberculosis²¹.

Recientemente se han descrito las 2 primeras cepas de *Streptococcus agalactiae* resistentes a la vancomicina. Esta resistencia se debe a la presencia de genes *vanG*, semejantes al previamente encontrado en *Enterococcus faecalis*. Entre los 2 pacientes en los que se aislaron no había relación epidemiológica y las secuencias de *vanG* tenían cierta divergencia genética²², por lo que es de esperar nuevas apariciones en un futuro cercano. Se ha publicado un caso de adquisición de resistencia a la vancomicina por el gen *vanA*, que iba en un plásmido conjugativo, por una de cepa *S. aureus* resistente a la metilina de adquisición comunitaria (SARM-CA)²³.

Cada vez es más frecuente la asociación de diferentes mecanismos de resistencia para la misma familia de antibióticos en una misma cepa. Esto hace que el perfil fenotípico sea difícil de interpretar y el tratamiento muy difícil de abordar. Se ha descrito una cepa de *E. coli* causante de sepsis urinaria de evolución fatal que producía 2 carbapenemasas (VIM-1 y KPC-3), una beta-lactamasa AmpC plasmídica (CMY-2) y una beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE), SHV-12²⁴.

La prevalencia de la resistencia no solo ha aumentado en bacterias causantes de infecciones; la colonización intestinal de personas sanas por enterobacterias productoras de BLEE, principalmente del tipo CTX-M, ha alcanzado niveles de pandemia a nivel mundial en pocos años, y se calcula que hay en el mundo 1.753 millones de personas colonizadas²⁵.

O sea, patógenos bacterianos importantes para el hombre han evolucionado a la resistencia y la multirresistencia coincidiendo con el uso masivo de los antibióticos, desde hace poco más de

70 años, muy pocos desde una perspectiva evolutiva. ¿Cómo ha podido ocurrir? Por una serie de procesos complejos que voy a intentar simplificar para hacerlos más comprensibles.

Los determinantes de la resistencia

Cada vez más pruebas implican a los genes de resistencia de bacterias ambientales como el principal reservorio de los genes de resistencia de las bacterias que colonizan e infectan a los humanos²⁶, aunque ambas comunidades tienen un conjunto muy importante de genes de resistencia distintos²⁷. Se han encontrado diversas bacterias resistentes a variados antibióticos en lugares aislados del exterior durante al menos 4 millones de años, alguna de ellas resistente a 14 de los antibióticos comercializados²⁸. Un gran número de bacterias ambientales filogenéticamente diversas son capaces de usar antibióticos como única fuente de carbono, lo que habla de un importante reservorio de genes de resistencia a antibióticos²⁹. Se han encontrado genes de resistencia a beta-lactámicos, tetraciclina y vancomicina en ADN bacteriano de hace 30.000 años³⁰. Se han publicado pruebas de que el intercambio de genes de resistencia a antibióticos entre bacterias ambientales y patógenas de humanos ha sido reciente y que las secuencias genéticas que movilizan los genes también están presentes en bacterias ambientales, lo que ayuda a la diseminación de los mismos³¹.

Se suponía que los antibióticos eran un arma defensiva de las bacterias, pero parece que tienen otras funciones³², y que los genes de resistencia servían para que las bacterias se defendieran de esa arma, pero hay demasiados genes de resistencia en la naturaleza³³, y funcionalmente diversos, para que esta sea su única función. Por ejemplo, García-Leon et al.³⁴ han deducido que la bomba de expulsión que confiere resistencia a fluoroquinolonas en *Stenotrophomonas maltophilia* tiene como función, desde hace millones de años, la colonización de las raíces de plantas.

Además de considerar el origen ambiental de genes de resistencia, hay que tener en cuenta que dichos genes pueden evolucionar una vez son adquiridos por bacterias patógenas o comensales del hombre o de animales.

La presión selectiva de los antibióticos por uso masivo en los últimos 70 años ha contribuido a la diversificación genética de los genes de resistencia, como puede verse en el número actual de beta-lactamasas TEM, al menos 187 descritas³⁵, cuando en 1982, antes de introducirse en la clínica las cefalosporinas de tercera generación, solo se conocían TEM-1 y TEM-2.

Los elementos genéticos y clones implicados en su mantenimiento y diseminación

Las mutaciones y el intercambio horizontal de genes son propiedades universales de las bacterias, han ocurrido durante millones de años como parte de la evolución. La frecuencia de mutaciones que originan resistencia a antibióticos varía según el antibiótico y la bacteria. Dichas mutaciones se dan con mayor frecuencia en bacterias deficientes en el sistema de reparación del ADN (hipermutadoras)³⁶.

El primer paso es que algunos de los genes de resistencia de bacterias ambientales o de otras bacterias, denominados resistoma, puedan pasar a través de elementos genéticos eficaces y de los mecanismos habituales de transferencia genética, principalmente conjugación pero también transformación y transducción, a bacterias comensales y patógenas de humanos y animales. No son eventos frecuentes dado que el número de genes de resistencia presentes en patógenos bacterianos humanos es bajo (en relación al resistoma). Pero ocurren. Un ejemplo de éxito espectacular son los genes de las BLEE CTX-M, muy extendidas en la actualidad por el mundo en enterobacterias que colonizan el intestino, que

han pasado del cromosoma de especies ambientales del género *Kluyvera*³⁷ a plásmidos bien adaptados a *E. coli*, la enterobacteria intestinal comensal (también es patógena) más abundante en el intestino^{38,39}. Estos genes están en elementos genéticos muy móviles entre especies y muy bien adaptados a ellas (secuencias de inserción, transposones e integrones), y posteriormente se diseminan por determinados plásmidos y clones eficaces, siendo los responsables de la pandemia actual³⁸. Otro ejemplo es la diseminación mundial de la carbapenemasa OXA-48⁴⁰, que, procedente del cromosoma de especies del género *Shewanella*, se relaciona con un determinado plásmido. Se ha demostrado que la inserción del transposón que contiene el gen de la OXA-48 en el gen *tir* (que codifica una proteína que inhibe la transferencia) hace que haya una mayor frecuencia de transferencia del plásmido, lo que contribuye a su diseminación⁴¹.

Los clones virulentos que causan infecciones son muchas veces más transmisibles; por tanto, tienen mayor probabilidad de estar expuestos a antibióticos y de adquirir determinantes de resistencia a antibióticos. La prevalencia local y global de resistencia depende de la diseminación local y global de ciertos clones resistentes con especial capacidad, en comparación con otros, para colonizar diversos ecosistemas y persistir en ellos⁴². Cambios en la prevalencia de resistencia en ambientes o zonas particulares se relacionan frecuentemente con la penetración de esos clones resistentes. En el clon ST131 de *E. coli*, que causa infecciones extraintestinales más frecuentemente que otros, se ha demostrado que la alta prevalencia de CTX-M-15 y su virulencia se deben a la expansión reciente de un subclón, el H30-Rx^{43,44}.

Los antibióticos no solo matan a las bacterias sensibles y seleccionan a las resistentes, también influyen directamente los mecanismos de variación genética (mutación, recombinación, transposición, intercambio de genes). Promueven intercambios de genes entre bacterias incrementando e induciendo la transferencia de genes de resistencia o desreprimiendo la expresión de genes necesarios para la transferencia⁴⁵. Concentraciones subinhibitorias de antibióticos pueden facilitar el proceso de resistencia a antibióticos, por ejemplo favoreciendo la transferencia y recombinación genética^{46,47}. En respuesta al estrés producido por antibióticos como las fluoroquinolonas o los aminoglucósidos, el neumococo aumenta su capacidad natural de transformación, que incluye captación de genes de resistencia a antibióticos⁴⁸.

La adquisición de resistencia por una bacteria generalmente se asocia a un coste biológico, o sea, tiene menor competitividad (*fitness*) que previamente⁴⁹. Diferentes genes de resistencia proporcionan diferente coste en competitividad para la célula huésped. La magnitud del coste biológico determina la estabilidad y el potencial de revertir la resistencia. Resistencia de alto nivel a ciprofloxacino en *Salmonella enterica* se asocia a pérdida de competitividad, pero en ausencia de presión selectiva las bacterias pueden adquirir mutaciones que les permitan revertir a una menor resistencia a ciprofloxacino asociada a una mayor competitividad⁵⁰ o a la misma resistencia sin coste biológico, por mutaciones adicionales que equilibran dicho coste (llamadas mutaciones compensatorias)⁴⁹.

Los integrones capturan y expresan genes en forma de casetes circulares que se expresan con el mismo promotor. Son responsables de la asociación estable en la misma célula de varios determinantes de resistencia, cada uno confiriendo resistencia a una clase de antibióticos. Esto implica coselección, es decir, el uso de cualquier antibiótico al que lleve un gen de resistencia el integrón selecciona resistencia también para el resto de los antibióticos cuyos determinantes de resistencia van en él. La extensión de la resistencia puede ser mayor si el gen de la resistencia se asocia a otros determinantes genéticos eficientes (genes de virulencia, por ejemplo). Igualmente pueden participar en la coselección resistencias a otros compuestos no antibióticos, como metales pesados;

se ha descrito, en SARM de origen porcino y humano, la asociación en los mismos plásmidos de genes de resistencia al menos a macrólidos, lincosamidas, estreptograminas B, tetraciclinas, cadmio y cobre⁵¹.

Se han encontrado genes de resistencia a antibióticos en fagos del 77% de muestras de heces humanas. Estos fagos podrían contribuir también a la diseminación de la resistencia en el intestino y fuera de él⁵².

Otros factores que contribuyen a la extensión

Los antibióticos actúan sobre las bacterias patógenas (causantes de la infección) pero también sobre las comensales, que son muy mayoritarias, seleccionando cepas resistentes y genes de resistencia. Por tanto, la selección es por el uso tanto apropiado como inapropiado.

Las bacterias no respetan fronteras y actualmente el mundo está hiperconectado (comercio de alimentos y animales, viajes de turismo, salud y negocios, emigración, refugiados, misioneros, militares en misiones en el exterior, cooperantes). Las cepas resistentes alcanzan cualquier lugar, por lo que el problema es global^{53,54}. Se ha informado de una alta adquisición de enterobacterias portadoras de BLEE en viajeros a zonas con una elevada incidencia de estas bacterias, como es Asia⁵⁵. La carbapenemasa NDM-1 es un paradigma de transmisión por viajes⁵⁶. También tienen importancia en la diseminación los alimentos^{57,58}. La prevalencia de *E. coli* productor de BLEE, principalmente de CTX-M, en muestras de carne de pollo pasó del 62 al 93% entre 2007 y 2010 en Sevilla⁵⁹. Otra vía posible es la de los animales de compañía a humanos y viceversa, como se ha demostrado con un clon de *E. coli* productor de la beta-lactamasa CTX-M-15⁶⁰, y también entre caballos, animales de compañía y humanos donde se ha diseminado eficazmente el clon ST15 de *Klebsiella pneumoniae* productor de CTX-M-15⁶¹. Los animales salvajes pueden actuar como reservorio y potencial fuente de diseminación. Se ha encontrado *E. coli* productor de BLEE en heces de zorros salvajes⁶², SARM-CA (mediado por el gen *mecC*) en pequeños mamíferos salvajes⁶³ y *Salmonella enterica* productora de la carbapenemasa NDM-1 en pájaros salvajes⁶⁴. La presencia de bacterias resistentes a los antibióticos en aves migratorias podría favorecer la diseminación de la resistencia a larga distancia⁶⁵.

Las cepas portadoras de BLEE colonizan a personas sanas de todo el mundo pero no en la misma proporción; más en India que en Europa, por ejemplo²⁵. Ello sugiere, junto a otros datos, que factores como la falta de agua potable, la pobreza y una densidad alta de población favorecen la extensión, como ocurre en las bacterias que causan enfermedades transmitidas por la vía fecal-oral.

Aunque no hay actualmente evidencia clara de relación entre resistencia a biocidas (triclosán y compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo) y resistencia a antibióticos⁶⁶, se ha encontrado recientemente una asociación significativa de sensibilidad reducida a un compuesto de amonio cuaternario y alto nivel de resistencia a aminoglucósidos en *Enterococcus faecium* de diversos orígenes (humano, animal y alimentario)⁶⁷. Los biocidas están muy dispersos en el medio ambiente y podrían en el futuro tener relación con la resistencia a antibióticos, coseleccionando cepas resistentes a ambos, e incluso en el presente induciendo la sobreexpresión de bombas de expulsión de enterobacterias que confieren multirresistencia⁶⁸.

El constante vertido al medio ambiente de antibióticos a través de aguas residuales supone un riesgo de selección de bacterias resistentes⁶⁹ sobre todo en lugares como las depuradoras, donde en poco espacio hay bacterias ambientales, humanas y de animales. Las depuradoras se consideran unos sitios especialmente adecuados para la selección y posterior diseminación de bacterias resistentes y de genes de resistencia en el medio ambiente⁷⁰⁻⁷².

Se ha encontrado *E. coli* productor de BLEE en más del 50% de las muestras de aguas residuales en varias plantas depuradoras de Austria⁷³.

La reciente descripción de que las bacterias resistentes se pueden seleccionar a concentraciones de antibiótico muy por debajo de las inhibitorias refuerza la idea de que dicha selección puede ocurrir en ambientes extrahospitalarios en los que las concentraciones de antibióticos no son muy altas⁷⁴.

La aparición o introducción de bacterias resistentes en hábitats de gran consumo de antibióticos por persona, y al mismo tiempo con elevada densidad de población vulnerable, como hospitales en general, UCI de hospitales o incluso residencias de ancianos, donde además pueden darse otras condiciones (estado de los pacientes, higiene...), hace que potencialmente puedan extenderse con facilidad causando incluso brotes^{75,76}.

El intestino humano y de los animales, donde hay una alta densidad bacteriana, es otro lugar especialmente adecuado para el intercambio de genes inter e intraespecies y de selección de bacterias resistentes por tratamientos antibióticos⁷⁷.

El uso de concentraciones bajas de antibióticos en la dieta de animales se vio que se asociaba a una mayor ganancia de peso, por lo que los antibióticos se han usado de forma masiva como promotores del crecimiento de animales⁷⁸, contribuyendo a la extensión de la resistencia. De hecho, en Estados Unidos se emplearon 3 millones de kilogramos de antibióticos en humanos en 2009 y 13 millones de kilogramos en animales en 2010, principalmente como promotores de crecimiento⁷⁹.

Los antibióticos se emplean como profilácticos en acuicultura y agricultura, y algunos de ellos no son biodegradables. Han surgido bacterias resistentes a antibióticos en esos ambientes que han transferido sus genes a bacterias de animales y humanos⁸⁰.

Otros factores de los humanos (edad, nutrición, estado inmune, antibióticos usados en variedad y cantidad...) también influyen en la dispersión⁸¹.

Podemos concluir que la presión selectiva de los antibióticos usados por el hombre (aunque no solo en el hombre, ya que estos constituyen bastante menos de la mitad) son la principal causa de la extensión de la resistencia a antibióticos, aunque, como previamente hemos visto, la relación es compleja.

Las posibles respuestas

La evolución de las bacterias es darwiniana: frente a los cambios (antibióticos en este caso), sobreviven las que mejor se adaptan. En las bacterias la adaptabilidad se debe a su plasticidad genética y su rápida replicación. El progreso de la resistencia bacteriana a los antibióticos es inevitable, pero se puede retrasar⁸². La resistencia puede ser reversible o casi cuando es rara; si es común, difícilmente; en un mundo globalizado es más difícil controlarla, se trata de una crisis global frente a la que no son suficientes medidas nacionales o locales.

Si la presión selectiva es la causa más importante de la extensión de la resistencia, sería deseable que fuese la menor posible, y esto se consigue con un menor y más adecuado uso de los antibióticos. El uso de antibióticos en humanos es frecuentemente excesivo e inadecuado. El uso inapropiado de antibióticos es uno de los factores que contribuye al problema de la resistencia; el adecuado también, pero el primero es potencialmente mejorable. En Estados Unidos, pese a las evidencias y guías de práctica clínica, un 71% de las bronquitis agudas en adultos se trataron con antibióticos entre 1996 y 2010, con un aumento significativo a lo largo de los años⁸³. En atención primaria en España, donde se consume el 85-90% del total de antibióticos usados en humanos, es posible y deseable una menor prescripción, aunque en los últimos años ha disminuido cuantitativamente⁸⁴.

Los programas de optimización del uso de antibióticos (PROA) tienen como objetivo optimizar los tratamientos antimicrobianos para alcanzar los objetivos clínicos minimizando los efectos indeseables, entre los que se incluye la selección de bacterias resistentes. Cisneros et al.⁸⁵ han demostrado que la implantación de un PROA con metodología no restrictiva consigue una mejora significativa en las prescripciones y una reducción del consumo, siendo además muy aceptado por los médicos prescriptores.

En un estudio en 6 países europeos se ha comprobado que un programa educativo por Internet reduce significativamente la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias⁸⁶, aunque habría que ver que es lo que ocurre a largo plazo. Otra intervención educativa, tradicional, no por Internet, produjo resultados parecidos en Noruega⁸⁷.

La prescripción de antibióticos es un proceso complejo en el que los prescriptores tienen diferente grado de entrenamiento, de motivación, de carga de trabajo y de conocimiento. La gran variabilidad hospitalaria de uso de antibióticos entre países europeos se explica principalmente por aspectos culturales (ideas sobre la salud, por ejemplo), aspectos socioculturales (sociedades más jerarquizadas o más igualitarias, por ejemplo) y aspectos socioeconómicos, y sobre ellos hay que incidir para lograr cambios⁸⁸. La consulta con un especialista de enfermedades infecciosas es muy útil⁸⁹.

Existen países, India por ejemplo, donde se pueden obtener antibióticos sin receta en las farmacias o incluso en lugares distintos de las farmacias, algo que debería prohibirse a nivel mundial; la crisis es global.

El uso de dosis altas de amoxicilina (80-90 mg/kg/día) durante 5 días disminuye significativamente el riesgo de colonización nasofaríngea por neumococos no sensibles a penicilina al compararlo con el uso de dosis estándar (40 mg/kg/día) durante 10 días⁹⁰. Se ha observado en niños que tratamientos con dosis bajas de betalactámicos orales (inferiores a las recomendadas), o que duraban más de 5 días, aumentaban significativamente el riesgo de ser portador de neumococos no sensibles a penicilina⁹¹. Por tanto, en algunos casos una estrategia sería usar tratamientos cortos y dosis óptimas. Como indicaba Paul Ehrlich hace ya un siglo, en el 17 Congreso internacional de Medicina, el mejor modo de tratar una infección es «*hit fast and hit hard*» [golpea rápido y duro]. Otra posibilidad es acortar la duración de los tratamientos, buscar regímenes óptimos más cortos. Dunbar et al.⁹² demostraron la eficacia de un tratamiento corto con dosis más altas de las habituales de levofloxacino (750 mg/día) en neumonía adquirida en la comunidad, un porcentaje importante de las cuales se clasificaban en las clases III, IV y V de Fine. Esto abre la posibilidad de acortar el tratamiento usando antibióticos y dosis que eliminen en un primer momento gran parte de la carga bacteriana.

Actualmente no hay suficientes datos para recomendar de forma habitual el uso cíclico de antibióticos como una medida para prevenir o reducir la resistencia a antibióticos en un periodo prolongado de tiempo⁹³. Pero sí de la diversificación de antibióticos^{94,95}, aunque la evidencia clínica es escasa. La diversificación debe basarse en un análisis de los datos globales disponibles en cada momento sobre patología infecciosa, resistencia bacteriana y actividad de los antibióticos por parte de todos los especialistas interesados, cada uno aportando sus datos y opiniones.

Los médicos muchas veces prescriben antibióticos por falta de pruebas diagnósticas rápidas y fiables que descarten una infección bacteriana. Aunque los datos que lo avalan son escasos, las pruebas rápidas para detectar bacterias multirresistentes a antibióticos parecen útiles⁹⁶. Existe una técnica que distingue de manera rápida infecciones respiratorias víricas basándose en la respuesta inmune humana, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 94% en un estudio preliminar⁹⁷. Necesita una validación clínica profunda pero es prometedora para disminuir el uso de antibióticos. En atención primaria, donde es más importante utilizar pruebas

que predigan la evolución de la infección que conocer el agente etiológico, se ha demostrado que una prueba rápida de proteína C reactiva reduce significativamente la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias, donde más se usan, sin comprometer la evolución clínica de los pacientes⁹⁸. La identificación rápida de bacterias por MALDI-TOF y el uso de un PROA mejoran significativamente el tiempo para una terapia óptima y eficaz⁹⁹.

En animales, el uso de antibióticos en piensos para profilaxis de infecciones y como promotores de crecimiento, donde suelen alcanzar concentraciones subinhibitorias, debería en general prohibirse¹⁰⁰ o gravarse con un impuesto¹⁰¹, lo que reduciría significativamente el consumo (ya que en peso es la parte más numerosa del total) y el número de bacterias resistentes y de genes de resistencia en el medio ambiente. En la Unión Europea están prohibidos, pero no así en otros países, Estados Unidos por ejemplo, y el problema es global. Tras la prohibición de su uso como promotores de crecimiento por la Unión Europea en 1997 se observó una disminución de enterococos resistentes a vancomicina tanto en humanos como en animales^{102,103}.

En un estudio en el que encontraban *E. coli* productor de BLEE en aguas residuales antes de la depuración vieron que la cantidad que finalmente quedaba dependía del método empleado en el tratamiento de las aguas⁷³, lo que significa que con los métodos actuales o mejorados podría reducirse mucho la carga bacteriana que sale al medio ambiente.

La monitorización de la resistencia a antibióticos es relevante a nivel local, nacional y supranacional¹⁰⁴. En algunas zonas, Europa por ejemplo, se hace muy bien¹⁰⁵, pero como el problema es global, la vigilancia debe globalizarse.

Un alto porcentaje de infecciones nosocomiales se transmiten por las manos del personal sanitario¹⁰⁶. El lavado de manos tiene un efecto evidente en enfermedades transmitidas por vía fecal-oral¹⁰⁷, y la mejora de la limpieza y de la desinfección del material y del ambiente de los hospitales, junto con la higiene de las manos, reducen la transmisión de bacterias¹⁰⁶. En los hospitales es clave la aplicación metódica de las medidas para la prevención y control de la infección, particularmente la higiene de manos¹⁰⁸, para impedir la diseminación. Es preferible actuar cuando hay pocas personas colonizadas/infectadas; cuando hay muchas es más difícil. La eficacia de las medidas clásicas para controlar la selección y extensión de la resistencia es inversamente proporcional a la densidad de penetración de bacterias resistentes en un ambiente dado. Por tanto, sin nuevos antibióticos, es imprescindible reforzar las estrategias de control de la transmisión¹⁰⁹⁻¹¹¹. Pueden ser medidas económicamente costosas, pero costaría más no tomarlas. También es importante la vigilancia de pacientes que vienen de otros países o de otros centros con sospecha de bacterias multirresistentes¹¹².

Los antibióticos son una clase única de fármacos por su impacto en la sociedad. Sería necesario concienciar a esta de la amenaza que representa la resistencia a antibióticos con una visión social y ecológica (los antibióticos como bien preciado finito). Son necesarias campañas educativas desde distintos frentes (administración, sociedades científicas, médicos, farmacéuticos, etc.) que contribuyan a cambios de actitud de los ciudadanos ante el consumo de antibióticos y el problema de la resistencia, buscando el compromiso de la sociedad. Se han realizado campañas de educación de pacientes y población general^{113,114} cuyo efecto es difícil de evaluar pero que parece positivo¹¹⁵.

Otra posibilidad es buscar alternativas terapéuticas a los antibióticos o productos que los complementen. Las vacunas previenen infecciones y por tanto reducen tratamientos. El uso generalizado de vacunas conjugadas frente al neumococo ha disminuido el número de infecciones invasivas, así como, por los serotipos que llevan, de cepas resistentes¹¹⁶, por reducción de la colonización faríngea por serotipos resistentes y bloqueo de la transmisión de

esos serotipos. Las futuras vacunas frente al gonococo¹¹⁷ ayudarán a mitigar el problema de la resistencia en esta especie.

La terapia por bacteriófagos¹¹⁸ es una vieja idea, con poca evidencia clínica de eficacia. Una aproximación novedosa consiste en usar endolisinas derivadas de bacteriófagos, solas o modificadas (artelisininas), que hidrolizan la pared de grampositivos (endolisinas) y gramnegativos (artelisininas)¹¹⁹. Otras posibilidades (defensinas, anticuerpos monoclonales, agentes que interfieren mecanismos de patogenia, inmunoestimulantes, terapias antivirulencia, probióticos) tienen que demostrar su eficacia clínica.

Sería interesante explorar las posibilidades de colaboración entre el sistema inmune y los antibióticos¹²⁰, y sobre el papel de la microbiota comensal en el control y la erradicación de bacterias invasoras. El trasplante de microbiota fecal, usado en infección recurrente por *Clostridium difficile*¹²¹, puede adaptarse y ser una iniciativa a seguir.

Existen productos (*eco-evo drugs*), muchos de ellos en desarrollo, que podrían contrarrestar la penetración, la promiscuidad, la persistencia y la plasticidad de los clones eficaces que se están expandiendo rápidamente, de los elementos genéticos móviles y de los genes de resistencia¹²².

Para ver otras nuevas intervenciones y su estado actual, consultar la tabla que aparece en Spellberg et al.⁷⁹.

Ya que se están retrasando los nuevos antibióticos se podrían aprovechar mejor los disponibles, incluso los previamente abandonados o poco usados como la colistina, el cotrimoxazol y la fosfomicina, encontrándoles nuevos lugares en la terapéutica y optimizando su uso^{123,124}.

Es necesaria una mayor inversión en investigación básica y aplicada y en innovación, existen muchos interrogantes a resolver, o sea, hace falta dinero. Como decía Napoleón Bonaparte, «para hacer la guerra hacen falta tres cosas: dinero, dinero y más dinero. Hay guerras más baratas, pero se suelen perder», aunque esto no es una guerra; si la enfocamos como tal tendríamos las de perder.

Lo anteriormente expuesto es una parte de la solución, útil sin duda para retrasar el avance del problema, pero la parte más importante es el desarrollo continuo de nuevos antibióticos, mejor con nuevos mecanismos de acción^{79,108,125-129}, estimulando la investigación y el desarrollo por parte de la industria farmacéutica, incluso con nuevos modelos de negocio, con financiación pública y privada como es la *Innovative Medicines Initiative* (IME)¹³⁰. Los productos naturales con utilidad antibacteriana no se han acabado, como lo demuestra el reciente descubrimiento de un producto fúngico, aspergilomarasmina A, potente inhibidor de algunas carbapenemasas¹³¹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los Dres. José Miguel Cisneros, José Luis Martínez y Jesús Oteo, por la revisión crítica de este manuscrito.

Bibliografía

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095–128.
- Pagalilauan GL, Limaye AP. Infections in transplant patients. *Med Clin North Am*. 2013;97:581–600.
- European Center for Disease Prevention and Control. 2014 [consultado 15 Jul 2014]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance/database/Pages/table-reports.aspx>
- Cooper MA, Shlaes D. Fix the antibiotics pipeline. *Nature*. 2011;472:32.
- May M. Drug development: Time for teamwork. *Nature*. 2014;509.
- Hoofnagle JH, Sherker AH. Therapy for hepatitis C—the costs of success. *N Engl J Med*. 2014;370:1552–3.
- McNulty CA, Richards J, Livermore DM, Little P, Charlett A, Freeman E, et al. Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:1000–8.
- Correa L, Martino MD, Siqueira I, Pasternak J, Gales AC, Silva CV, et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *BMC Infect Dis*. 2013;13:80.
- Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1170–5.
- Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections European Center for Disease Prevention and Control. 2007 [consultado 15 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHA/Pages/index.aspx>
- Antibiotic resistance threats in the United States. Centers for Diseases Control and Prevention. 2013 [consultado 15 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- Pietersen E, Ignatius E, Streicher EM, Mastrapa B, Padanilam X, Pooran A, et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: A cohort study. *Lancet*. 2014;383:1230–9.
- Dheda K, Gumbo T, Gandhi NR, Murray M, Theron G, Udwadia Z, et al. Global control of tuberculosis: From extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2014;2:321–38.
- Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD 2nd, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: Implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1175–84.
- Patel G, Bonomo RA. Stormy waters ahead: Global emergence of carbapenemases. *Front Microbiol*. 2013;4:48.
- Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernandez-Romero S, Hernandez-Molina JM, Perez-Vazquez M, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:6344–7.
- Kirkcaldy RD, Bolan GA, Wasserheit JN. Cephalosporin-resistant gonorrhea in North America. *JAMA*. 2013;309:185–7.
- Bolan GA, Sparling PF, Wasserheit JN. The emerging threat of untreatable gonococcal infection. *N Engl J Med*. 2012;366:485–7.
- Edelsberg J, Weycker D, Barron R, Li X, Wu H, Oster G, et al. Prevalence of antibiotic resistance in US hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78:255–62.
- Antimicrobial Resistance. Global Report on Surveillance. World Health Organization; 2014.
- Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, Schaaf HS, Zignol M, van Soolingen D, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: A threat to global control of tuberculosis. *Lancet*. 2010;375:1830–43.
- Park C, Nichols M, Schrag SJ. Two cases of invasive vancomycin-resistant group B streptococcus infection. *N Engl J Med*. 2014;370:885–6.
- Rossi F, Diaz L, Wollam A, Panesso D, Zhou Y, Rincon S, et al. Transferable vancomycin resistance in a community-associated MRSA lineage. *N Engl J Med*. 2014;370:1524–31.
- Porres-Osante N, Azcona-Gutierrez JM, Rojo-Bezares B, Undabeitia E, Torres C, Saenz Y. Emergence of a multiresistant KPC-3 and VIM-1 carbapenemase-producing *Escherichia coli* strain in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1792–5.
- Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: Toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:744–58.
- Nesme J, Cecillon S, Delmont TO, Monier JM, Vogel TM, Simonet P. Large-scale metagenomic-based study of antibiotic resistance in the environment. *Curr Biol*. 2014;24:1096–100.
- Gibson MK, Forsberg KJ, Dantas G. Improved annotation of antibiotic resistance determinants reveals microbial resistomes cluster by ecology. *ISME J*. 2014, doi:10.1038 [Epub ahead of print].
- Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One*. 2012;7:e34953.
- Dantas G, Sommer MO, Oluwasegun RD, Church GM. Bacteria subsisting on antibiotics. *Science*. 2008;320:100–3.
- D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011;477:457–61.
- Forsberg KJ, Reyes A, Wang B, Selleck EM, Sommer MO, Dantas G. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science*. 2012;337:1107–11.
- Fajardo A, Martinez JL. Antibiotics as signals that trigger specific bacterial responses. *Curr Opin Microbiol*. 2008;11:161–7.
- Sommer MO, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science*. 2009;325:1128–31.
- García-León G, Hernandez A, Hernando-Amado S, Alavi P, Berg G, Martínez JL. A function of the major quinolone resistance determinant of *Stenotrophomonas maltophilia* SmeDEF is the colonization of the roots of the plants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80:4559–65.
- Corvec S, Beyrouthy R, Cremet L, Aubin GG, Robin F, Bonnet R, et al. TEM-187, a new extended-spectrum beta-lactamase with weak activity in a *Proteus mirabilis* clinical strain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:2410–2.

36. Oliver A, Canton R, Campo P, Baquero F, Blazquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science*. 2000;288:1251–4.
37. Humeniuk C, Arlet G, Gautier V, Grimont P, Labia R, Philippon A. Beta-lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3045–9.
38. Canton R, Gonzalez-Alba JM, Galan JC. CTX-M enzymes: Origin and diffusion. *Front Microbiol*. 2012;3:110.
39. Marcade G, Deschamps C, Boyd A, Gautier V, Picard B, Branger C, et al. Replicon typing of plasmids in *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:67–71.
40. Potron A, Poirel L, Rondinaud E, Nordmann P. Intercontinental spread of OXA-48 beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* over a 11-year period, 2001 to 2011. *Euro Surveill*. 2013;18.
41. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Derepressed transfer properties leading to the efficient spread of the plasmid encoding carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:467–71.
42. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: The role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2011;35:736–55.
43. Price LB, Johnson JR, Aziz M, Clabots C, Johnston B, Tchesnokova V, et al. The epidemic of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* ST131 is driven by a single highly pathogenic subclone, H30-Rx. *mBio*. 2013;4:e00377–413.
44. Johnson JR, Tchesnokova V, Johnston B, Clabots C, Roberts PL, Billig M, et al. Abrupt emergence of a single dominant multidrug-resistant strain of *Escherichia coli*. *J Infect Dis*. 2013;207:919–28.
45. Baquero F. Environmental stress and evolvability in microbial systems. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15 Suppl 1:5–10.
46. Guerin E, Cambay G, Sanchez-Alberola N, Campoy S, Erill I, da Re S, et al. The SOS response controls integron recombination. *Science*. 2009;324:1034.
47. Davies J, Spiegelman GB, Yim G. The world of subinhibitory antibiotic concentrations. *Curr Opin Microbiol*. 2006;9:445–53.
48. Prudhomme M, Attaiech L, Sanchez G, Martin B, Claverys JP. Antibiotic stress induces genetic transformability in the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. *Science*. 2006;313:89–92.
49. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: Is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol*. 2010;8:260–71.
50. O'Regan E, Quinn T, Frye JG, Pages JM, Porwollik S, Fedorka-Cray PJ, et al. Fitness costs and stability of a high-level ciprofloxacin resistance phenotype in *Salmonella enterica* serotype enteritidis: Reduced infectivity associated with decreased expression of *Salmonella* pathogenicity island 1 genes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:367–74.
51. Gomez-Sanz E, Kadlec K, Fessler AT, Zarazaga M, Torres C, Schwarz S. Novel *erm*(T)-carrying multiresistance plasmids from porcine and human isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 that also harbor cadmium and copper resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:3275–82.
52. Quiros P, Colomer-Lluch M, Martinez-Castillo A, Miro E, Argente M, Jofre J, et al. Antibiotic resistance genes in the bacteriophage DNA fraction of human fecal samples. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:606–9.
53. Rogers BA, Aminzadeh Z, Hayashi Y, Paterson DL. Country-to-country transfer of patients and the risk of multi-resistant bacterial infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53:49–56.
54. Kennedy K, Collignon P. Colonisation with *Escherichia coli* resistant to critically important antibiotics: A high risk for international travellers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1501–6.
55. Tangden T, Cars O, Melhus A, Lowdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: A prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:3564–8.
56. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: A molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:597–602.
57. Marshall BM, Levy SB. Food animals and antimicrobials: Impacts on human health. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:718–33.
58. Kluytmans JA, Overvest IT, Willemsen I, Kluytmans-van den Bergh MF, van der Zwaluw K, Heck M, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: Comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis*. 2013;56:478–87.
59. Egea P, Lopez-Cerero L, Torres E, Gomez-Sanchez Mdel C, Serrano L, Navarro Sanchez-Ortiz MD, et al. Increased raw poultry meat colonization by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the south of Spain. *Int J Food Microbiol*. 2012;159:69–73.
60. Ewers C, Grobbel M, Stamm I, Kopp PA, Diehl I, Semmler T, et al. Emergence of human pandemic O25:H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among companion animals. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:651–60.
61. Ewers C, Stamm I, Pfeifer Y, Wieler LH, Kopp PA, Schonning K, et al. Clonal spread of highly successful ST15-CTX-M-15 *Klebsiella pneumoniae* in companion animals and horses. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2676–80.
62. Radhouani H, Igrejas G, Goncalves A, Estepa V, Sargo R, Torres C, et al. Molecular characterization of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates from red foxes in Portugal. *Arch Microbiol*. 2013;195:141–4.
63. Gomez P, Gonzalez-Barrio D, Benito D, Garcia JT, Vinuela J, Zarazaga M, et al. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carrying the *mecC* gene in wild small mammals in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2061–4.
64. Fischer J, Schmogger S, Jahn S, Helmuth R, Guerra B. NDM-1 carbapenemase-producing *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Corvallis isolated from a wild bird in Germany. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:2954–6.
65. Simoes RR, Poirel L, da Costa PM, Nordmann P. Seagulls and beaches as reservoirs for multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:110–2.
66. Oggioni MR, Furi L, Coelho JR, Maillard JY, Martinez JL. Recent advances in the potential interconnection between antimicrobial resistance to biocides and antibiotics. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:363–6.
67. Schwaiger K, Harms KS, Bischoff M, Preikschat P, Molle G, Bauer-Unkauf I, et al. Insusceptibility to disinfectants in bacteria from animals, food and humans—is there a link to antimicrobial resistance? *Front Microbiol*. 2014;5:88.
68. Levy SB. Antibacterial household products: cause for concern. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:512–5.
69. Segura PA, Francois M, Gagnon C, Sauve S. Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters and natural and drinking waters. *Environ Health Perspect*. 2009;117:675–84.
70. Rizzo L, Manaia C, Merlin C, Schwartz T, Dagot C, Ploy MC, et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: A review. *Sci Total Environ*. 2013;447:345–60.
71. Szczepanowski R, Linke B, Krahn I, Gartemann KH, Gutzkow T, Eichler W, et al. Detection of 140 clinically relevant antibiotic-resistance genes in the plasmid metagenome of wastewater treatment plant bacteria showing reduced susceptibility to selected antibiotics. *Microbiology*. 2009;155:2306–19.
72. Czekalski N, Berthold T, Caucci S, Egli A, Burgmann H. Increased levels of multi-resistant bacteria and resistance genes after wastewater treatment and their dissemination into Lake Geneva, Switzerland. *Front Microbiol*. 2012;3:106.
73. Reinthaler FF, Feierl G, Galler H, Haas D, Leitner E, Mascher F, et al. ESBL-producing *E. coli* in Austrian sewage sludge. *Water Res*. 2010;44:1981–5.
74. Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilback C, Sandegren L, Hughes D, et al. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog*. 2011;7:e1002158.
75. Merino M, Poza M, Roca I, Barba MJ, Sousa MD, Vila J, et al. Nosocomial outbreak of a multiresistant *Acinetobacter baumannii* expressing OXA-23 carbapenemase in Spain. *Microb Drug Resist*. 2014;20:259–63.
76. Filipina N, Carricajo A, Grattard F, Fascia P, el Sayed F, Defilippis JP, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying qnrB1 and blaCTX-M15 in a French intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2013;3:18.
77. Salyers AAMK, Schlessinger D. The human intestinal tract—a hotbed of resistance gene transfer? Part II. *Clin Microbiol Newsletter*. 2007;29:25–30.
78. Giguère SPJ, Baggot JD, Walker RD, Dowling PM. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 4th ed. Oxford, UK: The Canadian Veterinary Journal Blackwell Pub; 2007. p. 48.
79. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med*. 2013;368:299–302.
80. Cabello FC. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: A growing problem for human and animal health and for the environment. *Environ Microbiol*. 2006;8:1137–44.
81. Martinez JL, Baquero F. Emergence and spread of antibiotic resistance: Setting a parameter space. *Ups J Med Sci*. 2014;119:68–77.
82. Courvalin P. Predictable and unpredictable evolution of antibiotic resistance. *J Intern Med*. 2008;264:4–16.
83. Barnett ML, Linder JA. Antibiotic prescribing for adults with acute bronchitis in the United States, 1996–2010. *JAMA*. 2014;311:2020–2.
84. Llor C. ¿Puede mejorar el consumo de antimicrobianos en los pacientes ambulatorios de nuestro país? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:409–11.
85. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jimenez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:82–8.
86. Little P, Stuart B, Francis N, Douglas E, Tonkin-Crine S, Anthierens S, et al. Effects of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory-tract infections: a multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1175–82.
87. Gjelstad S, Hoye S, Straand J, Brekke M, Dalen I, Lindbaek M. Improving antibiotic prescribing in acute respiratory tract infections: cluster randomised trial from Norwegian general practice (prescription peer academic detailing (Rx-PAD) study). *BMJ*. 2013;347:f4403.
88. Hulscher ME, Gro RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:167–75.
89. Bouza E. Infectious diseases: A friend in need. *Clin Infect Dis*. 2014;58:29–31.
90. Schrag SJ, Pena C, Fernandez J, Sanchez J, Gomez V, Perez E, et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: A randomized trial. *JAMA*. 2001;286:49–56.
91. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoer H, Vauzelle-Kervroedan F, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA*. 1998;279:365–70.
92. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: A new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2003;37:752–60.
93. Brown EM, Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: A systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:6–9.

94. Lipsitch M, Levin BR. The population dynamics of antimicrobial chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:363–73.
95. Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:450–9.
96. Diekema DJ, Pfaller MA. Rapid detection of antibiotic-resistant organism carriage for infection prevention. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1614–20.
97. Zaas AK, Burke T, Chen M, McClain M, Nicholson B, Veldman T, et al. A host-based RT-PCR gene expression signature to identify acute respiratory viral infection. *Sci Transl Med.* 2013;5:203ra126.
98. Huang Y, Chen R, Wu T, Wei X, Guo A. Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of primary care studies. *Br J Gen Pract.* 2013;63:e787–94.
99. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1237–45.
100. Gorbach SL. Antimicrobial use in animal feed—time to stop. *N Engl J Med.* 2001;345:1202–3.
101. Hollis A, Ahmed Z. Preserving antibiotics, rationally. *N Engl J Med.* 2013;369:2474–6.
102. Klare I, Badstubner D, Konstabel C, Bohme G, Claus H, Witte W. Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microb Drug Resist.* 1999;5:45–52.
103. Van den Bogaard AE, Bruinsma N, Stobberingh EE. The effect of banning avoparcin on VRE carriage in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:146–8.
104. Livermore DM, Pearson A. Antibiotic resistance: Location, location, location. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13 Suppl 2:7–16.
105. EARS-Net. EARSN. 2014 [consultado 16 Julio 2014]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ears-net/Pages/index.aspx>
106. Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *Am J Infect Control.* 2010;38:S25–33.
107. Luby SP, Halder AK, Huda T, Unicomb L, Johnston RB. The effect of handwashing at recommended times with water alone and with soap on child diarrhea in rural Bangladesh: An observational study. *PLoS Med.* 2011;8:e1001052.
108. Palmore TN, Henderson DK. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: A call for cultural change. *Ann Intern Med.* 2014;160:567–9.
109. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. *CDC Guidelines*; 2007.
110. Guidance for Control of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. 2012 CRE Toolkit National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases Division of Healthcare Quality Promotion. 2012.
111. Prevención y control frente a la infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) de la Comunidad Autónoma de Madrid. 2013.
112. Sandora TJ, Goldmann DA. Preventing lethal hospital outbreaks of antibiotic-resistant bacteria. *N Engl J Med.* 2012;367:2168–70.
113. Get Smart Know When Antibiotics Work [consultado 16 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/getsmart/>
114. Sin tu ayuda, los antibióticos pueden perder su eficacia [consultado 16 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.antibioticos.msc.es/home.html>
115. Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:17–31.
116. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 2006;354:1455–63.
117. Jerse AE, Bash MC, Russell MW. Vaccines against gonorrhea: Current status and future challenges. *Vaccine.* 2014;32:1579–87.
118. Jassim SA, Limoges RG. Natural solution to antibiotic resistance: Bacteriophages 'The Living Drugs'. *World J Microbiol Biotechnol.* 2014;30:2153–70.
119. Briers Y, Walmagh M, Van Puyenbroeck V, Cornelissen A, Cenens W, Aertsen A, et al. Engineered endolysin-based artilysins to combat multidrug-resistant gram-negative pathogens. *mBio.* 2014;5.
120. Levin SA. Public goods in relation to competition, cooperation, and spite. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111 (Suppl 3):10838–45.
121. Van Nood E, Vrieeze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368:407–15.
122. Baquero F, Coque TM, de la Cruz F. Ecology and evolution as targets: The need for novel eco-evo drugs and strategies to fight antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3649–60.
123. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Colistin versus colistin plus fosfomicin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A preliminary study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:5598–601.
124. Carlet J, Mainardi JL. Antibacterial agents: Back to the future? Can we live with only colistin, co-trimoxazole and fosfomicin. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:1–3.
125. Pucci MJ, Bush K. Investigational antimicrobial agents of 2013. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:792–821.
126. Fauci AS, Marston HD. The perpetual challenge of antimicrobial resistance. *JAMA.* 2014;311:1853–4.
127. Bush K, Courvalin P, Dantas G, Davies J, Eisenstein B, Huovinen P, et al. Tackling antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:894–6.
128. The 10 × '20 Initiative: Pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1081–3.
129. Carlet J, Collignon P, Goldmann D, Goossens H, Gyssens IC, Harbarth S, et al. Society's failure to protect a precious resource: Antibiotics. *Lancet.* 2011;378:369–71.
130. Innovative Medicines Initiative [consultado 5 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.imi.europa.eu/-&panel1-9>
131. King AM, Reid-Yu SA, Wang W, King DT, de Pascale G, Strynadka NC, et al. Aspergillomarasmine A overcomes metallo-beta-lactamase antibiotic resistance. *Nature.* 2014;510:503–6.