



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN SALUD PÚBLICA; SITUACIÓN
ACTUAL Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

ANTIBIOTICS RESISTANCE IN PUBLIC HEALTH; PRESENT AND FUTURE
OVERVIEW

Autor/es

Francisco Javier Sangrós Conte

Director/es

Carmelo Ortega Rodríguez

Facultad de Veterinaria

2017

ÍNDICE

1. Resumen	3
Abstract	3
2. Introducción	4
3. Justificación y objetivos	5
4. Metodología	5
5. Revisión Bibliográfica	6
5.1 ¿Qué es la resistencia a antibióticos?	6
a) Definición. Obtención de los mecanismos de resistencia.	6
b) Origen de los genes de resistencia y su movimiento en las poblaciones bacterianas.	8
c) Transmisión de las resistencias. Proceso de selección.	9
5.2 Situación actual: microorganismos de referencia sanitaria.	11
5.2.1 Medicina humana.	11
5.2.2. Sanidad animal.	19
5.2.3. Zoonosis conocidas de estos m.o. de referencia sanitaria.	21
5.3 Impacto en salud pública y el papel del hombre. Antropología de las resistencias.	22
5.4 Perspectivas de futuro.	26
6. Conclusiones.	28
7. Valoración personal.	29
8. Referencias bibliográficas.	29

1. RESUMEN

Los antibióticos son una herramienta indispensable para la sanidad moderna. Desde su descubrimiento y su aplicación práctica, se han utilizado para tratar y prevenir las infecciones bacterianas, pero en paralelo a los avances en su desarrollo y uso, los microorganismos se han ido adaptando y creando mecanismos de resistencia a los mismos, lo que ha reducido su eficacia haciendo que las infecciones sean más persistentes y graves, tanto de forma directa, haciendo que enfermedades comunes que tradicionalmente han sido leves, pasen a ser letales, como de forma indirecta provocando el fracaso de procedimientos médicos como trasplantes u operaciones complejas.

La resistencia a los antibióticos es un proceso lento en el tiempo que se produce mediante selección natural. Sin embargo, el uso inadecuado de los antibióticos está acelerando este proceso de forma artificial. Hasta tal punto está evolucionando el fenómeno, que ha pasado a ser considerado una emergencia a nivel global, tanto en sanidad animal como en medicina humana y que se ha agravado como consecuencia de las deficiencias paralelas en las estrategias de prevención de las enfermedades.

La OMS reconoce la resistencia a los antibióticos como una amenaza para la salud pública, lo que exige la puesta en marcha de un plan de acción global que se apoye en medidas de uso racional y estrategias de bioseguridad que, a través de un menor y más correcto uso de los mismos, permitan frenar su propagación a nivel mundial, y garanticen que en el futuro podamos seguir tratando las enfermedades bacterianas de forma eficaz y segura.

Este estudio plantea una revisión y análisis de los efectos del fenómeno de la resistencia a los antibióticos a nivel retrospectivo y hasta la actualidad, tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo, así como una aproximación a su futura evolución en función de las medidas propuestas a día de hoy para frenar esa situación de emergencia que vivimos.

ABSTRACT

Antibiotics are an essential tool in modern healthcare. Since their discovery and practical application, they have been used to treat and prevent bacterial infections, but in parallel to the advances in their development and use, microorganisms have adapted and have created mechanisms of resistance to them, which has reduced their efficacy by making infections more persistent and severe, both directly, making common diseases that have traditionally been mild, become lethal, and indirectly, causing the failure of medical procedures such as transplants or complex operations.

Resistance to antibiotics is a slow process in time that happens through natural selection. However, improper use of antibiotics is accelerating this process artificially. This phenomenon has evolved to such an extent that it has come to be considered a global emergency, both in animal health and human medicine, and which has been aggravated by parallel deficiencies in disease prevention strategies

OMS recognizes resistance to antibiotics as a threat to public health, which calls for the implementation of a comprehensive plan of action based on rational use measures and biosecurity strategies that, through a minor and more correct use of them, allow to halt their spread worldwide, and ensure that we can continue to treat bacterial diseases effectively and safely in the future.

This study proposes a review and analysis of the effects of the phenomenon of antibiotic resistance retrospectively and to date, both in developed and developing countries, as well as an approximation to its future evolution depending on the measures proposals to stop today's emergency.

2. INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de la penicilina por parte de Alexander Fleming en la década de 1920, cientos de fármacos antimicrobianos se han desarrollado para poder llevar a cabo terapias contra los diversos agentes de naturaleza infecciosa. Gracias a su uso, se ha producido un descenso en la morbilidad y en la mortalidad asociadas con este tipo de enfermedades. Pero el mismo Fleming advirtió sobre el mal uso de la penicilina en su discurso de aceptación del Premio Nobel en 1945, poniendo en relieve el peligro que podría suponer el uso de una dosis de penicilina inferior a la necesaria para tratar a un paciente y exponer a bacterias a dosis inferiores a las necesarias, provocando con ello la proliferación de bacterias resistentes a la penicilina. Lo que Fleming aseguraba que no era difícil de provocar en su laboratorio, se ha convertido en un problema sanitario a nivel global.

La introducción de los antibióticos en la medicina veterinaria para la curación y la prevención de enfermedades infecciosas, así como su uso como promotores de crecimiento, supuso un aumento en los índices sanitarios y productivos, que ha sido una constante en la producción animal desde finales del siglo pasado.

La pérdida de la eficacia de los antimicrobianos mediante la emergencia y diseminación de bacterias patógenas resistentes a los antibióticos supone una amenaza para el tratamiento de las enfermedades tanto en medicina humana como en veterinaria, ya que muchos de los antibióticos usados en los animales tienen análogos de uso humano, y son capaces de crear ventanas de selección para estos. Con el paso del tiempo, el problema se ha ido agravando, debido a los pocos recursos destinados por parte de las empresas farmacéuticas al desarrollo de nuevos antibióticos, unido al problema de que las infecciones causadas por microorganismos resistentes se asocian con una mayor morbilidad, mortalidad y coste de tratamiento, que otras enfermedades causadas por patógenos susceptibles a esos antibióticos (McNulty *et al*, 2006).

Además, el continuo incremento de nuevos mecanismos de resistencia frente a los medicamentos conocidos y la aparición de nuevos mecanismos frente a los pocos antibióticos que se producen actualmente, hacen de este fenómeno un problema emergente de máximo nivel. Hoy en día, se han detectado mecanismos de resistencia frente a todos los antibióticos disponibles actualmente, tanto en

medicina humana como en veterinaria, lo que significa que frenar la diseminación de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos se ha convertido en un objetivo primordial para proteger la salud animal y humana. El correcto uso y administración de los antimicrobianos actuales y el desarrollo de nuevos fármacos y estrategias para combatir los microorganismos patógenos ha de convertirse en una prioridad para la comunidad científica en su conjunto.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La emergencia de microorganismos con resistencia a los antibióticos ha aumentado de forma exponencial en los últimos años, hecho que se pone en evidencia en los proyectos y medidas propuestas por organismos como la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la OIE (Organización Mundial de Sanidad Animal), y que en el año 2016 llevaron el problema a primera plana del ámbito político en la 71ª Asamblea de las Naciones Unidas (UNGA), con la discusión de los Objetivos del Desarrollo del Milenio, dentro de los cuales se encuentra “Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades”.

Debido a la importancia sanitaria del fenómeno de la resistencia a los antibióticos, a la respuesta generada por parte de organismos internacionales y la sensibilidad despertada en medios de comunicación, queda justificado un análisis de la situación actual y de las perspectivas de futuro del fenómeno mediante la realización de una revisión bibliográfica con los siguientes objetivos específicos:

1. Conocer el estado actual del fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos, revisando el concepto y los mecanismos que lo provocan.
2. Caracterizar los microorganismos patógenos multirresistentes más importantes en la actualidad, tanto en medicina humana como en salud animal.
3. Valorar el impacto de las resistencias antimicrobianas en salud pública y el papel del hombre en su desarrollo a través de la interacción animal-hombre-entorno, centrándonos en el abuso de los antibióticos tanto en medicina humana como en el ámbito veterinario como una de las claves de su propagación.
4. Analizar las medidas propuestas a nivel global para frenar el desarrollo y la aparición de resistencias frente a los antimicrobianos, así las posibilidades de su implementación real, y de los resultados alcanzados por las mismas.

4. METODOLOGÍA

La realización de este trabajo se ha apoyado en una revisión bibliográfica que ha utilizado como motores de búsqueda las bases de datos online *Pubmed* y *Science Direct* y el buscador de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza (*Alcorze*). De ellas se han obtenido diferentes artículos de interés, ya sean de divulgación

científica o trabajos de investigación, mediante la búsqueda de las palabras clave “Antibiotic Resistance”, “AMR”, “resistance mechanisms”, “resistance genes”, “antimicrobial use”, “resistant bacteria” y “antimicrobial regulation”. También se han utilizado como medios de consulta libros actualizados de microbiología y terapia antimicrobiana, obtenidos a través de la biblioteca de la universidad y a través de consulta online, así como diferentes boletines y publicaciones de organizaciones de alcance nacional, concretamente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de Estados Unidos (CDC) u otros de ámbito internacional como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la World Organisation for Animal Health (OIE) para la búsqueda de legislación sobre el uso de los antimicrobianos. Las páginas web de los organismos oficiales han sido utilizadas para la búsqueda tanto de legislación como de informes oficiales sobre la situación actual de distintas enfermedades y la propagación de patógenos resistentes, como es el caso de las páginas web de la OMS y la OIE, así como los organismos europeos como la European Food Safety Authority (EFSA), el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Las citas y las referencias bibliográficas se han organizado según el último reglamento de las Normas de la American Psychological Association (Normas APA), ya que ofrece citas detalladas con información sobre el autor y el año de publicación.

5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

5.1. ¿Qué es la resistencia a antibióticos?

a) Definición. Obtención de los mecanismos de resistencia.

La Resistencia a los Antibióticos (RAB), es la capacidad adquirida de un microorganismo para resistir los efectos de un fármaco quimioterápico al que es sensible de forma habitual. Es una capacidad inherente a prácticamente todos los microorganismos, incluidos los microorganismos productores de sustancias antibióticas, que deben desarrollar mecanismos de resistencia, para neutralizar o eliminar sus propios antibióticos para poder sobrevivir. Se cree que el origen de los genes que codifican la resistencia a los antibióticos se encuentra en estos microorganismos (Madigan *et al.*, 2009). Las bacterias adquieren resistencia frente a los fármacos cuando desarrollan uno o varios mecanismos para evadir la capacidad de los antibióticos de destruirlas o de detener su crecimiento.

Los mecanismos por los cuales las bacterias adquieren resistencia frente a los antibióticos son: (Madigan *et al.*, 2009; Giguère *et al.*, 2013)

- 1) El microorganismo carece de la estructura sobre la cual actúa el antibiótico. Ej.: las penicilinas actúan sobre la pared celular. Dado que los micoplasmas carecen de una pared celular típica, son naturalmente resistentes a las penicilinas.

- 2) Permeabilidad reducida: el microorganismo es impermeable al antibiótico, que no consigue penetrar en la célula. Ej.: La mayoría de las bacterias gram negativas son impermeables a las penicilinas de tipo G.
- 3) Inactivación del antibiótico mediante el uso de enzimas modificadoras, como pueden ser las penicilasas (β -lactamasa), metilasas, acetilasa, fosforilasas y otras. Ej.: *Staphylococcus aureus* β -lactamasa positivos frente a penicilinas, o *Staphylococcus aureus* acetilasa positivos frente a cloranfenicol.
- 4) Alteración de la diana del antibiótico mediante el uso de enzimas: RNA-polimerasas, rifamicina, ribosoma eritromicina... Ej: *Staphylococcus aureus* resistente a eritromicina.
- 5) Desarrollo de una ruta bioquímica resistente al antibiótico. Ej.: las sulfamidas actúan sobre los microorganismos bloqueando las rutas metabólicas para sintetizar ácido fólico. Las bacterias resistentes han adaptado su metabolismo para que capte el ácido fólico del medio, obviando así la ruta bloqueada por las sulfamidas.
- 6) Eflujo: bombeo hacia el exterior de la célula de la sustancia antibiótica que ha penetrado en la misma. Ej.: algunas bacterias entéricas frente a las tetraciclinas, o *Staphylococcus aureus* frente a cloranfenicol.

La resistencia a los antibióticos es codificada genéticamente por el organismo, y puede ser resultado de dos procesos que pueden aparecer en solitario o combinados: el desarrollo de una resistencia intrínseca, mediante la mutación de genes presentes en el cromosoma bacteriano, involucrados en procesos fisiológicos y en el desarrollo de estructuras celulares normales; o el desarrollo de una resistencia extrínseca, mediante la adquisición de genes de resistencia, ya sea mediante la adquisición directa desde el medio (Transformación), mediante la transferencia de una bacteria a otra mediante bacteriófagos (Transducción), o a través de plásmidos de resistencia o plásmidos R, mediante conjugación.

Las mutaciones ocurren a un ritmo constante, pero con una frecuencia relativamente baja en las bacterias, creando de forma ocasional bacterias resistentes. Sin embargo, bajo condiciones de estrés (por ejemplo, enfrentándose al sistema inmune de un hospedador o en la presencia de antibióticos) las poblaciones bacterianas pueden incrementar la frecuencia a la que se producen las mutaciones. Esto se llama estado mutador, permitiendo a las bacterias adaptarse muy rápidamente a la presión selectiva impuesta por el medio (Couce y Blázquez, 2009). Sin embargo, en la mayoría de las bacterias aisladas en clínica, la resistencia a antibióticos es el resultado de la adquisición de genes de resistencia extracromosomales.

Muchos procariontes, además de contener su información genética en el cromosoma, contienen también pequeñas cantidades de DNA extracromosómico, denominadas plásmidos. Los plásmidos son elementos genéticos que se replican de forma independiente al cromosoma del hospedador y que portan genes no esenciales. La mayoría de las bacterias resistentes a antibióticos aisladas en pacientes, contienen genes de resistencia en plásmidos R. La presencia en plásmidos R de genes de resistencia es lo que hace que estas bacterias presenten uno o varios de los mecanismos de resistencia previamente mencionados. Muchos plásmidos R contienen varios genes de resistencia, pudiendo conferir múltiples resistencias a una célula que

previamente era sensible a determinados antibióticos por separado. Se ha demostrado que los plásmidos R pueden ser transferidos entre bacterias bajo una amplia variedad de condiciones, desde las relativamente altas temperaturas del intestino de determinadas especies de aves a temperaturas más bajas como las que podemos encontrar en un clima templado. Algunos de estos plásmidos pueden ser transferidos fácilmente entre gran variedad de especies, como por ejemplo entre comensales inocuos del sistema digestivo de un animal y bacterias patógenas, lo que conlleva el desarrollo y establecimiento de poblaciones resistentes a antibióticos de forma muy rápida. Además de moverse entre las bacterias, los genes de resistencia pueden moverse dentro del genoma de una misma célula bacteriana y saltar del cromosoma a un plásmido o viceversa, o entre diferentes plásmidos, permitiendo el desarrollo de una amplia variedad de combinaciones de genes de resistencia y de agrupaciones de los mismos en el tiempo.

Existen también bacterias resistentes a más de un fármaco antibiótico. A partir de una iniciativa conjunta por parte del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) y de los Centros para la Prevención y Control de las Enfermedades (CDC) se definieron varios tipos de las mismas: MDR, XDR y PDR (Magiorakos *et al.* 2011). Las Bacterias Multiresistentes (MDR o Multidrug resistant bacteria) son aquellas no susceptibles a al menos un agente de tres o más categorías o subcategorías de antibióticos. Es el término más generalista y dentro del cual se incluyen las otras dos categorías. Las bacterias XDR o Extensive, extensively or extremely drug resistant bacteria, son aquellas no susceptibles a al menos un agente en todas las categorías de antibióticos exceptuando una o dos. Por último, las bacterias PDR o Pan-drug resistant Bacteria son aquellas no susceptibles a agentes de todas las categorías de antibióticos. Desde un punto de vista práctico, son aquellas que no mostraron susceptibilidad frente a ningún agente testado sobre ellas. Estas definiciones se establecen a un nivel fenotípico y no consideran aspectos involucrados en los mecanismos de resistencia.

Podemos categorizar a las bacterias resistentes según la forma de adquisición de la resistencia a nivel del DNA bacteriano. En este caso encontramos las bacterias co-resistentes, cross-resistentes o con resistencia pleiotrópica. La llamada co-resistencia es la presencia de diferentes mecanismos de resistencia codificados por genes mutados o adquiridos (Cantón y Ruiz-Garbajosa, 2011). La cross-resistencia es la presencia de genes de resistencia mutados o adquiridos que aportan resistencia frente a varias sustancias antimicrobianas de la misma clase o subclase de antibióticos. Por último, la resistencia pleiotrópica es la presencia de un mecanismo que confiere resistencia frente a varias clases de antibióticos debido al mismo evento genético, es decir a la mutación o a la adquisición de un mismo gen. Todas estas definiciones ponen en relieve la importancia de los genes de resistencia en la evolución de las poblaciones bacterianas mediante selección natural.

b) Origen de los genes de resistencia y su movimiento en las poblaciones bacterianas

La presencia de genes de resistencia en la naturaleza que pueden ser capturados e insertados en el genoma de patógenos bacterianos y creando fenotipos de resistencia es un fenómeno bien conocido, y se cree que

estos mecanismos han existido desde mucho antes a la introducción de los antibióticos de forma terapéutica. Se han encontrado bacterias en las zonas de sedimentación de permafrost ártico en el estrecho de Bering con una edad estimada de 30.000 años, en las que se identificaron una diversa colección de genes que codifican la resistencia a los β -lactámicos, y que se comprobó que eran similares al gen VanA, presente en bacterias modernas y que codifica la resistencia a la vancomicina (D'Costa *et al.*, 2011). Más recientemente, se encontraron bacterias en una cueva en Nuevo México que se calcula que habían estado aisladas del medio exterior durante más de 4 millones de años, y en las que se detectaron genes de resistencia frente a un amplio rango de fármacos antibióticos, incluyendo resistencia frente a la daptomicina, un antibiótico de último recurso. Mediante la secuenciación del genoma de una de estas bacterias multirresistentes se detectó un gen codificador de una macrólido-kinasa estrechamente relacionado con un gen circulante en patógenos resistentes modernos (Bhullar *et al.*, 2012). Hoy en día se cree que los mecanismos de resistencia a antibióticos aparecieron en microorganismos productores de antibióticos como una forma de protegerse frente a la acción de los antibióticos producidos por ellos mismos, y que los genes de resistencia se originaron en estos organismos. Esta teoría se ve reforzada por el hallazgo de enzimas modificadoras de aminoglicósidos en organismos productores de aminoglicósidos, que muestran una marcada similitud con enzimas modificadoras encontradas en bacterias resistentes a los mismos e incluso se han encontrado muestras de antibióticos destinados a uso humano y animal contaminadas con DNA cromosómico de los microorganismos productores del antibiótico, incluyendo secuencias identificables de genes de resistencia (Webb y Davies, 1993). A día de hoy, un vasto reservorio de estos genes de resistencia, llamado *el resistoma* (the *resistome*), se encuentra en el microbioma de diversos ambientes naturales (D'Costa *et al.*, 2007; Bhullar *et al.*, 2012). Dado que los genes de resistencia se encuentran frecuentemente localizados en elementos móviles (Plásmidos R), pueden moverse fácilmente entre patógenos, así como organismos no patógenos y comensales. Cada vez hay más evidencias de que genes de resistencia identificados en patógenos humanos fueron originalmente adquiridos a partir de bacterias ambientales no patógenas mediante conjugación. Por lo tanto, el problema de las resistencias va más allá de la profesión veterinaria y sus patógenos específicos, traspasando los límites entre la veterinaria y la medicina humana.

c) Transmisión de las resistencias. Proceso de selección.

El uso generalizado de los antibióticos en el ámbito médico y veterinario proporciona condiciones altamente selectivas para la propagación de genes de resistencia. Los genes contenidos en los Plásmidos R confieren a las bacterias portadoras de los mismos una ventaja selectiva inmediata. En una población bacteriana, encontraremos en una frecuencia variable una subpoblación de células que presentan cualidades que les permitan sobrevivir ante la exposición de una sustancia tóxica. Esto se produce entre un rango de concentraciones del tóxico, en la que el límite inferior es la concentración a la cual la población susceptible muere o su crecimiento es inhibido (CMI o Concentración Mínima Inhibitoria) y el límite

superior, en la que la concentración de tóxico permite que las bacterias resistentes mueran o su crecimiento sea inhibido. Durante la administración terapéutica de antibióticos, pueden producirse fluctuaciones en la concentración del tóxico debido a una mala administración o a fluctuaciones normales de la misma debido a la farmacocinética, reduciéndose la concentración de tóxico por debajo de la CMI de las bacterias resistentes. En esta situación, los organismos susceptibles al tóxico serán eliminados, ocupando las bacterias resistentes su lugar. Con el uso a largo plazo de antibióticos en un ambiente determinado, la microbiota cambiará de manera progresiva, con los organismos menos susceptibles al tóxico convirtiéndose en la población predominante (Salyers y Amiable-Cuevas, 1997). Con esta perspectiva y con el conocimiento de farmacocinética y farmacodinámica de que disponemos hoy en día, se debe asegurar una concentración adecuada de antibiótico en el lugar de la infección durante toda la longitud del tratamiento para evitar el desarrollo de resistencias (Mouton *et al.*, 2011). Los cambios en las resistencias microbianas cuando nuevos antimicrobianos son introducidos en el mercado o cuando se restringe el uso de antibióticos ya existentes atestiguan la validez de estas normas.

El agrupamiento de diferentes genes de resistencia dentro de un mismo Plásmido R, transposones e integrones convierte en un verdadero desafío el problema de la resistencia microbiana. La exposición a un antibiótico puede provocar la selección de bacterias que ya son resistentes a otros antibióticos sin relación entre sí. Como ya hemos comentado antes, este proceso se llama multirresistencia, y cobra especial interés la llamada co-resistencia: la presencia de diferentes mecanismos de resistencia codificados por diferentes genes mutados o adquiridos, en diferentes loci, en una misma bacteria y afectando a diferentes clases de antibióticos. Cuando una población bacteriana asilada es resistente a un agente antimicrobiano debido a un proceso de selección y es enfrentada a un antibiótico de una clase diferente, se seleccionarán nuevas variantes resistentes a ese antibiótico, acumulando así diferentes fenotipos de resistencia. En ambientes donde la exposición a diferentes antibióticos es frecuente, los organismos que posean más rasgos de resistencia tendrán más oportunidades de ser seleccionadas. Este concepto se conoce como “capitalismo genético” (Force *et al.*, 2005), ya que las bacterias más ricas (resistentes) tienden a convertirse en más ricas (más resistentes). En esta situación, un sólo antibiótico podría seleccionar varias bacterias multirresistentes, y diferentes antibióticos podrían seleccionar un mismo tipo de bacteria multirresistente, en un proceso conocido como co-selección, e ilustrado en la [Figura 1](#).

Así mismo, también es posible que existan también mecanismos de selección no antibióticos para genes de resistencia a antibióticos. Cada vez hay más evidencias de que diferentes desinfectantes y biocidas puedan co-seleccionar bacterias resistentes a antibióticos (Yazdankhah *et al.*, 2006).

Los genes de resistencia y los Plásmidos R que los contienen, confieren entonces una ventaja selectiva inmediata, y de este modo, la resistencia a antibióticos se ha convertido en un factor predecible de la selección natural de estas bacterias resistentes a antibióticos frente a las susceptibles.

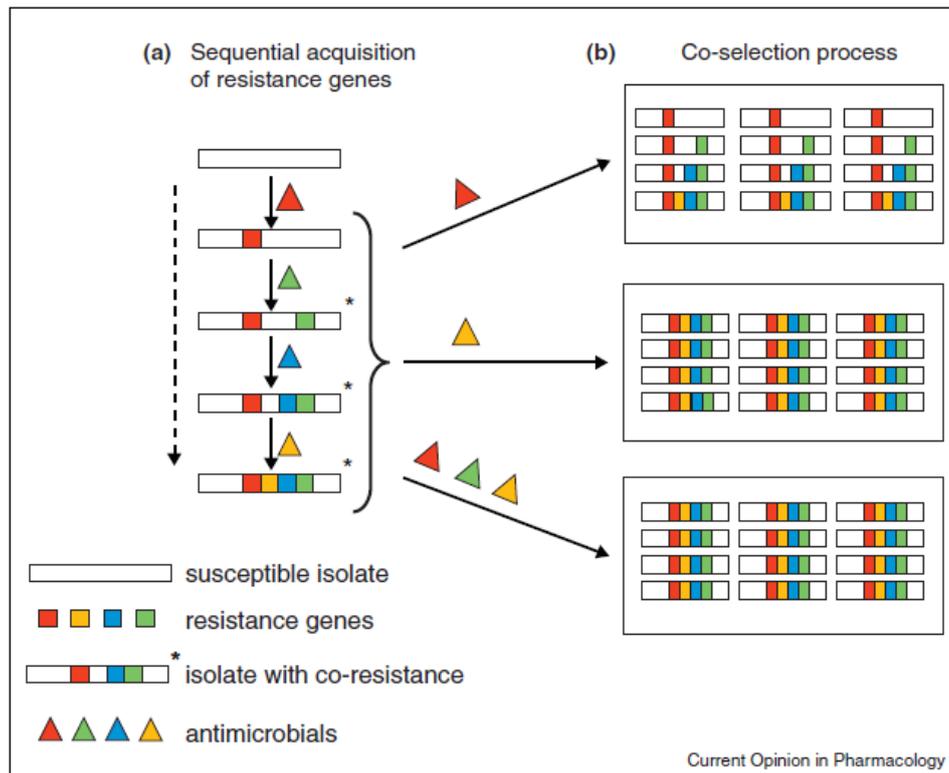


Figura 1: Co-selección de bacterias multirresistentes: (a) Adquisición secuencial de genes de resistencia (mutaciones o transferencia). La exposición a diferentes antimicrobianos puede producir la acumulación de genes de resistencia en bacterias; (b) El uso de diferentes antimicrobianos puede seleccionar diferentes patrones de bacterias co-resistentes, debido a la presencia de diferentes genes. Finalmente, la exposición a un solo antibiótico produce el mismo efecto selectivo que la exposición a diferentes antimicrobianos. (Cantón, R., Ruiz-Garbajosa, P., 2011).

5.2. Situación actual: microorganismos de referencia sanitaria.

5.2.1 Medicina humana

a) *Mycobacterium tuberculosis*: la tuberculosis (TB) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, cuyo principal agente etiológico en el desarrollo de la enfermedad en humanos es *M. tuberculosis*. Este agente es un viejo conocido de la especie humana, con evidencias de infección observadas en restos arqueológicos de hasta 5000 años de antigüedad, y en la actualidad, causante de más de 9 millones de infecciones anuales y de casi 1.8 millones de muertos relacionados con la TB, es la mayor causa de muerte causada por un patógeno microbiano (WHO, 2017). *M. tuberculosis* provoca en humanos una importante infección primaria, localizada en pulmón y asociada a la formación de granulomas. La mayoría de los infectados suelen permanecer sanos y asintomáticos. Pero aproximadamente un 10% de los infectados desarrollan una infección secundaria, más severa, caracterizada por el desarrollo de una bronconeumonía exudativa y su posterior evolución a la formación de granulomas pulmonares, seguido de una necrosis masiva y la formación de cavernas. La transmisión intrapulmonar, sumado a la extensión de la bacteria por vía linfática, provocan fiebre, anorexia y caquexia. En individuos inmunocompetentes, la

infección secundaria de tuberculosis tiene una mortalidad del 50%. Sólo de un 20% a un 25% de los casos terminan sanando, quedando de un 25 % a un 30% como crónicos.

Un tratamiento inadecuado, asociado al uso insuficiente de fármacos, a fármacos de baja calidad y a la discontinuidad de los regímenes de tratamiento han sido factores de peso en la aparición de cepas de tuberculosis multirresistente. La llamada “MDR-TB”, causada por bacterias resistentes a rifampicina y a isoniazida, ha supuesto un incremento de los casos de tuberculosis, generalmente asociada entre comunidades pobres en recursos y regiones con sistemas de salud débiles. La resistencia al tratamiento antituberculoso se ha incrementado de forma dramática, con evidencias en el fallo del tratamiento médico y un incremento de la transmisión entre personas (Zignol *et al.*, 2011).

Pacientes cuyas micobacterias son resistentes a rifampicina, isoniazida y otras drogas antituberculosas requieren tratamientos más prolongados, más caros y regímenes más tóxicos y tienen menos posibilidades de curarse. Más de 100.00 personas alrededor del mundo necesitaron un tratamiento de segunda línea en el año 2015. Ese mismo año, la MDR-TB causó 250.000 muertes. Sólo el 52% de los pacientes tratados de MDR-TB desde 2013 han sobrevivido (WHO, 2017).

La OMS ha instado a los países a establecer estudios continuos de susceptibilidad frente a fármacos en todos los pacientes. Entre 2007 y 2010, se comunicó resistencia a los antibióticos de primera línea frente a la tuberculosis en 80 países y 8 territorios, de los cuales 72 aportaron datos de sistemas de vigilancia continua y 16 de estudios especiales. El mayor estudio llevado a cabo durante este período fue en China, en donde en 5’7% de nuevos casos de TB y 25,6% de los casos tratados fueron multirresistentes (Zignol *et al.*, 2011). Durante la duración de ese período, la proporción de nuevos casos de tuberculosis en lo que se detectaban cepas multirresistentes superaba el 12% en Bielorrusia, Estonia y Tayikistán, alcanzando el 28% en varios óblast de la Federación Rusa. La proporción de casos tratados de MDR-TB varía entre el 0% y el 65% según cada país. Los países donde las proporciones excedían el 50% fueron Bielorrusia (60,2%), Lituania (51.5%), Moldavia (65,1%), Tayikistán (61,6%) y cinco óblast de la Federación Rusa (Zignol *et al.*, 2011).

Aproximadamente un 9,5% de los casos de MDR-TB muestran resistencias adicionales. Estas cepas son conocidas como extensively drug-resistant-TB (XDR-TB), y hasta la fecha, 117 países han informado de al menos, un caso de XDR-TB.

El número de pacientes diagnosticados y tratados de MDR-TB está aumentando en todo el mundo y son necesarios avances en el tratamiento y contención de la enfermedad. Europa del Este, Asia Central y el Sudeste Asiático son las áreas de mayor proporción de MDR-TB entre los casos de tuberculosis. En 2010, sólo el 16% de los pacientes estimados con MDR-TB fueron diagnosticados y recibieron un tratamiento adecuado (WHO, 2011). En 2015, un 30% de los pacientes diagnosticados de tuberculosis fue testada para MDR-TB, detectándose 132.000 casos durante ese año. En 2016, esa cifra subió hasta el 41%, con 153.119 casos detectados (WHO, 2017). Se calcula que a día de hoy hay 600.000 casos de MDR-TB alrededor del mundo.

Hoy en día, se han implementado programas a nivel internacional para mejorar la detección y el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. En territorios de elevada prevalencia, como pueden ser la Moldavia y la Federación Rusa, los niveles de MDR-TB se han estabilizado e incluso han descendido, lo que confirma que problema de la MDR-TB se puede resolver incluso en áreas de alta carga de la misma si se ponen en práctica medidas de control y de corrección. En países como EE. UU., las ratios de MDR-TB están descendiendo incluso más rápido que las de TB, que, junto con Estonia y Lituania, en donde los niveles de MDR-TB descienden desde hace más de una década, constituyen tres países donde programas estrictos de control han conseguido reducir tanto los niveles de tuberculosis sensible como resistentes. Por contraste, en la República de Corea, las notificaciones tanto de TB como de MDR-TB han ido en aumento, siendo preocupante la ratio de ascenso de esta última. La diversidad de las opciones de tratamiento y del manejo de cada caso, asociado todo ello al de un sector sanitario privado de gran calibre, es posible que estén facilitando el desarrollo de nuevas resistencias a los antimicrobianos.

b) *Salmonella enterica* MRS: *Salmonella* es una bacteria bien conocida y que puede colonizar y causar enfermedades a una gran variedad de animales. Es uno de los principales agentes causantes de toxiinfecciones alimentarias en humanos, provocada por el consumo de alimentos contaminados, que provocan un síndrome gastroentérico, que puede llegar a ser de naturaleza grave en algunos casos. Los síntomas más comunes son diarrea, fiebre, calambres abdominales, vómitos, cefaleas y náuseas y por lo general remiten espontáneamente al cabo de unos pocos días. Sin embargo, en ocasiones pueden llegar a causar deshidratación o graves septicemias, pudiendo requerir tratamiento antibiótico y hospitalización, e incluso llegando a ser mortal. Esto puede ocurrir en grupos de riesgo, como lactantes, personas de avanzada edad y en personas inmunodeprimidas. La incidencia de toxiinfecciones causadas por *Salmonella* es alta, generalmente asociada al consumo de carne cruda de pollo o pavo. Y aunque el número de casos ha ido descendiendo debido a las medidas adoptadas para su control, en el informe de la EFSA del año 2016 se constató un aumento respecto a las cifras del año anterior, detectándose 94.625 casos de salmonelosis en la UE en 2015. La salmonelosis en humanos es enfermedad de notificación obligatoria y se registran en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, registrándose en España 9.045 casos confirmados de salmonelosis en personas (EFSA, 2016)

Aunque todos los serotipos de *Salmonella enterica* pueden ser considerados como patógenos para los humanos, la gran mayoría de infecciones en humanos son causadas por unos pocos. Actualmente, los serotipos no tifoideos más prevalentes en los países occidentales son *S. enterica* serovar Enteritidis y *S. enterica* serovar Typhimurium, con 31,829 y 10,997 casos reportados en 2015 en la UE respectivamente, seguidos de *S. enterica* serovar Monophasic Typhimurium (1.4.[5].12:i:-) con 5.770.

La resistencia en *Salmonella spp* no tifoidea se ha convertido en un problema internacional (Threlfall, 2000). Por la Directiva 2003/99/EC de monitorización de zoonosis y agentes zoonóticos, los Estados Miembros de la UE están obligados a reportar resistencias antimicrobianas en aislados de *Salmonella* de animales

destinados a consumo de alimentos. Los niveles de resistencia varían mucho entre serotipos y son influenciados por el uso de los antibióticos tanto en humanos como en los animales, así como por diferencias geográficas en la epidemiología de *Salmonella*. Algunos fenotipos de *Salmonella* resistentes a antibióticos se han asociado con el uso de antibióticos en animales de producción (Alcaine *et al.*, 2005), que generalmente reflejan desde hace cuánto tiempo han estado en uso dichos antibióticos. Hoy en día hay variedades de *Salmonella* habitualmente resistentes a antibióticos que llevan en uso mucho tiempo, como pueden ser la ampicilina, el cloranfenicol, la estreptomina y las tetraciclinas (Molbak, 2004; Sun *et al.* 2005). Sin embargo, hay informes cada vez más abundantes de que muestras aisladas de *Salmonella* en todo el mundo muestran una susceptibilidad reducida a cefalosporinas de amplio espectro o fluoroquinolonas (Alcaine *et al.*, 2005; Johnson *et al.*, 2005). En aislados de *S. Enteritidis* se detectaron los mayores porcentajes de resistencia tanto en España como en la UE frente al ácido nalidíxico, igual que en el caso de *S. infantis* (22,6%) y *S. Kentucky* (87,5%). En el caso de aislados de *S. Typhimurium* y de *S. Monophasic Typhimurium* (1.4.[5].12:i:-) las mayores proporciones de resistencia se identificaron frente a ampicilina y tetraciclinas. En la [Figura 2](#) se representan el Porcentaje de resistencias a distintos antibióticos en *Salmonella spp.* (no tifoidea), *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* y *S. Monophasic Typhimurium* (1.4.[5].12:i:-) en humanos durante 2014.

	Ampicilina		Cefotaxima		Cloranfenicol		Ciprofloxacino		Gentamicina		Ác. nalidíxico		Cotrimoxazol		Tetraciclinas	
	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res
<i>Salmonella spp</i>																
España	1.715	46,2	1.714	1,3	1.714	7,8	1.714	1,2	1.709	2,3	1.715	26,8	1.713	5,8	1.715	46,9
UE (21 EM)	11.763	28,2	9.900	1,1	10.457	6	10.530	8,8	10.352	2,7	8.882	20,1	6.835	9,2	10.767	30,3
<i>Salmonella Enteritidis</i>																
España	549	3,7	542	0,4	542	0,7	542	0,2	542	0,4	542	62	542	0,4	542	2
UE (21 EM)	4.522	7	3.990	0,3	3.539	1	3.752	6	3.458	0,2	2.633	24,5	2.858	2,5	3.794	2,5
<i>Salmonella Typhimurium</i>																
España	128	75,8	128	1,6	128	36,7	128	0	128	4,7	128	9,4	128	11,7	128	77,3
UE (21 EM)	1.904	52,8	1.721	1,2	1.779	17,7	1.718	4,3	1.768	1,9	1.545	6	1.140	16,1	1.802	43,5
<i>Salmonella 1,4,[5],12:i:-</i>																
España	542	92,3	541	1,3	542	4,1	542	0,6	539	2,2	542	4,2	542	4,8	542	91,1
UE (10 EM)	1.207	83,3	1.106	0,8	1.205	3,6	1.205	1,1	1.217	2,1	1.187	3,5	773	-	1.216	-

N: números de asilados testados; %: porcentaje de aislados resistentes; -: no se ha reportado

Figura 2 (Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente, 2014)

El caso de *S. Typhimurium* es interesante, ya que siempre ha estado históricamente asociada a multirresistencias, encontrándose más de un 55% de aislados de este serovar multirresistentes, especialmente el tipo DT 104 (Fàbrega y Vila, 2013). Este tipo lleva integrado en su cromosoma el agrupamiento de genes de resistencia conocidos como el tipo de resistencia ACSSuT, que confiere resistencia frente a ampicilina, cloranfenicol, estreptomina-espectinomicina, sulfonamidas y tetraciclinas (Clockaert y Schwarz, 2001). La diseminación de cepas portando plásmidos híbridos podrían representar

un problema para el futuro cercano, ya que se han detectado tanto en España como en el Reino Unido y hay evidencias de que están presentes en más países europeos (Herrero *et al*, 2008; Herrero *et al*, 2009).

Como consecuencia, ha habido un incremento del uso de cefalosporinas y quinolonas de amplio espectro cuando no se conoce con seguridad la susceptibilidad frente a los antibióticos de la cepa de *Salmonella* frente a la que se debe aplicar el tratamiento. Desafortunadamente, al tiempo que han comenzado a usarse estos antibióticos, han aumentado las resistencias frente al ácido nalidíxico y a las cefalosporinas de amplio espectro, usadas ampliamente en la clínica como fármaco de elección para infecciones en niños.

c) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): *S. aureus* es un importante patógeno humano, presente en la mayoría de niños y adultos en vías respiratorias superiores, piel, intestino y vagina como comensal habitual, y que puede producir patologías diversas, desde un absceso en la piel, hasta septicemias mortales y choque séptico estafilocócico (SSTS). Afecta sobre todo a personas con un estado inmunológico comprometido, como personas de avanzada edad, personas hospitalizadas o con enfermedades sistémicas que pongan en compromiso el sistema inmune de forma general, figurando como una de las bacterias patógenas más importantes en el ser humano (Prescott *et al.*, 2004). *S. aureus* produce un amplio rango de toxinas que provocan la formación de poros e inducen cambios proinflamatorios en las células de los mamíferos. Estas toxinas son las responsables tanto de llamado choque séptico estafilocócico como de las intoxicaciones alimentarias causadas por *S. aureus*. *S. aureus* es el tercer patógeno más común aislado habitualmente en infecciones comunitarias en España, con una prevalencia del 8,23% (EPINE, 2016). Es también uno de los patógenos intrahospitalarios más importantes en la actualidad. Es la causa más común de neumonía y la tercera más frecuente en septicemia, siendo también especialmente problemático en pediatría. *S. aureus* y otros estafilococos constituyen conjuntamente la principal causa de septicemias nosocomiales y su prevalencia es muy elevada en heridas infectadas en ambientes hospitalarios.

S. aureus es un viejo conocido para los estudiosos de las resistencias a los antibióticos. En el año 1945, tras la introducción de la penicilina G, se comunicó que una cepa de *S. aureus* producía una β -lactamasa (penicilasa), que producía la inactivación del antibiótico. Este tipo de resistencia se extendió con rapidez entre cepas y era identificable poco tiempo después en muchos otros aislados de *S. aureus*. Hoy en día, las β -lactamasas de *S. aureus* actúan sobre todo contra penicilina-G, ampicilina y carbenicilina.

Una variedad de *S. aureus* conocida como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, aunque más conocido por sus siglas en inglés MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*) se ha convertido en la actualidad en uno de los patógenos multirresistentes más importantes a nivel global. La resistencia a la meticilina fue comunicada por primera vez en 1961, pero no fue hasta los años ochenta que las cifras de MRSA alcanzaron cantidades alarmantes, hasta convertirlo en uno de los patógenos más prevalentes en las infecciones nosocomiales, siendo conocida la infección hospitalaria como haMRSA (healthcare-associated MRSA). La emergencia y la extensión de MRSA están asociadas con el elevado número de factores de riesgo

que existen en el ámbito de una infección intrahospitalaria y, sin embargo, existen variaciones importantes entre distintas áreas geográficas, debido a la implementación de medidas epidemiológicas de control, y la mejora en las pruebas de detección. En Asia, la prevalencia de MRSA en hospitales es en general muy elevada, con cifras por encima del 60% de los aislados en países como Corea del Sur, Vietnam o Taiwán (Song *et al.*, 2011). En Europa, el estudio EARS-Net recoge aislados de *S. aureus* invasivos, e ilustra las grandes variaciones existentes entre distintos países europeos: las cifras son muy bajas en el norte de Europa, por debajo del 1% en países como Noruega, Suecia u Holanda, mientras que en algunos casos llegan hasta el 45% de los aislados, como sucede en Malta, Portugal o Rumanía (ECDC, 2012). El Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial en España (EPINE) del año 2016 confirma la importancia del MRSA en nuestro país, siendo *S. aureus* el tercer patógeno en frecuencia en las infecciones nosocomiales con un 9,88% de prevalencia y siendo un 38% de los aislados resistentes a la meticilina (EPINE, 2016). En la [Figura 3](#) podemos observar la evolución de la prevalencia de MRSA en España según los datos del estudio EPINE.

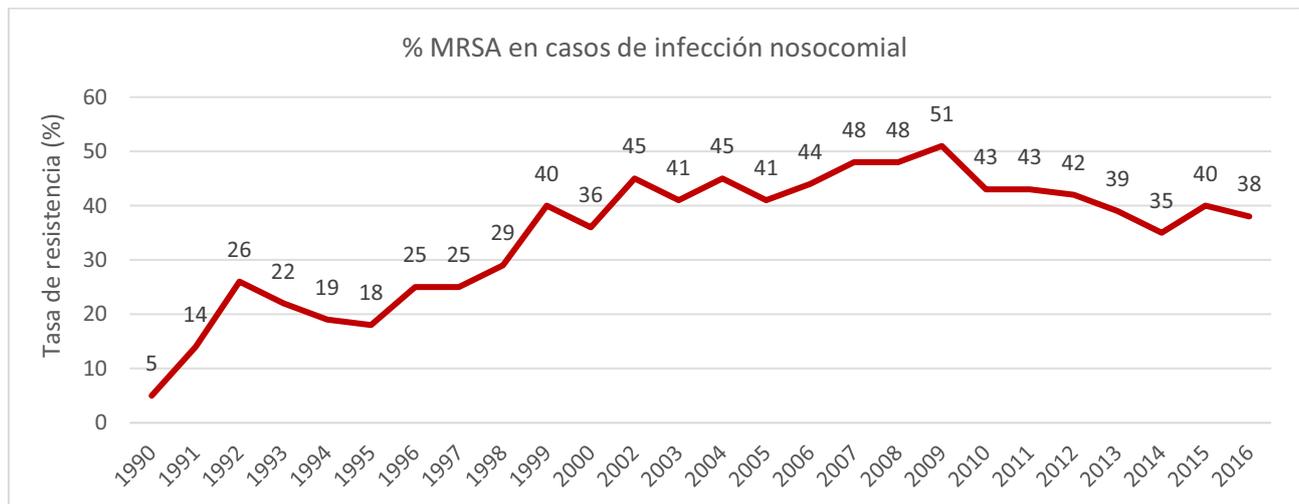


Figura 3. Porcentaje de MRSA en infección nosocomial. EPINE 1999-2016 (<http://hws.vhebron.net/epine/>)

Este patógeno asociado habitualmente a los hospitales se ha extendido a la comunidad humana extra hospitalaria, y desde finales de la década de los noventa ha emergido en muchos países, siendo la causa de muchas infecciones invasivas de piel (Salgado *et al.*, 2003) y extendiéndose a las poblaciones animales (Weese, 2010).

MRSA suele ser resistente a los macrólidos y a las fluoroquinolonas y con un patrón de sensibilidad variable frente a los aminoglucósidos. Dado este perfil multirresistente, las dificultades para tratar las infecciones producidas por MRSA son habituales. En España se han publicado diferentes guías y documentos de consenso que recogen la experiencia publicada y opiniones de distintos expertos para tratar de encontrar fármacos con los que tratar la infección por MRSA. Tradicionalmente se consideraban los glucopéptidos como fármacos de elección, y especialmente la vancomicina, pero actualmente hay abierto un debate sobre

su uso, al comprobar cómo se producen un porcentaje elevado de fracasos tras el tratamiento con vancomicina. Recientemente se ha aprobado el uso de ceftarolina y cefalosporina con actividad frente a MRSA en neumonía y en infecciones de piel y tejidos blandos (Mensa *et al.*, 2013).

La concienciación de que los hospitales, y los centros sociosanitarios y de atención extrahospitalaria desempeñan un papel esencial en el mantenimiento y transmisión del MRSA hace necesario el establecimiento de estrategias de control en esas áreas (Cantón y Ruiz-Garbajosa, 2013), que permitan monitorizar las infecciones de forma extensiva y la correcta aplicación de unos protocolos de tratamiento adecuados para evitar la aparición de nuevas resistencias en MRSA.

d) *Enterococcus spp.*: los enterococos forman parte de la microbiota habitual de humanos y animales, siendo *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* las especies más abundantes en el tracto intestinal de los humanos. Pese a estar involucrados en diversas patologías como la endocarditis, una grave patología cuya resolución no es posible sin el uso de antibióticos, debido a su baja epidemiología han sido considerados históricamente organismos con un bajo potencial patógeno. Desde la década de los ochenta se han producido cambios importantes en la epidemiología de la infección enterocócica, convirtiéndose en importantes patógenos nosocomiales (Arias y Murray, 2012). Estos cambios son consecuencia de varios factores, relacionados con la biología de la bacteria y del huésped. Los enterococos son bacterias intrínsecamente resistentes a antibióticos como las cefalosporinas o los aminoglucósidos. Poseen una elevada capacidad para desarrollar resistencias a otros antibióticos, ya sea por adquisición de genes de resistencia a través de transposones o plásmidos R o por mutaciones espontáneas que aumentan el nivel de resistencia frente a algunos antibióticos (p. ej. frente a las fluoroquinolonas), lo que facilita la aparición de cepas multirresistentes. Además, los enterococos son organismos capaces de sobrevivir en ambientes hostiles durante periodos elevados de tiempo, lo que facilita su diseminación entre pacientes.

Por otra parte, los avances en la medicina moderna han aumentado el número de pacientes con factores de riesgo para desarrollar una infección nosocomial por enterococos, proporcionando un ambiente con pacientes inmunodeprimidos, ingresados en una unidad de cuidados intensivos o personas que han sido tratadas previamente con antibióticos, al igual que ocurría en el caso de *S. aureus*. Según un estudio de prevalencia realizado en hospitales en Europa, los enterococos son responsables de casi el 10% de las infecciones relacionadas con asistencia sanitaria (ECDC, 2012). En España el estudio EPINE muestra que en el año 2016 los enterococos causaron alrededor del 9% de las infecciones, subiendo al 12% en el caso de las infecciones nosocomiales (EPINE, 2016), aislándose mayoritariamente en infecciones de localización quirúrgica, urinaria y en bacteriemias.

Pese a que *E. faecalis* sigue siendo el agente causal más común, el número de infecciones causadas por *E. faecium* está aumentando de forma evidente: antes de la década de los 90, la ratio de infecciones causadas por *E. faecalis* y *E. faecium* era de 10:1. En nuestro país las especies más comunes en infecciones causadas por enterococos fueron *E. faecalis* y *E. faecium*, con un 5,58 y un 3,30%, respectivamente, representando ya

una ratio inferior a 2:1. Otras especies como *E. durans*, *E. avium*, *E. raffinosus* o *E. gallinarum* representan un pequeño porcentaje de los casos aislados, asociándose únicamente a pacientes inmunodeprimidos o a estancias hospitalarias prolongadas (EPINE, 2016).

Este aumento de prevalencia de puede estar explicado en que *E. faecium* presenta mayores problemas de multirresistencia que *E. faecalis*. Este fenómeno, que se empezó a describir en EE. UU a finales de los años ochenta con la detección de aislados con alta resistencia a la ampicilina, se empezó a observar en Europa una década después (Arias, CA, Murray, BE, 2012). En la actualidad, el porcentaje de *E. faecium* resistente a la ampicilina supera el 80% de los aislados en muchos países europeos, entre ellos, España (ECDC, 2012), debida principalmente a la hiper producción de proteína PBP5 o a mutaciones del gen *pbp5*, que le confieren una gran resistencia por las penicilinas (Cantón y Ruiz-Garbajosa, 2013). En el caso de *E. faecalis*, la resistencia a la ampicilina es poco común, encontrándose casos esporádicos de cepas productoras de β -lactamasa idéntica a la de *S. aureus* en EEUU, Canadá o Argentina, mientras que en el caso de *E. faecium*, se han encontrado pocas cepas productoras de β -lactamasa.

Respecto a la resistencia frente a los glucopéptidos, en la década de los ochenta se describieron en Francia y Reino Unido cepas de *E. faecium* resistentes a la vancomicina (ERV), igual que se produjo un rápido aumento en EE. UU. en la década de los noventa, que incluso llegó a alcanzar niveles endémicos en muchos hospitales. En Europa este aumento se asoció a animales de granja como consecuencia de la avoparcina como promotor del crecimiento en animales. Al prohibirse su uso en 1996, se disminuyó la prevalencia de ERV en la comunidad animal, y de forma paralela en los hospitales europeos. La resistencia a glucopéptidos va asociada generalmente a cepas de *E. faecium* resistentes a la ampicilina, siendo un patógeno con una prevalencia elevada, superior al 20% en países como Grecia, Irlanda o Portugal, mientras que en otros países como España es inferior al 5%. La frecuencia de *E. faecalis* resistente a los glucopéptidos es mucho menor, no superando el 5% incluso en países endémicos (ECDC, 2012).

En el caso de individuos sanos colonizados por ERV el riesgo de desarrollar una infección es mínimo, aunque hay que recordar que la significación clínica de los enterococos en muchas ocasiones no está clara, ya que en muchas ocasiones se aíslan en infecciones polimicrobianas, donde su papel como organismos patógenos no ha sido establecido. Actualmente, las infecciones por enterococos multirresistentes son un problema en el ámbito hospitalario. El 11% de los pacientes trasplantados colonizados por ERV desarrollan una infección, y esa cifra asciende al 24% en el caso de pacientes oncohematológicos. En el caso de bacteriemias graves, se ha descrito una mortalidad cruda que puede alcanzar hasta el 60% de los casos dependiendo de la población estudiada. El impacto de la resistencia a la vancomicina frente a estas bacteriemias se ha estudiado de forma extensa. Los pacientes por bacteriemia por ERV presentaron una mayor mortalidad en comparación con pacientes por bacteriemias por *E. faecium* susceptibles a la vancomicina (ESV) (Díaz-Granados, 2005) aunque éste es un tema controvertido, ya que otros estudios no han confirmado estos hallazgos. Lo que sí que se ha demostrado es que las infecciones por ERV se asocian a una estancia

hospitalaria más prolongada y a un mayor consumo de recursos sanitarios en comparación por las infecciones producidas por ESV (Cantón y Ruiz-Garbajosa, 2013). En la actualidad preocupa la aparición de cepas resistentes a antimicrobianos empleados como alternativas a la vancomicina. Se han descrito casos aislados y brotes hospitalarios aislados causados por enterococos resistentes al linezolid (Patel, 2003) y frente a la daptomicina (Kelesidis *et al.*, 2011), ambos antibióticos de elección en el tratamiento de ERV. La aparición de resistencias o la disminución de la sensibilidad a estos antibióticos en cepas de ERV es un tema preocupante, ya que no hay alternativas viables comercializadas actualmente.

5.2.2. Sanidad animal

a) *E. coli*: *Escherichia coli* (*E. coli*) es un comensal habitual del aparato digestivo de los animales y de los seres humanos, pero ciertos serotipos patógenos muestran factores de virulencia, como habilidad de adhesión, producción de toxinas o la presencia del plásmido ColV, y pueden causar importantes enfermedades (González *et al.*, 1990), lo que lo convierte en un importante patógeno en la medicina animal, afectando de manera importante a los animales destinados a la producción alimentaria. *E. coli* provoca un amplio rango de enfermedades, agrupadas generalmente bajo el término colibacilosis, y que varían según la especie afectada. En ganado porcino, *E. coli* provoca diversos cuadros clínicos según la etapa de producción del animal, provocando septicemia en lechones jóvenes, graves diarreas en lechones y la llamada “enfermedad de los edemas” en animales destetados. En terneros es una de las causas del síndrome de las diarreas neonatales, provocando brotes de diarrea aguda con una intensa deshidratación. Y en el caso de la avicultura, *E. coli* produce aerosaculitis, perihepatitis y septicemia (Saif, 2008; Ramis Vidal, 2011). En todas estas especies, un cuadro de colibacilosis conlleva importantes pérdidas económicas a la explotación debido al elevado número de animales afectados y que en cuadros graves puede conllevar la muerte de un número importante de animales.

La terapia mediante antibióticos se ha usado para tratar las colibacilosis por APEC (*Avian Pathogenic E. Coli*) desde la década de 1950, cuando fueron introducidos por primera vez en la producción avícola. Y de forma paralela al comienzo de su uso, aparecieron las primeras resistencias frente a los mismos, detectadas inicialmente tras la introducción de las tetraciclinas en los tratamientos (Sojka y Carnaghan, 1961). Del mismo modo, la resistencia a los antibióticos es una constante en el tratamiento de ganado porcino, en el que el uso de antibióticos para tratar las colibacilosis provocadas por cepas enterotoxigénicas (ETEC), enteropatógenas (EPEC) y STEC (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, también conocidas como verotoxigénicas o VTEC) es habitual. En un estudio realizado en granjas de broilers, cerdos y conejos en España en 2006 (Blanc *et al.*, 2006) se detectaron cepas resistentes frente a los β -lactamámicos (93%), tetraciclinas (83%), sulfonamidas (65%) y frente al ácido nalidíxico (90% en el caso de las cepas aisladas en broilers y 50% en el caso de las aisladas en cerdos). El 93% de las cepas eran resistentes a más de dos compuestos no β -lactamámicos a los que fueron expuestos, y solamente una cepa era susceptible a todos.

Hoy en día sabemos que *E. coli* actúa como reservorio de plásmidos de resistencia que otorgan resistencia frente a las β -lactamasas y a las cefalosporinas. (Extended-spectrum β -lactamases, ESBL) (Blanc *et al.*, 2006). Sabemos también que determinados genes de resistencia van asociados a genes de virulencia en *E. coli*. Es el caso de los genes de resistencia frente a las tetraciclinas y los genes que codifican la enterotoxina en Entero Toxigenic *E. coli* (ETEC), lo que conlleva que esta variedad sea menos susceptible a estos antimicrobianos que las poblaciones comensales, que carecen de los genes para codificar la toxina (Boerlin *et al.*, 2005), fenómeno que se repite en cepas de Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) que muestran más frecuentemente resistencias frente a antimicrobianos como las estreptomycinas, las amoxicilinas o al ácido nalidíxico, que poblaciones comensales, donde este conjunto de resistencias es menos común (Ferreira *et al.*, 2015).

Este problema, relativamente común en la producción animal, está apareciendo también en el ámbito de los animales de compañía. Pese a que históricamente no se consideraban a los animales de compañía como reservorio de cepas de *E. coli* multirresistentes, las infecciones nosocomiales causadas por este microorganismo en el caso de perros hospitalizados son cada vez más frecuentes, relacionadas sobre todo con la aparición de los hospitales veterinarios y la adopción de técnicas y procedimientos similares a los usados en medicina humana. Animales hospitalizados, en estancias de larga duración, que han recibido un tratamiento antibiótico y sobre todo si habían recibido tratamientos previos con β -lactámicos o fluoroquinolonas (Gibson *et al.*, 2008) son escenarios que favorecen la aparición y la diseminación de estos patógenos.

b) *Staphylococcus intermedius* y *pseudointermedius*: *S. intermedius* y *S. pseudointermedius* son comensales habituales de la piel y las mucosas de perros, gatos caballos y demás animales domésticos. Son patógenos oportunistas, causantes de diversas infecciones en la piel, como pioderma, otitis, abscesos o infecciones de heridas, así como de infecciones en otros tejidos de forma ocasional (Cox, 1984). *S. pseudointermedius* pertenece al mismo grupo de bacterias que *S. intermedius* y se ha clasificado de forma reciente y por ahora sólo se ha aislado en perros. Dado que sólo es posible diferenciar *S. pseudointermedius* de *S. intermedius* mediante técnicas moleculares, se cree que muchos estudios publicados antes del descubrimiento de *S. pseudointermedius* como una especie diferente y el desarrollo de estas técnicas, puedan estar basados en estudios sobre el primero, mientras que lo tratan como el segundo.

En el pasado, las infecciones por *S. intermedius* (y *S. pseudointermedius*) se trataban con β -lactámicos, pero cada vez con más frecuencia se detectan cepas resistentes a estos fármacos, y en concreto, a la meticilina, conociéndose como Methicillin-Resistant *S. pseudointermedius* (MRSP), lo que complica su tratamiento (Vengust *et al.*, 2006). La prevalencia de MRSP ha sido estudiada, con informes en los que su presencia varía desde un 0% a un 17% de los aislados (van Duijkeren *et al.*, 2004; Morris *et al.*, 2006), en progresión creciente. Además, los casos de MRSP multirresistentes también van en aumento, y ya se han detectado cepas de MRSP multirresistentes a eritromicina, sulfamida-trimetoprim, gentamicina y

levofloxacin en estudios realizados en varios hospitales veterinarios en Japón (Sasaki *et al.*, 2007), donde los aislados de MRSP multirresistentes componían un 30% del total, y en una clínica dermatológica de referencia en Alemania (Loeffler *et al.*, 2007), donde los casos de MRS MRSP llegaron al 23%. En todos los casos comunicados en estos lugares, todos los animales habían sido tratados previamente con antibióticos dentro de los seis meses anteriores a la consulta. Son necesarios más datos en el estudio de las infecciones causadas por MRSP para poder llevar a cabo estudios más a fondo y saber cómo tratar de forma adecuada a este patógeno, pero lo que está claro es que la aparición de infecciones causadas por cepas multirresistentes de *S. intermedius* y *pseudointermedius* son cada vez más frecuentes y que están directamente relacionadas con el uso incorrecto de antibióticos en el tratamiento de pioderma y otitis.

5.2.3. Zoonosis conocidas de estos m. o. de referencia sanitaria.

La relación en las resistencias a los antimicrobianos entre medicina humana y sanidad animal queda evidenciada en las posibles zoonosis y la transmisión de patógenos resistentes entre la población animal y la humana. La mayoría de los estudios sobre la transmisión de bacterias resistentes de los animales a los humanos ha sido estudiada en el caso de bacterias gram negativas causantes de zoonosis alimentarias, como *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* y *E. coli*. Debido a que la resistencia de aislados de *Salmonella* de humanos y animales ha estado monitorizada desde hace tiempo, la emergencia y diseminación de esta especie está bien documentada. Como ya se ha comentado, la mayoría de las toxiinfecciones causadas por *Salmonella* se producen debido al consumo de carne cruda de pollo o pavo. La aparición de fenotipos resistentes en humanos ha estado asociada al uso de antimicrobianos en la producción animal, así como de las diferencias en la epidemiología de *Salmonella*.

Otro causante de toxiinfecciones alimentarias en humanos con altos índices de resistencia es *E. coli*. Este patógeno es adquirido por los humanos a través de la cadena alimentaria, al comer carne poco cocinada, en especial de bovino u ovino, agua no potabilizada, leche no pasteurizada o vegetales contaminados con la bacteria. “Shiga toxin-producing *Escherichia coli*” (STEC) fue la cuarta zoonosis más común en la EU en 2015 (EFSA, 2016) con 5.901 casos humanos confirmados, con una tendencia ascendente desde el año 2008. En los países monitorizados, más de un tercio de los casos fueron hospitalizados. En las personas los síntomas oscilan entre síntomas leves, con una ligera diarrea a graves, con diarreas hemorrágicas y dolor abdominal intenso. Algunas cepas pueden llegar a causar un cuadro clínico muy grave y provocar un síndrome urémico-hemolítico, en el que se produce fallo renal y anemia (Nataro y Kaper, 1998) El serogrupo más comúnmente detectado en humanos es el O157, seguido del O26. Tiene especial relevancia el serogrupo STEC O104:H4, que en 2001 provocó el llamado “Brote del síndrome urémico hemolítico de 2011” en Alemania, en el que murieron 53 personas, y millares resultaron afectadas (Burger, 2012). En España, los casos de STEC en personas se registran mediante el Sistema de Información Microbiológica de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, que recoge datos de laboratorios de referencia localizados en diferentes CCAA. Es una zoonosis de vigilancia obligatoria de acuerdo con la Directiva 2003/99/EEC. Del

mismo modo, existe una red de vigilancia en la cadena alimentaria, tanto en alimentos de origen animal como vegetal, aislándose STEC en un 4.10% de las muestras. En España, al contrario que en el conjunto de la UE, el número de casos de STEC se ha mantenido estable, con entre 10 y 20 casos anuales (Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente, 2014). Como ya hemos visto antes, STEC presenta resistencias frente a un amplio rango de antibióticos, como las estreptomicinas, las amoxicilinas o al ácido nalidíxico y los β -lactámicos.

También puede producirse zoonosis a través de la estrecha relación entre los animales de compañía y sus dueños. Diversos estudios han demostrado que animales que conviven dentro de un mismo hogar con otras personas y se da el caso de que ambos han sido tratados recientemente con antibióticos frente a una infección causada por *E. coli*, las mismas cepas multirresistentes de este patógeno se pueden aislar tanto del sujeto animal como del humano, así como de superficies de la vivienda (Leite-Martins *et al.*, 2013; Leite-Martins *et al.* 2015).

En el caso de las estafilococias, tanto *S. aureus* como *S. intermedius* y *pseudointermedius* tienen potencial zoonótico. Methiliclin.resistant *S. aureus* (MRSA) ha aparecido en los últimos años en las poblaciones animales, demostrando las conexiones entre medicina humana y sanidad animal. El número de informes de infecciones causadas por MRSA en animales aumenta año tras año (Weese, 2010). La mayoría de los informes iniciales procedían de caballos, y se relacionaban con infecciones nosocomiales de heridas quirúrgicas, con un posible origen humano (Seguin *et al.*, 1999), pero cada vez más se dan casos de MRSA en gatos y perros, seguramente debido al estrecho contacto entre estos y sus dueños. Recientemente, cepas de MRSA multirresistentes han emergido en animales de granja, como cerdos y terneros, aunque su presencia es menos frecuente que en el caso de los animales de compañía. En el caso de *S. pseudointermedius* e *intermedius* es cierto que tienen un menor potencial zoonótico que *S. aureus*, pero eso no significa que no exista el riesgo de transmisión. *S. pseudointermedius* es un patógeno común en las mordeduras en humanos, identificándose hasta en un 18% de las mordeduras causadas por perros en un estudio realizado en el Reino Unido (Lee, 1994); del mismo modo, pese a que no es frecuente, no es imposible la transmisión por contacto directo o la aparición de infecciones nosocomiales, como la ocurrida en una clínica en Países Bajos en 2008 (van Duijkeren *et al.*, 2008), donde se produjo un brote de MRSP1 entre los animales hospitalizados, y se aisló posteriormente del personal de la clínica.

5.3. Impacto en la salud pública y papel del hombre (Aspectos antropológicos de las resistencias)

La resistencia a los antimicrobianos produce una carga social y económica. Se estima que en el año 2007 se produjeron más de 25000 muertes al año en la UE y más de 700.000 en todo el mundo (ECDC, 2009) debido a este fenómeno. Además del sufrimiento humano, la resistencia a los antimicrobianos produce un aumento de los costes sanitarios. Un estudio realizado en EEUU sobre *E. coli*, *Klebsiella spp* y otras bacterias gram negativas resistentes informó que los pacientes infectados con bacterias resistentes suponían un

incremento medio del coste hospitalario de 38.121 US\$ frente a pacientes infectados con bacterias susceptibles (144.414 US\$ frente a 106.293 US\$, respectivamente) (Mauldin *et al.*, 2010). Este incremento de costes se debe al incremento de días de hospitalización requeridos para la curación del paciente, el incremento de la terapia antimicrobiana asociada al tratamiento y al incremento de los cuidados médicos, así como el ingreso de los pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (OMS, 2014). Además de los costes sanitarios, se producen también pérdidas económicas debido a la pérdida de productividad de los pacientes ingresados y su ausencia del trabajo (Figura 4)

Antibiotic-resistant bacteria ^b	Extra in-hospital costs (EUR)	Extra outpatient costs ^c (EUR)	Productivity losses due to absence from work (EUR)	Productivity losses due to patients who died from their infection (EUR)	Overall costs (EUR)
Antibiotic-resistant Gram-positive bacteria	424 700 000	5 500 000	91 100 000	145 600 000	666 900 000
Antibiotic-resistant Gram-negative bacteria	503 100 000	4 500 000	59 300 000	300 300 000	867 200 000
Total	927 800 000	10 000 000	150 400 000	445 900 000	1 534 100 000

Figura 4: Coste económico anual debido a bacterias multirresistentes en los miembros estados de la UE, Islandia y Noruega en 2007. ECDC/EMEA (2009).

Del mismo modo que se ve afectada la salud humana, la resistencia a los antimicrobianos tiene el mismo impacto en la salud animal, aumentando los costes de producción y la mortalidad de los animales afectados por organismos resistentes (Bengtsson y Greko, 2014). Por ejemplo, en el caso de pioderma por Methicillin-resistant *S. pseudointermedius* (MRSP) en perros, los tratamientos requeridos para curar a los pacientes fueron más prolongados, requirieron terapia sistémica y tuvieron más efectos secundarios que en el caso de infecciones causadas por organismos susceptibles (Bryan, J., *et al.*, 2012). El problema es más grave en el caso de los animales destinados a producción animal, donde el incremento en la prevalencia de determinadas enfermedades es preocupante. Un claro ejemplo es el aumento de las mamitis provocadas por MRSA en las explotaciones de vacas lecheras (Unnerstad *et al.*, 2013). Las mamitis provocadas por *S. aureus* son comunes en vacas lecheras, y hasta el momento se han tratado con penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas y otros antibióticos de amplio espectro (Oliver y Murinda, 2012). La aparición de MRSA resistente a estos antibióticos implica que, si MRSA se convierte en una causa común de mamitis, habría pocos o ningún antibiótico disponible para el tratamiento de las mismas.

Tras conocer el impacto que supone el fenómeno de las resistencias a los antibióticos tanto en la salud humana como en la animal, hay que recalcar que el ser humano es un agente principal en la aparición y en la diseminación de este fenómeno. El descubrimiento y posterior uso clínico de muchos antibióticos utilizados para el tratamiento de enfermedades ha sido paralelo a la aparición de microorganismos resistentes a su acción. El uso inapropiado de antimicrobianos es la causa principal del rápido desarrollo de resistencias específicas en microorganismos causantes de enfermedades (Madigan *et al.*, 2009). Siempre

que un nuevo antimicrobiano es introducido, aparece una resistencia frente al mismo, en ocasiones de forma alarmantemente rápida, y esto ocurre de forma predominante en sustancias antibióticas, pero también en antifúngicas y antivíricas. El abuso de los antibióticos es un fenómeno conocido y extendido a escala global, tanto en medicina humana como en salud animal. En salud humana se estima que en torno a un 30% de los pacientes ingresados en un hospital europeo reciben al menos un antibiótico (ECDC, 2015), como puede verse en el mapa de la [Figura 5](#).

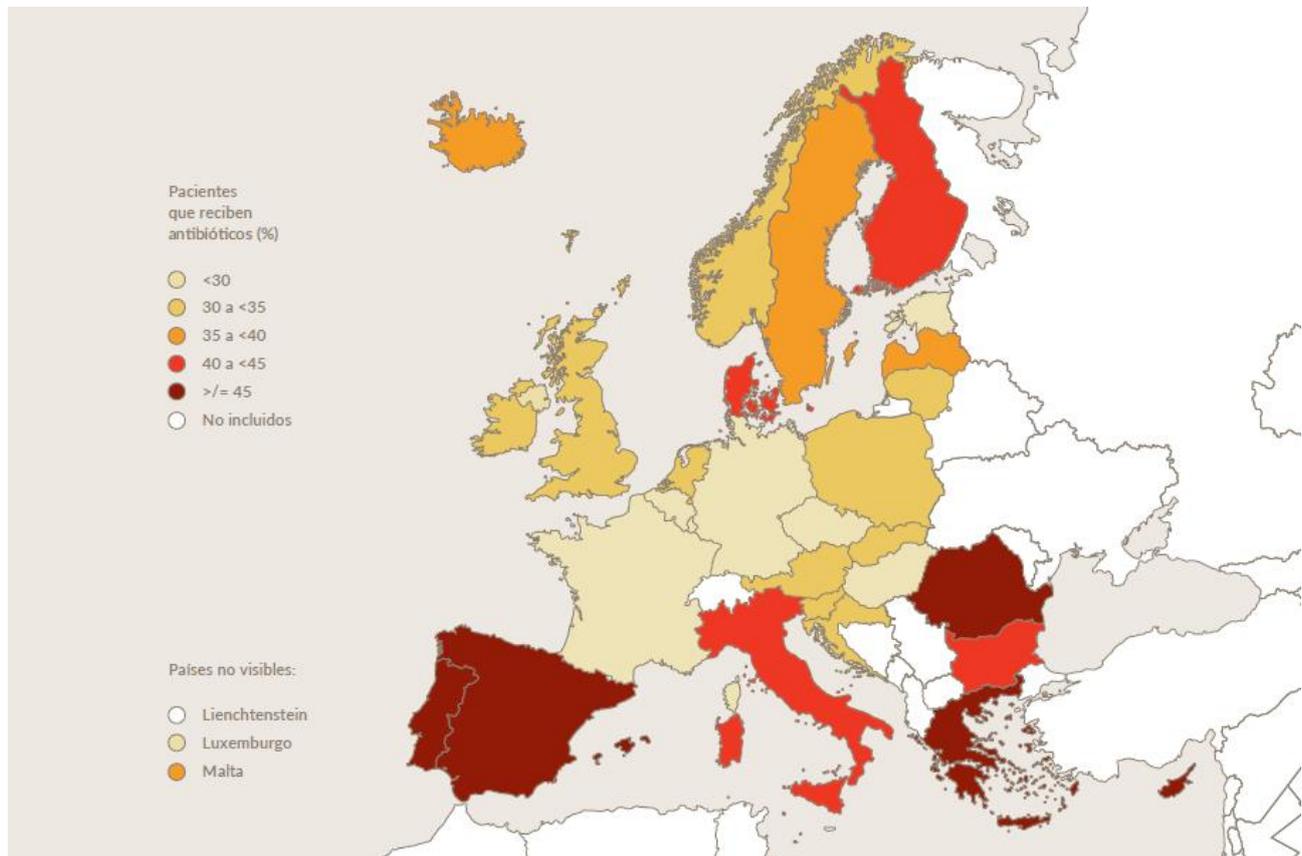


Figura 5. Porcentaje de pacientes que recibieron al menos un antibiótico al día en los hospitales europeos, según país (Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios, 2015)

Pero el 90% del consumo de antibióticos se da en atención primaria: una tercera parte de las consultas está relacionada con enfermedades infecciosas, y un 22% de los pacientes que acuden a consulta toman antibióticos. La mitad de esas prescripciones van dirigidas a tratar infecciones respiratorias y un sexto a infecciones del tracto urinario (Llor y Hernández, 2009). Estos datos pueden variar de forma significativa dependiendo del lugar en el que se realice el estudio, aunque en general muestran un sobre uso extendido de los antibióticos. Por ejemplo, en UK no se recomienda la prescripción de antibióticos a pacientes con resfriados, tos o faringitis virales; sin embargo, un estudio reciente desveló que la mitad de los pacientes que acudieron a consulta con estas afecciones fueron tratados con antibióticos (Hawker *et al.*, 2014). En el caso de España, somos uno de los países con un mayor uso de los antibióticos (European Centre for Disease Prevention and Control, 2013), y en concreto Aragón es una de las comunidades con un mayor uso de los mismos en atención primaria (Lallana *et al.* (2012).

En el caso de la sanidad animal y medicina veterinaria en general, el uso abusivo de los antibióticos es un fenómeno bien conocido. En la producción animal es una constante el uso de los antibióticos a dosis sub-terapéuticas como promotores del crecimiento. La Unión Europea prohibió a partir del 1 de enero de 2006 el uso de cualquier antibiótico como promotor del crecimiento (Reglamento (CE) 1831/2003 sobre los aditivos de uso en la alimentación animal), para combatir la creciente resistencia a los antibióticos. En el reglamento se prohibían los últimos 3 antibióticos que todavía entonces se podían seguir usando como AGPs: monensina en ganado vacuno, avilamycina en porcino y avicultura, y flavofosfolipol en cunicultura y avicultura. Sin embargo, fuera de la Unión Europea la situación es diferente. Los AGPs se siguen usando, y hay que tener en cuenta que la UE sólo representa el 13% de la producción mundial de carne de vacuno, el 21% de la carne de cerdo y un 11% en la producción de carne avícola.

Además del uso de los antibióticos como promotores del crecimiento, los antibióticos se siguen usando en exceso en producción animal. Pese a que el consumo de antibióticos para uso animal se redujo en Europa un 13,4% entre el año 2011 y 2015 (EMA, 2017), los datos siguen siendo preocupantes. De los 25 países incluidos en el estudio, en 15 de ellos la reducción fue sólo del 5%, y en 8 de ellos se produjo un aumento del 5%. El caso de España es particular: en 2014 se cambió el método de recolección de datos, ya que se identificó que algunos distribuidores oficiales no habían incluido como medicamentos antibióticos de uso veterinario (antimicrobial veterinary medicinal products, VMPs) algunos de los VMPs más vendidos entre 2011 y 2013 pese a que sí habían sido vendidos durante esos años, resultando en que los datos aportados por España entre 2011 y 2013 habían sido ampliamente infravalorados (EMA, ESVAC, 2017). Aun así, durante 2015, España fue el país con el mayor consumo de antimicrobianos de todos los participantes en la "European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption" (ESVAC), con 3.029,8 toneladas, y el segundo si tenemos en cuenta la población animal destinada a producción, calculando los datos según la "population correction unit" (PCU) (número de animales sacrificados x peso estimado en el momento del tratamiento) con 402 mg/PCU, sólo por detrás de Chipre (EMA, ESVAC, 2017). Hay que tener en cuenta que los coccidiostáticos no están incluidos en estos datos, y su uso es tan extendido o más como que el de los antibióticos en producción animal.

Uno de los principales problemas actuales en el uso de antibióticos en producción animal es el uso de antibióticos como profilácticos y metafilácticos. En animales cuyo ciclo productivo es muy corto y no se pueden asumir los costes de realizar un antibiograma sin realizar un tratamiento previo o en explotaciones con infecciones endémicas cuya resolución por medio de la bioseguridad sería muy costosa, se utilizan los antibióticos para prevenir la enfermedad antes de que esta aparezca. En estos casos, se realiza un uso sistemático de antibióticos a dosis terapéuticas a animales que todavía no han presentado patología de una enfermedad concreta, pero que se presupone la desarrollarían si no estuvieran bajo tratamiento antibiótico. Ésto provoca una presión selectiva sobre las poblaciones bacterianas, que facilita la proliferación de microorganismos resistentes a esos antibióticos, obligando a aumentar las dosis de los mismos si se quiere

mantener el mismo nivel sanitario en la explotación. Un claro ejemplo de esta situación es el ya comentado uso de los antibióticos para evitar mamitis en las explotaciones bovinas de leche. Los antibióticos se administran de forma rutinaria al conjunto de la manada en el periodo de secado para evitar las mamitis. Si se produce un incremento en la incidencia de la enfermedad, se suele incrementar el uso de los antibióticos, lo que por contra conlleva el incremento del potencial de selección de bacterias resistentes a esos fármacos, además de aumentar la probabilidad de que residuos de estos antibióticos pasen a la leche.

5.4. Perspectivas de futuro.

Se han de realizar esfuerzos para definir protocolos de tratamiento para evitar o minimizar las probabilidades de selección de bacterias resistentes, sobre todo en el caso de mecanismos de resistencia que permitan seleccionar bacterias multirresistentes. Es importante evitar la formación de bacterias resistentes a antibióticos de último recurso, como pueden ser las fluoroquinolonas o las cefalosporinas de tercera generación, frente a las que ya hay patógenos resistentes, como es el caso de cepas de *E. coli* o *Klebsiella pneumoniae* (ECDC, 2015).

Por eso, desde hace años, la comunidad científica ha puesto en marcha iniciativas globales para frenar este fenómeno. La UE puso en marcha la “Estrategia comunitaria contra la resistencia a los microbianos de 2001” (Commission of the European Communities, 2001), en la que expresaba su preocupación frente al fenómeno de la RAB y proponía una serie de medidas para frenarlo. Esta política se vio reforzada de nuevo con el “Plan de acción contra la amenaza creciente de las resistencias bacterianas” (European Commission, 2011), en la que se ponía especial énfasis en el control de *Salmonella* y en la monitorización de las RAB zoonóticas, así como el uso prudente y apropiado de los antibióticos en medicina humana y animal. En este documento, la UE exhortaba a los países de la Unión Europea que desarrollaran planes a nivel nacional para contener el desarrollo de la RAM. El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) concretaron la necesidad de crear un grupo de trabajo para crear un plan de desarrollo estatal, que se concretó en el “Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos” (AEMPS, MSSSI, 2015). En 2015 la Organización Mundial de la Salud elaboró el llamado “Plan de Acción Global Contra la Resistencia a los Antimicrobianos” (WHO, 2015), en el que se establecían objetivos y medidas concretas para optimizar el uso de los antibióticos en la salud humana y animal, así como el desarrollo de técnicas que permitan reducir el uso de los antibióticos. Este mismo año 2017, la UE ha puesto en marcha el “Plan de Acción Europeo “Una sola salud” para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos” (European Commission, 2017).

A nivel supranacional, se han de reforzar las medidas en el control y en el uso de los antibióticos, así como las restricciones en el uso de los mismos. El desarrollo de técnicas de control de enfermedades y de

desarrollo en materia de bioseguridad son indispensables para poder llevar a cabo un correcto uso de los antibióticos, como, por ejemplo, el desarrollo del programa DOTS o los programas de control de Salmonella. El programa “Directly Observed Treatment, Short Course” (DOTS) se elaboró como un programa para el tratamiento de la tuberculosis destinado a garantizar un tratamiento adecuado en países en desarrollo, para poder reducir la tasa de prevalencia y la mortalidad de la enfermedad. Este programa, de forma involuntaria, también controla las resistencias que surgen en estos países, al caracterizar y catalogar los aislados del patógeno y permite reducir la aparición de nuevas resistencias y controlar las ya existentes (WHO, 2017). El caso de Salmonella es parecido. Al ser una enfermedad de notificación obligatoria, y debido al programa de vigilancia de la salmonelosis establecido en el Reglamento (CE) N.º 2160/2003 sobre el control de salmonela y otros agentes zoonóticos, en el que se establece la obligatoriedad de aplicar programas de control de los serotipos de Salmonella con importancia en la salud pública (Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea, 2003), se registran y se catalogan todos los serotipos obtenidos en los análisis, así como sus resistencias y la evolución de las mismas. Estas dos herramientas permiten prever el comportamiento del patógeno y su evolución, y mediante la aplicación de medidas de control y erradicación, eliminar esas cepas resistentes.

Del mismo modo, una buena profilaxis de las enfermedades infecciosas evita el uso abusivo de los antibióticos, siendo estos necesarios como último recurso en la aparición de la enfermedad. En el Plan de Acción Europeo “Una sola salud” (European Commission, 2017), se establece como un punto importante impulsar el desarrollo y la investigación de las herramientas centradas en la detección, diagnóstico y contención de la RAM, así como el desarrollo de terapias alternativas. Por último, es imprescindible el desarrollo de nuevas vacunas, que nos permitan prevenir la aparición de enfermedades infecciosas, en la medicina humana, pero sobre todo en el ámbito de la producción animal, donde la reducción del uso de los antimicrobianos sería mucho más importante.

El desarrollo de nuevos medicamentos, terapias y tratamientos alternativos, que nos permitan prever y hacer frente a las enfermedades infecciosas en un futuro es prioritario, así como desarrollar mecanismos de reorientación de antiguos antimicrobianos, que nos permitan “revivirlos”, y mejorar su actividad, ya sea en solitario o combinados con otros antibióticos. Actualmente, hay una necesidad urgente en la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos que puedan hacer frente a las bacterias multirresistentes. Durante los años 40 y 50 del siglo pasado, se descubrieron 12 clases de antibióticos, pero desde entonces, sólo se han descubierto 7, siendo los últimos en ser descubiertos los lipopéptidos, en los años 80 (Silver, 2011). Aunque en los últimos años parece que se ha dado un nuevo impulso a la investigación de nuevos antibióticos, con la aprobación del ceftobiprol en la UE (el cual actúa de forma efectiva sobre el MRSA) el lento ritmo de desarrollo y aprobación para su uso de nuevos antibióticos nos aboca a mantener y conservar los que tenemos hoy en día a nuestra disposición.

Hoy en día, la RAM ya no es discutida sólo en los ámbitos científicos, si no que ha saltado al plano público y político, como puede verse en la reunión de alto nivel de la Asamblea General de la ONU el 21 de septiembre de 2016 (ONU, 2016), en la que reconocían la resistencia a los antibióticos como un problema global al que había que hacer frente.

6. CONCLUSIONES

A partir de la información recogida en la revisión bibliográfica, se pueden extraer las siguientes ideas:

- La Resistencia a los Antimicrobianos es un grave fenómeno a escala global con profundos efectos en la sociedad y que se constata con la aparición de bacterias multirresistentes, siendo *M. tuberculosis*, *S. aureus*, *Salmonella spp* y *Enterococcus spp*. Los patógenos con mayor importancia en medicina humana y *E. coli* y *S. intermedius* y *pseudointermedius* los patógenos de mayor importancia en sanidad animal.
- Los seres humanos tenemos un papel muy importante en el desarrollo y proliferación de estos patógenos resistentes, siendo el abuso de los antibióticos una de las principales causas en la propagación de los mismos.
- Las estrategias puestas en marcha por los organismos internacionales se centran en la preservación de los fármacos disponibles, mediante un uso racional de los antibióticos y la mejora en la prevención de las enfermedades infecciosas.
- Es necesaria la puesta en marcha de un sistema interdisciplinar que unifique la sanidad humana y la animal, basada en el concepto de “Una sola salud”, para luchar contra este fenómeno.
- Todos somos parte de este problema y por tanto todos debemos reflexionar sobre el mismo. A este nivel, éstas son mis reflexiones sobre el tema:

Creo que los países desarrollados y los profesionales de la salud, tanto humana como animal, tenemos la obligación de preservar la herramienta que son los fármacos antibióticos. La Resistencia a los Antibióticos supone una amenaza para la medicina moderna y la idea de “Una sola salud”. Debido al mal uso que se ha realizado de las sustancias antimicrobianas, estamos ante el riesgo de que en un futuro cercano no tengamos disponibles estas herramientas, poniendo en peligro la salud de toda la comunidad.

Las instituciones y organizaciones sanitarias a nivel global han diseñado planes de acción para frenar el desarrollo y la extensión de la resistencia a los antibióticos. Todos estos planes, declaraciones y estrategias se centran en prevenir y controlar la resistencia a los antibióticos y en mejorar el uso y la disponibilidad de los antibióticos en el presente y en el futuro. Y pese a ello, la prevalencia de infecciones resistentes a la politerapia y los fármacos de último recurso ha aumentado en la UE y alrededor del mundo en los últimos años. El porqué es sencillo: estas medidas funcionan a un nivel teórico, pero no se llevan a cabo en la realidad. Como queda demostrado por los informes sobre el uso de antibióticos, pese a que a nivel general

se está produciendo un descenso en el uso de estos fármacos, el descenso está siendo lento, y en determinados países, incluido el nuestro, se produce un abuso en el uso de los antibióticos, a nivel de medicina humana y en salud y producción animal.

Somos los profesionales de la salud los que tenemos que aplicar estos planes a nivel del día a día, en la prescripción y en el uso de los antibióticos. La formación a nivel personal es lo que marcará en el presente y el futuro que podamos seguir utilizando estos fármacos de forma exitosa. Herramientas como el sistema de intervención DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course) para el control de la tuberculosis o las medidas de prevención y seguridad respecto a salmonella, han demostrado que se puede luchar de forma eficaz frente a las Resistencias Antimicrobianas si se aplican de forma correcta, y es nuestra obligación como profesionales cualificados el aplicarlos. Hemos de buscar nuevas técnicas de prevención y de desarrollo de la bioseguridad a nivel de campo en la sanidad veterinaria, haciendo hincapié en la prevención y en la profilaxis como herramientas indispensables en la lucha contra las enfermedades infecciosas, y como método de prevención frente a la aparición de nuevas resistencias.

7. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este Trabajo de Fin de Grado ha supuesto un ejercicio de búsqueda y análisis de textos científicos y académicos, así como la síntesis de los mismos de un modo que nunca había realizado. Creo que la realización del mismo me servirá en un futuro para enfrentarme a experiencias y trabajos similares. Además, a nivel personal, he podido profundizar en un tema del que siempre he sentido interés y que creo que son indispensables para una correcta realización de la profesión veterinaria y sanitaria en general.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). (2015) "Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos". *aemps.gob.es*. Recuperado de:
<https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>
- Alcaine SD, Sukhananand, S.S., Warnik, I.D., Su, W.L., McGann, P., McDonough, P., Wiedmann, M. (2005) *Ceftiofur-resistant Salmonella strains isolated from dairy farms represent multiple widely distributed subtypes that evolved by independent horizontal gene transfer*. *Antimicrob Agents Chemoter* 49:4061
- Arias, C.A., Murray, B.E. (2012) *The rise of the Enterococcus: beyond vancomycine resistance*. *Nat Rev Microbiol.*; 10(4):266-278. doi:10.1038/nrmicro2761
- Asamblea General de las Naciones Unidas (UN) (2016) "Proyecto de declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la resistencia a los antimicrobianos". *un.org*. Recuperado de:

http://www.un.org/pga/71/wp-content/uploads/sites/40/2016/09/DGACM_GAEAD_ESCAB-AMR-Draft-Political-Declaration-1616108-Spanish.pdf

- Bengtsson, B., Greko, C. (2014) *Antibiotic resistance: consequences for animal health, welfare and food production*. Upsala Journal of Medical Sciences. 2014; 119: 96-102.
- Bhullar, K., Waglechner, N., Pawloski, A, Koteva, K, Banks, E.D., Johnston, M.D., Barton, H.A., Wright, G., D. (2012) *Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome*. PloS ONE 7(4): e34953. Doi:10.1371/journal.pone.0034953
- Blanc, V., Mesa, R., Saco, M., Lavilla, S., Prats, G., Miró, E., Navarro, F., Cortés, P., Llagostera, M. (2006) *ESBL- and plasmidic class C β -lactamase-producing strains isolated from poultry, pig and rabbit farms*. Veterinary Microbiology 118 (2206) 299-304.
- Boerlin, P., Travis, R., Gyles, C.L., Reid-Smith, R., Janecko, N., Lim, H., Nicholson, V., McEwen, S.A., Friendship, R., Archambault, M. (2005) *Antimicrobial resistance and virulence genes of Escherichia coli isolates from swine in Ontario*. Appl Environ Microbiol 71:6753
- Bryan, J., Frank, L.A., Rohrbach, B.W., Burgette, L.J., Cain, C.L., Bemis, D.A. (2012) *Treatment outcome of dogs with meticillin-resistant and meticillin-susceptible Staphylococcus pseudintermedius pyoderma*. Vet Dermatol. 2012;23:361–8.
- Burger R. (2012) *EHEC O104:H4 in Germany 2011: Large Outbreak of bloody diarrhea and haemolytic syndrome by Shiga Toxing-producing E. Coli via contaminated food*. ncbi.nlm.nih.gov. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114499/>
- Cantón, R., Ruiz-Garbajosa, P. (2011) *Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes*. Curr opin Pharmacol 11:477ç
- Cantón, R., Ruiz-Garbajosa, P. (2013) *Infecciones causadas por bacterias grampositivas multiresistentes (Staphylococcus aureus y Enterococcus spp.)* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(8):543-551.
- Cloeckaert, A., Schwarz, S., (2001) *Molecular characterization, spread and evolution of multidrug resistance in Salmonella enterica Typhimurim DT104*. Vet. Res. 32:301-310.
- Commission of the European Communities (2001) *“Communication from the commission on a community strategy against antimicrobial resistance”*. ec.europa.eu. Recuperado de: <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2001/EN/1-2001-333-EN-F1-1.Pdf>
- Couce, A., Blázquez, J. (2009) *Side effects of antibiotics on genetic variability*. FEMS Microbiol Rev 33:531.
- Cox, H.U., Newman, S.S., Roy, A.F., Hoskins, J.D. (1984) *Species of Staphylococcus isolated from animal infections*. Cornell Vet. 74, 124–135.
- D’Costa, V. M., King, C.E., Kalan, L., Morar, M., Sung, W.W.L., Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debruyne, R., Golding, G.B., Poinar, H.N., Wright, G.D. (2011) *Antibiotic resistance is ancient*. Nature 477:457-461
- D’Costa, V.M., Griffiths, E., Wright, G.D. (2007) *Expanding the soil antibiotic resistome: exploring environmental diversity*. Curr Opin Microbiol 10:481

- Datta, N., Hughes, V.M. (1983) Plasmids of the same Inc groups in enterobacteria before and after the medical usage of antibiotics. *Nature* 1983;306:616–7.
- Dauner, D.G., Nelson, R.E., Taketa, D.C. (2010) *Ceftobiprole: A novel, broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(12):983–93.
- Díaz-Granados, C.A., Zimmer, S.M., Klein, M., Jernigan, J.A. (2005) *Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: A meta-analysis*. *Clin Infect Dis*. 2005;41:327–33.
- El Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea. (2003) *REGLAMENTO (CE) N.º 2160/2003 sobre el control de salmonela y otros agentes zoonóticos específicos transmitidos por los alimentos*. Recuperado de: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:325:0001:0015:ES:PDF>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2015) “*Antimicrobial resistance surveillance in Europe*”. *ecdc.europa.eu*. ISBN: 978-92-9498-029-8. Recuperado de: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2012) *Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. *ecdc.europa.eu*. Recuperado de: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2013) *Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals*. *ecdc.europa.eu* . Recuperado de: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European Medicines Agency (EMA) (2009) *The bacterial challenge: time to react*. EMA doc. ref. EMA7576176/2009. ISBN: 978-92-9193-193-4.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2010) *Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2010*. *ecdc.europa.eu*. Recuperado de: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-antibiotic-consumption-ESAC-report-2010-data.pdf>
- European Commission (2017) “*A European One Health Action Plan Against Antimicrobial resistance (AMR)*”. Recuperado de: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf.
- European Commission (2011) “*Communication from the commission to the European Parliament and the Council. Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance*”. *ec.europa.eu*. Recuperado de: <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2011/EN/1-2011-748-EN-F1-1.Pdf>
- European Food Safety Authority (EFSA) (2016) “*The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and foodborne outbreaks in 2015*”. *EFSA Journal* 2016;14(12):4634

- European Medicines Agency (2017) *Sales of antibiotics for animal use decrease by 13% in Europe between 2011 and 2015*. *ema.europa.eu*. Recuperado de:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/10/WC500236752.pdf
- European medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. (2017) *Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015*. *ema.europa.eu*. Recuperado de:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/10/WC500236750.pdf
- Fàbrega, A., Vila, J. (2013) *Salmonella enterica Serovar Typhimurium Skills To Succeed in the Host: Virulence and Regulation*. *Clinical Microbiology Reviews*; 26; 2: 308-341.
- Ferreira, M.R.A., Silva, T., Stella, A.E., Conceição, F.R., dos Reis, E.F., Moreira, C.N. (2015) *Detection of virulence factors and antimicrobial resistance patterns in shiga toxin-producing Escherichia coli isolates from sheep*. *Pesq. Vet. Brass.* 35 (9):775-780. setembro 2015.
- Force, A., Cresko W.A., pickett, F.B., Proulx, S.R., Amemiya, C., Lynch, M. (2005) *The origin of subfunctions and modular gene regulation*. *Genetics*. 170:433-446
- Gandhi, N.R., Moll, A., Sturm, A.W., Pawinski, R., Govender, T., Lallo, U, *et al.* (2006) *Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa*. *Lancet* 2006; 368; 1575-80 doi: 10.1016/S0140-6736(06)69573-1 pmid: 17084757
- Garraffo, A., Marguet, C., Checoury, A., Boyer, S., Gardrat, A., Houivet, E., Caron, F. (2014) *Urinary tract infections in hospital pediatrics: many previous antibiotherapy and antibiotics resistance, including fluoroquinolones*. *Med Mal Infect.* 2014 Feb;44(2):63-8.
- Gibson, J.S., Morton, J.M., Cobbold, R.N., Sidjabat, H.E., Filippich, L.J., Trott, D.J. (2008) *Multidrug-Resistant E. coli and Enterobacter Extraintestinal Infections in 37 Dogs*. *J Vet Intern Med* 2008;22:844-850.
- Giguère, S., Prescott, J.F., Dowling, P.M. (2013) *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Blackwell Publishing. ISBN: 978-0-470-96302-9
- González, E.A., Blanco, J., Baloda, S.B., Fröman, G., Dho, M., Lafont, J.P., Wadström, T. (1990) *Virulent Escherichia coli strains for chicks bind fibronectin and type II collagen*. *Microbios* 62:113-127.
- Hawker, JI, Smith, S, Smith, GE, Morbey, R., Johnson, A.P., Fleming, D.M., Shallcross, L., Hayward, A.C. (2014) *Trends in antibiotic prescribing in primary care for clinical syndromes subject to national recommendations to reduce antibiotic resistance, UK 1995-2011: analysis of a large database of primary care consultations*. *J Antimicrob Chemoter* 2014: pii: dku291.
- Herrero, A., Mendoza, M.C., Rodicio, R., Rodicio, M.R. (2008) *Characterization of pUOStVR2, a virulence-resistance plasmid evolved from the pSLT virulence plasmid of Salmonella enterica serovar Thyphimurim*. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 52:5414-4517.
- Herrero, A., Mendoza, M.C., Threlfall, E.J., Rodicio, M.R. (2009) *Detection of Salmonella enterica serovar Typhimurium with pUOStVR2-like virulence-resistance hybrid plasmids in the United Kingdom*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 28:1087-1093.
- Johnson, J.M., Rajic, A., McMullen, L.M. (2005) *Antimicrobial resistance of selected Salmonella isolates from food animales and food in Alberta*. *Can Vet J* 46:141

- Kelesidis, T., Humphries, R., Uslan, D.Z., Pegues, D.A. (2011) *Daptomycin non susceptible enterococci: An emerging challenge for clinicians*. Clin Infect Dis. 2011;52:228–34.
- Lallana-Alvarez, M.J., Feja-Solana, C., Armesto-Gomez, J., Bjerrum, L., Rabanaque-Hernandez, M.J. (2012) *Prescripción extrahospitalaria de antibióticos en Aragón y sus diferencias por género y edad*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30: 591–6.
- Lee, J. (1994) *Staphylococcus intermedius* isolated from dog-bite wounds. J. Infect, 29, 105.
- Leite-Martins, L., Meireles, D., Beça, N., Bessa, L.J., de Matos, A.J.F., da Costa, P.M. (2015) *Spread of multidrug-resistant Escherichia coli within domestic aggregates (humans, pets and household environment)*. Journal of Veterinary Behaviour 10 (2015);549-555
- Leite-Martins, L., Pina, S., Matos, A.J.F., Rodrigues, P. (2013) *Common Phenotypic and Genotypic Antimicrobial Resistance Patterns Found in a Case Study of Multiresistant E. Coli From Cohabitant Pets, Humans, and Household Surfaces*. Journal of Environmental Health. January/February 2013;75 (6):74-81.
- Llor, C., Hernández, S. (2009) *Enfermedad infecciosa en atención primaria: estudio prospectivo efectuado durante todo un año*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(4):222-226.
- Loeffler, A., Linek, M., Moodley, A., Guardabassi, L., Sung, J.M., Winkler, M., Weiss, R., Lloyd, D.H. (2007) *First report of multiresistant, mecA positive Staphylococcus intermedius in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany*. Vet. Dermatol. 18; 412-421.
- Madigan, M.T., Martinko, J.M., Dunlap, P.V., Clark, D.P. (2009) *Brock. Biología de los Microorganismos*. Pearson Educación, S. A. ISBN:978-84-7829-097-0
- Magiorakos, A.P., Srinivasan, A., Carey, R.B., Carmeli, Y., Falagas, M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindle J.F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B. et al. (2011) *Multidrug resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance*. Clin Microbiol Infect 2011, in press, May 7, doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
- Mauldin, P.D., Salgado, C.D., Hansen, I.S., Durup, D.T., Bosso, J.A. (2010) *Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria*. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(1):109-115. doi:10.1128/AAC.01041-09.
- McNulty, C.A., Richards, J., Livermore, D.M., Little, P., Charlett, A., Freeman, E., et al. (2006) *Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care*. J Antimicrob Chemother. 2006;58:1000–8.
- Mensa, J., Soriano, A., Llinares, P., Barberán, J., Montejo, M., Salavert, M. (2013) *Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus*. Rev Esp Quimioter. 2013; 26 Suppl 1:1–84.32.
- Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente. (2014) *Informe de zoonosis y resistencias antimicrobianas MAPAMA-CRESA*. 2014:74:Tabla 15.1
- Molbak K. (2004). *Spread of resistant bacteria and resistance genes from animals to humans-the public health consequences*. J Vet Med B Infect Dis Vet Pub Health 51:364.

- Morris, D., Rook, K., Shofer, F., Rankin, S. (2006) *Screening of Staphylococcus aureus, Staphylococcus intermedius, and Staphylococcus schleiferi isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003–04)*. Vet. Dermatol. 17; 332–337.
- Mouton, J.W., Ambrose, P.G., Canton, R., Drusano, G.L., Harbarth, S., MacGowan, A., theureztbacher, U., Tumidge, J. (2011) *Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacocinetic and pharmacodinamic perspective*. Drug Resist Updat 2011, 14:107-117
- Nataro, J.P., Kaper, J.B. (1998) Diarrheagenic Escherichia coli. Clin. Microbiol. Rev. 11,142e201
- National Research Council, Institute of Medicine. (1998) *The Use of Drugs in Food Animals; Benefits and Risks*. nap.edu. Recuperado de: <https://www.nap.edu/read/5137/chapter/1>
- Oliver, S.P., Murinda, S.E. (2012) *Antimicrobial resistance of mastitis pathogens*. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 2012;28: 165–85.
- Patel, R. (2003) *Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci*. J Antimicrob Chemother. 2003; 51 Suppl 3:iii13–21.
- Prescott, M.L., Harley, J.P., Klein, D.A. (2004) *Microbiología, 5a. Ed.* McGraw-Hill.
- Ramis Vidal, G. (2011) *Patologías digestivas porcinas en imágenes*. Servet ed. ISBN: 978-84-92569-64-9.
- Saif, Y.M. (2008) *Diseases of Poultry 12th edition*. Blackwell Publishing Ltd. Isbn-13: 978-0-8138-0718-8.
- Salgado, C.P., Farr, B., Calfee, D. (2003) *Community acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: ameta-analysis of prevalence and risk factor*. Clin Infec. Dis. 36, 131-139.
- Salyers, A., Amiabile-Cuevas, C.F. (1997) *Why are antibiotic resistance genes so resistant to elimination?* Antimicrob Agents Chemoter 41:2321
- Sarti, M., Campanile, F., Sabia, C., Santagati, M., Gargiulo, R., Stefani, S. (2012) *Polyclonal diffusion of beta-lactamase-producing Enterococcus faecium*. J Clin Microbiol. 2012;50:169–72.
- Sasaki, T., Kikuchi, K., Tanaka, Y., Takahashi, N., Kamata, S., Hiramatsu, K. (2007) *Methicillin-Resistant Staphylococcus pseudointermedius in a veterinary teaching hospital*. J. Clin. Microbiol. 45; 1118–1125.
- Seguin, J.C., Walker, R.D., Caron, J.P., Loss, W.E., George, C.G., Hollis, R.J., Jones, R.N., Pfaller, M.A. (1999) *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus outbreak in a veterinary teaching hospital: potential human-to-animal transmission*. J Clin Microbiol 37:1459.
- Silver, L.L. (2011) *Challenges of antibacterial Discovery*. Clin microb rev. 2011;24(1):71-109
- Sociedad Española de Medicina Preventiva (2016) *Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) 2016*. hws.vhebron.net. Recuperado de: <http://hws.vhebron.net/epine/Global/EPINE-EPPS%202016%20Informe%20Global%20de%20Espa%C3%B1a%20Resumen.pdf>
- Sojka, W.J., Carnaghan, R.B.A. (1961) *Escherichia coli infections in poultry*. Res Vet Sci 2:340–352
- Song, J.H., Hsueh, P.R., Chung, D.R., Ko, K.S., Kang, C.I., Peck, K.R., et al. (2011) *Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study*. J Antmicrob Chemoter. 2011; 66; 1061-9

- Sun, H.Y., et al. (2005) *Ocurrence of ceftriaxona resistance in ciprofloxacin-resistant Salmonella enterica serotype Cholerasuis isolates causing recurrent infection*. Clin Infect Dis 40:208
- Threlfall, E.J. (2000) *Salmonella typhimurium, DT 104-a truly international multiresistant clone*. J Antimicrob Chemoter 46:7
- Unnerstad, H.E., Bengtsson, B., Horn af Rantzien, M., Borjesson, S. (2013) *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus containing mecC in Swedish dairy cows*. Acta Vet Scand. 2013;55:6.
- van Duijkeren, E., Box, A., Heck, M., Wannet, W., Fluit, A. (2004) *Methicillin-resistant staphylococci isolated from animals*. Vet. Microbiol. 103; 91–97.
- van Duijkeren, E., Houwers, D.J., Schoormans, A., Broekhuizen-Stins, M.J., Ikawaty, R., Fluit, A.C., Wagenaar, J.A. (2008). *Transmission of methicillin-resistant Staphylococcus intermedius between humans and animals*. Vet. Microbiol. 128; 213–215
- Vengust, M., Anderson, M., Rousseau, J., Weese, J. (2006) *Methicillin-resistant staphylococcal colonization in clinically normal dogs and horses in the community*. Lett. Appl. Microbiol. 43;602–606.
- Webb, V., Davies, J., (1993) *Antibiotic preparations contain DNA: a source of drug resistance genes?* Antimicrob Angents Chemoter 37:2379
- Weese, J.S. (2010) *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Animals*. ILAR J 51:233-244.
- World Health Organization. (2011) *Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015*. apps.who.int. Recuperado de: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44557/1/9789241501330_eng.pdf
- World Health Organization. (2014) *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. ISBN: 978-92-4-156474-8. apps.who.int. Recuperado de: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf
- World Health Organization. (2015) *“Global Action Plan on Antimicrobial Resistance”*. ISBN: 978-92-4-150976-3. wpro.who.int. Recuperado de: http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf
- World Health Organization. (2017) *Bending the curve – ending TB: Annual report 2017*. apps.who.int. Recuperado de: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254762/1/978929022584-eng.pdf>
- World Health Organization. (2017) *Global Tuberculosis Report 2017*. apps.who.int. Recuperado de: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf>
- Yazdankhah, S.P., Sceie, A.A., Høiby, E.A., Lunestad, B.T., Heir, E., Fotland, T.Ø., Naterstad, K., Kruse, H. (2006) *Triclosan and antimicrobial resistance in bacteria: an overview*. Microb Drug Resist 12:83
- Zignol, M., van Gemert, W., Falzon, D., Sismanidis, C., Glaziou, P., Floyd, K., Raviglione, M. (2011) *Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007 – 2010*. Bulletin of the World Health Organization 2012;90:111-119D. Doi:10.2471/BLT.11.092585.