

Centro: Facultad de Medicina y Grado en Medicina



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

**Patógenos emergentes: influencia de la
resistencia a los antimicrobianos**

Alumna: Eugenia Sofia Gaspar Rascão

Tutor: María José Fresnadillo Martínez

2018

Índice

Resumen	2
Abstract	2
Introducción	3
Justificación	8
Objetivo	9
Material y Método	9
Resultados	10
Discusión	15
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina (SARM)	15
<i>Enterococos</i> resistentes a la vancomicina	17
Tuberculosis multirresistente (MDR) y extensamente resistente (XDR)	18
Gramnegativos pan-resistentes	19
Soluciones	22
Conclusión	23
Bibliografía	24

Resumen

La emergencia o reemergencia de una enfermedad infecciosa puede deberse a múltiples factores dependientes del ambiente, el huésped o los propios microorganismos, que pueden actuar individualmente o en combinación.

Los cambios que afectan a los microorganismos dependen de su gran plasticidad genética (mutación, intercambio genético) que condiciona una enorme capacidad de adaptación que conduce a la evolución y diversificación. Esta cualidad se manifiesta en la capacidad de infectar a nuevos huéspedes, en la aparición de modificaciones en la patogenicidad, en cambios en la respuesta ante los mecanismos defensivos del huésped y en la aparición de resistencia a los antimicrobianos. En los últimos años la resistencia a antibióticos es un factor de gran importancia determinante de la reemergencia de múltiples patógenos. Esta resistencia tiene un carácter global y no se restringe a una localización concreta, aunque hay zonas con una marcada endemidad (por ejemplo. *Klebsiella pneumoniae* en EE.UU.).

Los programas de vigilancia revelan que la resistencia, tanto en grampositivos (la resistencia a meticilina y la sensibilidad disminuida a glicopéptidos de *S. aureus*, *S. epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativos, la resistencia a glicopéptidos en enterococos y la resistencia a penicilina en *S. pneumoniae*) como en gramnegativos (enterobacterias, bacilos no fermentadores) así como en otras bacterias (*Mycobacterium tuberculosis*) son preocupantes tanto por sus elevadas tasas como por el aumento de nivel y por su impactante repercusión en la morbilidad y en la mortalidad ocasionada, en algunos casos, por la inexistencia de alternativas terapéuticas debido a la falta de introducción de nuevos antibióticos.

Aunque la tendencia es de crecimiento, se ha constatado también que las medidas de prevención, así como control del uso de antibióticos, buena higiene y el diagnóstico precoz son efectivos para su contención como lo demuestra la reducción de la resistencia a meticilina de *Staphylococcus aureus* en Reino Unido.

Abstract

The emergence or reemergence of an infectious disease can be due to multiple factors dependent on the environment, the host or the microorganisms themselves, which can act individually or in combination.

The changes that affect microorganisms depend on their large genetic plasticity (mutation, genetic exchange) that conditions an enormous capacity for adaptation that leads to evolution and diversification. This quality manifests itself in the ability to infect new hosts, in the appearance of modifications in pathogenicity, in the changes in the response to host defensive mechanisms and in the emergence of resistance to antimicrobials. Over the last few years, resistance to antibiotics is a factor of great and crucial importance in the re-emergence of multiple pathogens. This resistance has a global character and is not restricted to a specific location, although there are areas with an endemicity mark (for example, *Klebsiella pneumoniae* in the USA).

Surveillance programs reveal that resistance, both in gram-positive (methicillin resistance and reduced sensitivity to glycopeptides in *S. aureus*, *S. epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci, resistance to glycopeptides in enterococci and resistance to penicillin in *S. pneumoniae*) as well as in gram-negatives (enterobacteria, non-fermenting bacilli) as well as in other bacteria (*Mycobacterium tuberculosis*) are worrisome both for their high rates as for the increase in level and for their impacting effect on morbidity and resulting mortality, in some cases, by the absence of therapeutic alternatives due to the lack of introduction of new antibiotics.

Although the trend is growth, it has also been established that preventive measures, as well as the control of the use of antibiotics, good hygiene and early diagnosis are effective for their containment as shown by the reduction of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* in the United Kingdom.

Introducción

A principios del siglo XX las enfermedades infecciosas aún eran la 1ª causa de muerte en el mundo occidental. A lo largo del siglo se logra controlar la mayoría de ellas debido a la mejora de las condiciones higiénico-socio-económicas, de la infraestructura sanitaria y a la instauración de medidas preventivas y terapéuticas válidas. Sin embargo, la realidad dista mucho del optimismo y, aunque en el momento actual la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares y diversas condiciones crónicas son las causas más

importantes de mortalidad a nivel mundial, los procesos infecciosos continúan ocupando lugares destacados.

En la década de los años 90, la aparición de nuevas enfermedades infecciosas y las modificaciones observadas en las enfermedades “clásicas” condujeron a acuñar los términos de patógeno emergente y reemergente para definir a aquellos agentes que ya causaban infecciones o que han aparecido en el presente en una determinada población y están expandiendo su localización rápidamente.⁴ A pesar de los años transcurridos siguen siendo vigentes. Las enfermedades infecciosas emergentes son enfermedades que se reconocen en el huésped humano por primera vez y las reemergentes son aquellas que históricamente han infectado a humanos, pero continúan apareciendo en nuevas ubicaciones o en formas resistentes a los antimicrobianos, o que reaparecen después de un control o eliminación aparente.⁵

Los factores condicionantes de emergencia y reemergencia pueden ser dependientes del huésped como cambios de conducta y actividad, prácticas médicas, movilidad geográfica; dependientes de factores ambientales y de los propios microorganismos. Estas infecciones pueden tener etapas periódicas de adaptación a los huéspedes, de endemia y de epidemia.^{4,5} Por otra parte, ante la aparición de un patógeno "nuevo" ya es clásico el debate sobre la evolución de novo vs la transferencia de microorganismos existentes inter-especies (tráfico microbiano). La adaptación a una nueva especie no siempre implica un cambio genético, sino que puede estar condicionado únicamente por la intrusión de un nuevo huésped en el hábitat natural del microorganismo y sus huéspedes habituales. En este sentido Christaki⁶ considera que muchas de las enfermedades infecciosas emergentes son zoonosis. Morens y Fauci⁵ apoyan esa idea, y atestiguan que entre el 60% y el 80% son oriundas de animales.

Durante las últimas décadas se han descrito nuevos y significativos patógenos emergentes y reemergentes en muchos países como refleja la tabla 1.^{1,4,5,7,8,9,10}

Patógeno	Año o local de emergencia
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina	1961 hasta el presente y Global
<i>Enterococos</i> resistentes a vancomicina	1986 hasta el presente y Global
<i>Mycobacterium genavense</i>	1990
<i>Bartonella henselae</i>	1992

Cólera (<i>Vibrio cholerae</i>)	1992
<i>Erhlichia ewingii</i>	1999
<i>Clostridium difficile</i>	1999-2012
<i>Rickettsia helvetica</i>	2000
<i>Nocardia veterana</i>	2001
<i>Rickettsia aeschlimannii</i>	2002
Gram-negativos pan-resistentes como <i>Enterobacteriaceae</i> (especialmente <i>E.coli</i> y <i>Klebsiella spp.</i>), <i>P. aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i> .	Global
<i>Rickettsia aeschlimannii</i>	2002
Tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente	Global
Tos ferina (<i>Bordetella pertussis</i>)	EE.UU.
Malaria (<i>Plasmodium spp.</i>) resistente (protozoo)	2009 en África
Virus Guarinito	1991
Virus de la fiebre hemorrágica brasileña	1994
Herpesvirus 8	1995
Virus hepatitis G (Flavivirus)	1995
Enterovirus 71(Enterovirus)	1997
Virus de influenza H5N1	1997
Virus gripe H9N2	1999
Virus del Nilo Occidental (flavovirus)	1999-2010
Virus Nipah (Henipavirus)	1999

Tabla 1: Patógenos emergentes y reemergentes

La elevada resistencia de muchos de estos "nuevos patógenos", asociada a la multirresistencia de los clásicos (Figura 1) ha tenido como consecuencia que parte de los

antimicrobianos actuales estén obsoletos y sean insuficientes para hacer frente a la nueva situación de las enfermedades infecciosas, y supone uno de los grandes problemas de Salud Pública mundial en el momento actual.

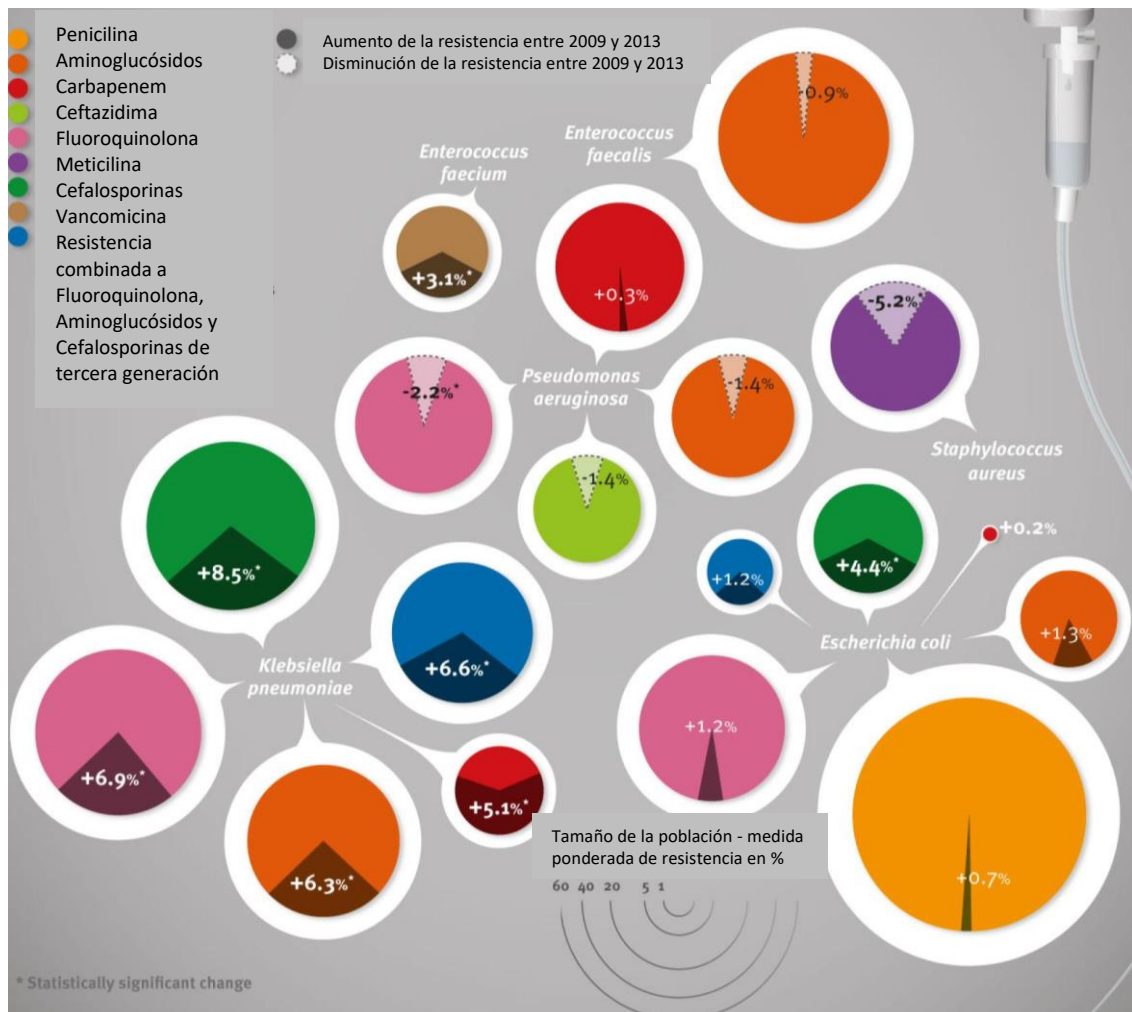


Figura 1: Resistencia a antimicrobianos en Europa. Modificado de ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) 2014

Sin embargo, la resistencia no es nada nuevo. Siempre ha existido como mecanismo de protección de los microorganismos a los antimicrobianos presentes en el ambiente. Desde que en 1928 Alexander Fleming descubrió la penicilina hasta nuestros días la introducción de nuevos antimicrobianos en el mercado ha sido muy variable. Según Sabtu et al.¹, en los años siguientes, se descubrieron muchos antimicrobianos que propiciaron una disminución de la mortalidad por enfermedades infecciosas hasta el punto que Lee et al.² y Gulland³ afirman que los antimicrobianos han revolucionado la medicina y son el

pilar de la medicina actual. Los logros de la medicina moderna se ponen en riesgo sin antibióticos eficaces para la prevención de infecciones.

Es cierto que en los últimos años y debido a la concienciación del problema que supone la ausencia de terapéuticas eficaces se ha producido un aumento en la investigación de nuevos antimicrobianos, de nuevas tecnologías encaminadas al descubrimiento de nuevos antimicrobianos y de nuevas perspectivas terapéuticas basadas en el conocimiento más profundo de los mecanismos de resistencia, de las bacterias y de la patogenia de la enfermedad que permitirán la acción a tres niveles, microorganismo, huésped y proceso infeccioso.

La resistencia se produce cuando un microorganismo puede crecer o sobrevivir en presencia de una concentración de antibiótico que, en condiciones habituales, es suficiente para inhibirlo o matarlo.¹ El CDC define la resistencia a los antibióticos como los cambios genéticos que reducen o eliminan la capacidad de un antibiótico para destruirlo.¹¹ La resistencia es una realidad que afecta a pacientes hospitalizados, donde existen muchas bacterias resistentes endémicas y a pacientes de la comunidad, donde se verifica un progresivo y alarmante aumento. En general, se considera que los pacientes con mayor riesgo de padecer una enfermedad infecciosa producida por una bacteria multiresistente son inmunocomprometidos, recién nacidos prematuros y pacientes quirúrgicos.^{3,42}

La resistencia bacteriana aparece fundamentalmente por cuatro mecanismos: a) síntesis de diversas enzimas que hidrolizan o modifican los antibióticos (β -lactámicos, aminoglucósidos, macrólidos y cloranfenicol), b) alteraciones en la permeabilidad de la bacteria de forma que el antibiótico no penetra y no puede actuar sobre su lugar de acción (β -lactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, macrólidos, clindamicina, cloranfenicol, glicopéptidos, rifamicinas y tetraciclinas), c) expulsión activa (eflujo) que implica la salida del antimicrobiano de la célula tras haber penetrado y, por tanto impide la acumulación y acción sobre sus dianas (quinolonas, macrólidos y tetraciclinas) y d) modificaciones en el lugar de acción de los antibióticos (β -lactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, macrólidos, clindamicina, cloranfenicol, glicopéptidos, rifamicinas), (Figura 2).

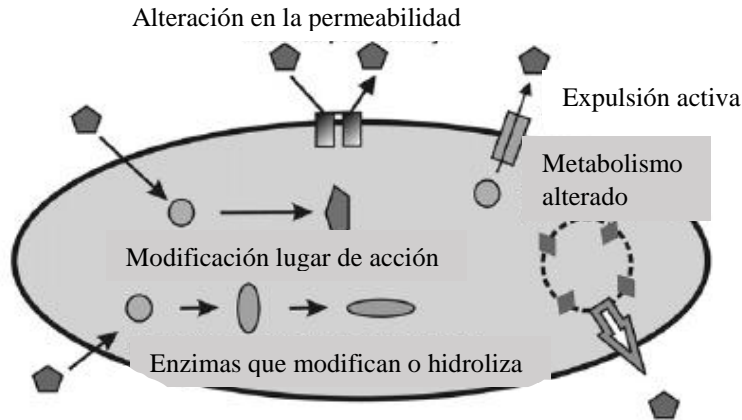


Figura 2: Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos (Modificado de Vranakis et al.²⁵)

De los patógenos señalados anteriormente como emergentes, los que tienen importancia por su resistencia son: *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus* spp., enterobacterias (*Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. fundamentalmente), *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

Justificación

Los patógenos emergentes y reemergentes son uno de los grandes desafíos para la salud pública global, tanto por su elevada morbimortalidad, como por sus dificultades en el diagnóstico, tratamiento e implementación de medidas preventivas y estrategias de control. Los cambios en la sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos dificultan enormemente el tratamiento de las infecciones emergentes.

La incidencia de infecciones por patógenos resistentes a antimicrobianos ha ido rápidamente en aumento. Esta incidencia es una de las mayores preocupaciones de los organismos sanitarios en nuestro país y en los demás países. La resistencia es un problema de importante magnitud en la actualidad y, si la tendencia se perpetúa, en los próximos años, debido a su fácil aparición y diseminación y su difícil tratamiento.

Por todo esto, es primordial el conocimiento de la epidemiología de la resistencia (en cada lugar y tiempo concretos) que conducirá a la instauración de pautas de tratamiento adecuadas a esa realidad. Por otra parte, no cabe duda que el estudio e investigación de la resistencia a antimicrobianos y sus mecanismos de producción, el establecimiento de

medidas de contención y prevención y la investigación en nuevos antimicrobianos se han convertido en una prioridad global.

Objetivo

El objetivo principal es hacer una revisión de artículos recientes, para conocer qué relación existe entre la resistencia a antimicrobianos y la emergencia/reemergencia de determinados patógenos.

Se busca evaluar los datos disponibles sobre la epidemiología de la resistencia. Además, se pretende revisar soluciones que se puedan adaptarse a realidad actual. El análisis de estos datos es fundamental no sólo para conocer la situación actual, sino fundamental para evaluar e implantar medidas de prevención y control adecuadas.

Material y Método

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de artículos en inglés, en la base de datos electrónica PubMed utilizando combinaciones de los términos: “emerging pathogen”, “emerging infectious disease”, “antibiotic resistance”, “emerging”, “resistant infection”, “antimicrobial agent”, “resistance”. Se eliminarán artículos no relacionados con humanos. Otro criterio de exclusión fue seleccionar artículos de los últimos 5 años, entre 2013 y 2018. Posteriormente se excluirán artículos relacionados con ecología y agricultura.

Una vez definidos los patógenos emergentes por resistencia a los antimicrobianos se introdujeron como términos de búsqueda: “*S.aureus* AND resistance”, “*Enterococcus* AND resistance”, “*E.coli* AND resistance”, “*Klebsiella* AND resistance”, “*Pseudomonas* AND resistance”, “*A. baumannii* AND resistance”, “*M. tuberculosis* AND resistance”.

También se ha revisado la literatura publicada a través de agencias de información sobre salud pública como World Health Organization (WHO), US Centers for Disease and Prevention (CDC), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Agencia Española De Medicamentos Y Productos Sanitarios (AEMPS).

Para gestionar la bibliografía se ha utilizado el gestor Mendeley.

Resultados

Se obtuvieron 8721 resultados para el término “emerging pathogen”; para el término “emerging infectious disease” se obtuvieron 15696 registros; para el término “antibiotic resistance” se obtuvieron 184352 resultados; para el término “emerging” se obtuvieron 194468 resultados; para el término “resistant infection” se obtuvieron 78235 resultados; para la combinación de términos “emerging AND resistant infection” se obtuvieron 3154 resultados; para la combinación de términos “antimicrobial agent AND resistance” se obtuvieron 197582 resultados, para la combinación de términos “*S.aureus* AND resistance” se obtuvieron 30892 resultados, para la combinación de términos “*Enterococcus* AND resistance” se obtuvieron 9818 resultados, para la combinación de términos “*E. coli* AND resistance” se obtuvieron 41987 resultados, para la combinación de términos “*Klebsiella* AND resistance” se obtuvieron 11434 resultados, para la combinación de términos “*Pseudomonas* AND resistance” se obtuvieron 20957 resultados, para la combinación de términos “*A. baumannii* AND resistance” se obtuvieron 5014 resultados, para la combinación de términos “*M. tuberculosis* AND resistance” se obtuvieron 13274 resultados.

Posteriormente se eliminaron artículos en concordancia con los criterios de exclusión previamente mencionados. De esta manera se eliminaron artículos no relacionados con humanos y sólo se incluyeron resultados entre los años 2013 y 2018. Por consiguiente se obtuvieron 2254 resultados para el término “emerging pathogen”; para el término “emerging infectious disease” se obtuvieron 4837 registros; para el término “antibiotic resistance” se obtuvieron 24013 resultados; para el término “emerging” se obtuvieron 46092 resultados; para el término “resistant infection” se obtuvieron 13444 resultados; para la combinación de términos “emerging AND resistant infection” se obtuvieron 824 resultados; para la combinación de términos “antimicrobial agent AND resistance” se obtuvieron 27536 resultados, para la combinación de términos “*S.aureus* AND resistance” se obtuvieron 3473 resultados, para la combinación de términos “*Enterococcus* AND resistance” se obtuvieron 1125 resultados, para la combinación de

términos “*E. coli* AND resistance” se obtuvieron 3587 resultados, para la combinación de términos “*Klebsiella* AND resistance” se obtuvieron 2273 resultados, para la combinación de términos “*Pseudomonas* AND resistance” se obtuvieron 2228 resultados, para la combinación de términos “*A. baumannii* AND resistance” se obtuvieron 1397 resultados, para la combinación de términos “*M. tuberculosis* AND resistance” se obtuvieron 2157 resultados. (Tabla 2)

Términos	Resultados	Resultados con criterios de exclusión
Emerging pathogen	8721	2254
Emerging infectious disease	15696	4837
Antibiotic resistance	184352	24013
Emerging	194468	46092
Resistant infection	78235	13444
Emerging AND resistant infection	3154	824
Antimicrobial agent AND resistance	197582	27536
<i>S.aureus</i> AND resistance	30892	3473
<i>Enterococcus</i> AND resistance	9818	1125
<i>E. coli</i> AND resistance	41987	3587
<i>Klebsiella</i> AND resistance	11434	2273
<i>Pseudomonas</i> AND resistance	20957	2228
<i>A. baumannii</i> AND resistance	5014	1397
<i>M. tuberculosis</i> AND resistance	13274	2157

Tabla 2: Resultados de la búsqueda en PubMed

De todos los resultados, se seleccionaron 72 archivos. Unos se seleccionaron por su reciente publicación y otros por su relevancia en el motor de búsqueda.

Desde la introducción de los antibióticos en la práctica clínica, en la década de los años 1940, éstos se han convertido en medicamentos indispensables para el tratamiento de la mayoría de los procesos infecciosos bacterianos.

Aunque son muchos los factores que favorecen la aparición y selección de la resistencia a los antibióticos, la utilización masiva y el uso inapropiado son determinantes. Una vez que ha aparecido, la diseminación depende fundamentalmente de factores dependientes del huésped y se ve favorecida por el incremento del comercio y de los viajes.

De acuerdo a datos de la European Centre for Disease Prevention and Control, en España el consumo de antimicrobianos es elevado y, en ocasiones, injustificado. Cifra la tasa de consumo de antibióticos/día en pacientes ingresados en hospital en un 46%, mientras que los demás países europeos tienen una media de 30% (Figura 3). Además, se constata un elevado consumo de antibióticos en la comunidad ya que representa aproximadamente el 90% del consumo de antibióticos. Por otra parte, la ECDC también considera que tanto en atención primaria como en la atención hospitalaria cerca de 50% del uso de antibióticos es inadecuado.

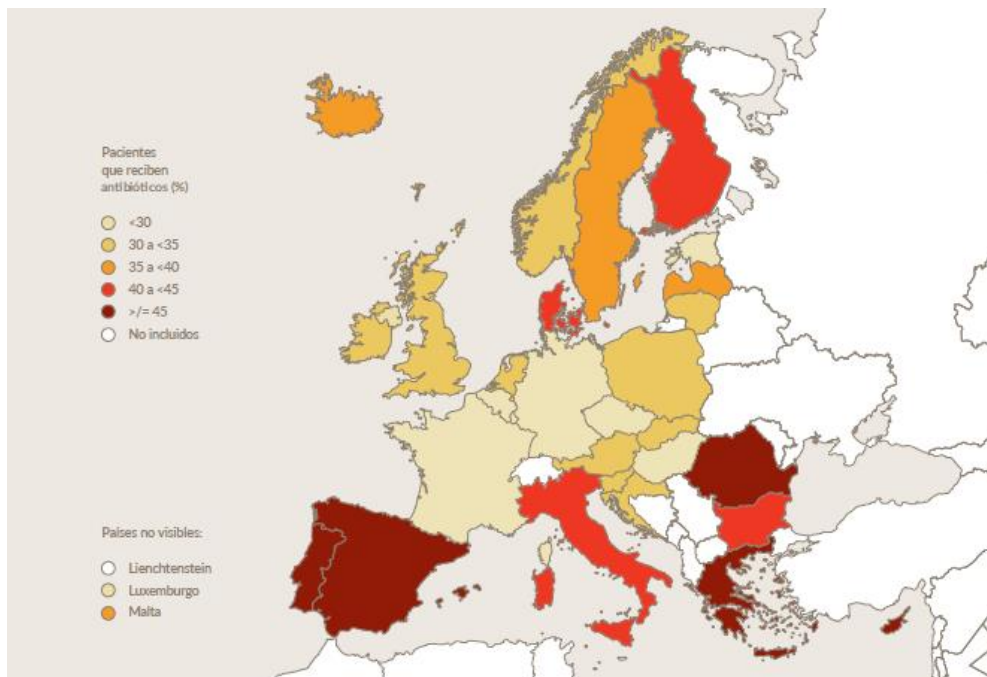


Figura 3: Prevalencia del uso de antibióticos en hospitales europeos

Tomado del Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2014

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó en 2014 un plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos, donde indica los datos relevantes sobre la resistencia en nuestro país. En España los primeros problemas de resistencia fueron ocasionados por bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) inicialmente a nivel hospitalario y a *Enterococcus* spp. En el momento actual la prevalencia de la resistencia en grampositivos se cifra en torno al 25-30%.

En la actualidad la amenaza más creciente es debida a bacterias gramnegativas, capaces de acumular resistencias a todos los antibióticos clásicos (pan-resistencia) o casi todos los antibióticos disponibles (resistencia extensa o XDR), especialmente las enterobacterias, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Estos patógenos multirresistentes han logrado adquirir una gran variedad de mecanismos de resistencia que le permiten evadir prácticamente la mayoría de opciones terapéuticas disponibles.

Un programa de vigilancia realizado en España para *E.coli* resistentes entre 2000 y 2012 concluyó que hubo un aumento en su prevalencia desde 0,5% hasta 13,6% en 2012.

En la actualidad, el problema más preocupante en este grupo de bacterias es la propagación de las cepas resistentes a carbapenem (Figura 4). Sus consecuencias son abrumadoras ya que la mortalidad de los pacientes infectados por estas bacterias es de entre el 40 y el 60%. En nuestro país la situación está empeorando rápidamente, y son cada vez más numerosos los brotes nosocomiales descritos. Según el Programa de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología español, los casos de *Enterobacterias* resistentes a carbapenem aumentaron de 15 en 2009 a 237 en 2012. Este aumento de casos se produjo principalmente por *K. pneumenniae* productora de la carbapenemasa OXA-48, (se registraron 6 en 2009 y 30 en 2012).

P. aeruginosa es un bacilo gramnegativo no fermentador, prototipo de bacteria oportunista con múltiples resistencias a los antimicrobianos. Según el plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se calcula que en 2008 más del 30% de las cepas eran multirresistentes en los hospitales españoles, y hasta el 10% de ellas eran de resistencia extensa o XDR.

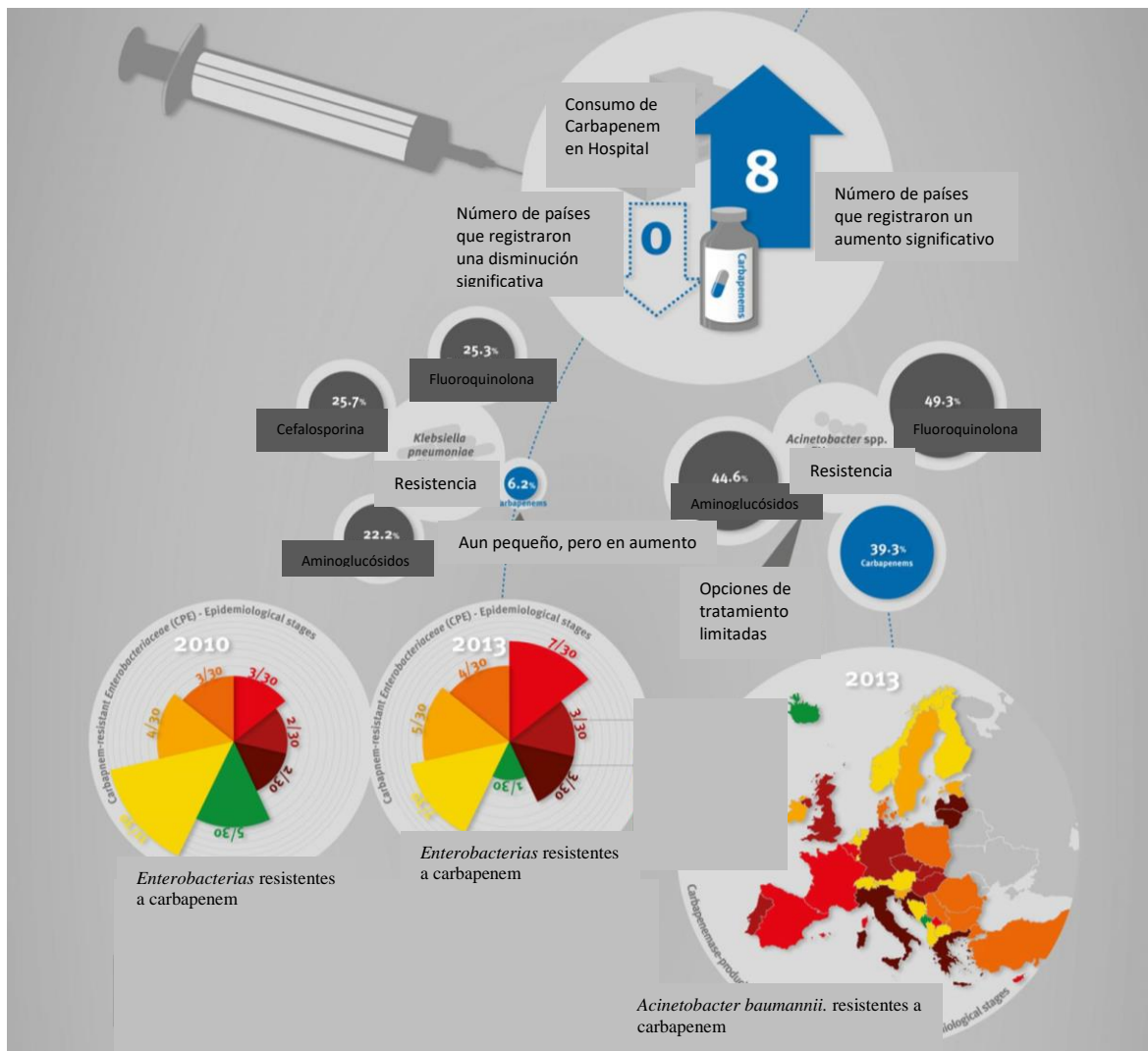


Figura 4: Resistencia a carbapenem registrada en 30 países europeos. Modificado de ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) 2013

AEMPS publicó, en el año 2000, el porcentaje de cepas de *A. baumannii* resistentes a carbapenem en los hospitales españoles y este porcentaje superaba el 40%. Como las demás tasas de resistencia, esta también siguió aumentando hasta alcanzar el 80% en 2010. En un estudio más reciente en España reveló que el 94% de las cepas de *A. baumannii* son MDR, el 86% XDR, y el 2% son pan-resistentes.

Estos resultados alertan sobre un problema complejo, que requiere múltiples medidas de intervención adaptadas al medio, no pudiendo ser las mismas para los diferentes entornos como los hospitales o la atención primaria. Además, requiere un planeamiento global y multidisciplinario que incluya a médicos, personal de enfermería, farmacéuticos, microbiólogos y profesionales de medicina preventiva.

Discusión

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (SARM)

Staphylococcus aureus es un patógeno oportunista responsable de enfermedades, que van desde infecciones de la piel y partes blandas, bacteriemia, endocarditis y neumonía, pero además producen un creciente número de infecciones relacionadas con la utilización de catéteres, prótesis articulares y vasculares y otros dispositivos. Este patógeno es responsable de infecciones nosocomiales y cada vez más de infecciones del medio comunitario.

El primer antibiótico utilizado en el tratamiento de las infecciones por *S. aureus* fue penicilina pero, ya en la década de los años 50 la mayoría de las cepas producían una penicilinas y la penicilina comenzó a ser ineficaz en el tratamiento de las infecciones por *S. aureus*.. Con la introducción de la meticilina en 1957 se solucionó el problema, pero las cosas se volvieron a complicar. En 1961, se detectó por primera vez la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina. A partir de ese momento se han descrito múltiples brotes epidémicos por *S. aureus* resistentes a meticilina en EEUU, Australia y Europa. En España, hasta la década de los 80 la resistencia a meticilina no había supuesto un problema. En 1986, en un estudio multicéntrico nacional sobre la prevalencia de SARM se detectó una prevalencia del 1,5%, describiéndose los primeros brotes en 1988. Poco después, aparecieron infecciones y brotes de características similares en varios hospitales. En el momento actual, la tasa de resistencia a meticilina es del 25-30%. A nivel mundial, los SARM han llegado a tener una prevalencia de hasta un 80% de los aislamientos en algunos hospitales.^{17,20,21,22,43,44}

En cuanto a otros antimicrobianos, es destacable, el aumento de la resistencia a macrólidos, lincosaminas, aminoglicósidos y quinolonas. Recientemente han surgido alternativas eficaces, como el linzolid y daptomicina. Sin embargo, *S.aureus* está demostrando su gran potencial evolutivo y ya se han notificado los primeros casos de resistencia.

En un intento de frenar la resistencia creciente de este patógeno se establecieron programas de vigilancia en muchos países y a nivel mundial. En Reino Unido se ha desarrollado^{1,18} desde 1990 hasta el presente y demuestra la trascendencia de las medidas

de control. En 1990 la resistencia presentaba valores en torno al 2%. Esta situación se agravó hasta 43% de resistencia registrada en 2001(Figura 5)

Esta situación cambió en 2008, tras la detección de una fuerte reducción de la resistencia en *Staphylococcus aureus* en hospital. Esta tendencia de reducción en Reino Unido ha continuado hasta el presente (Figura 6). Este programa de vigilancia ha permitido conocer que, aunque la tendencia de la resistencia es de crecimiento, también es posible reducirla. Los demás países pueden analizar este ejemplo aplicar medidas en sus países para alcanzar la misma reducción.

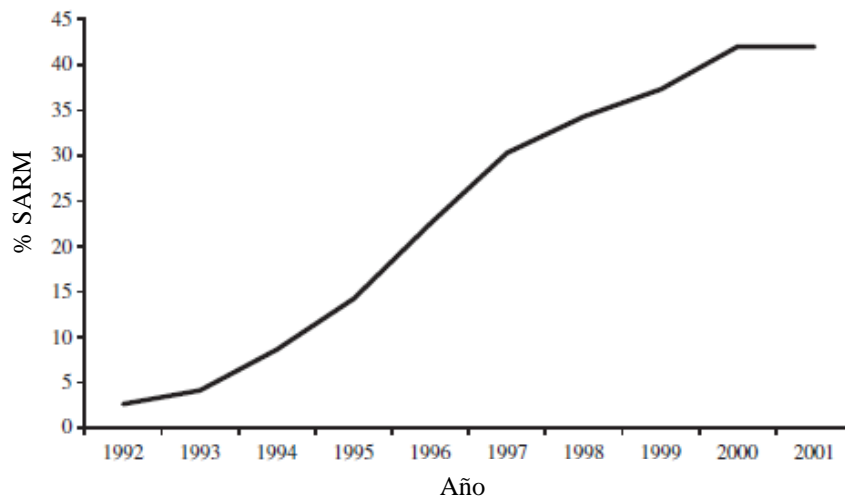


Figura 5: Porcentaje de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina(SARM) en Inglaterra entre 1992 y 2001. (Modificado de Johnson ¹⁸)

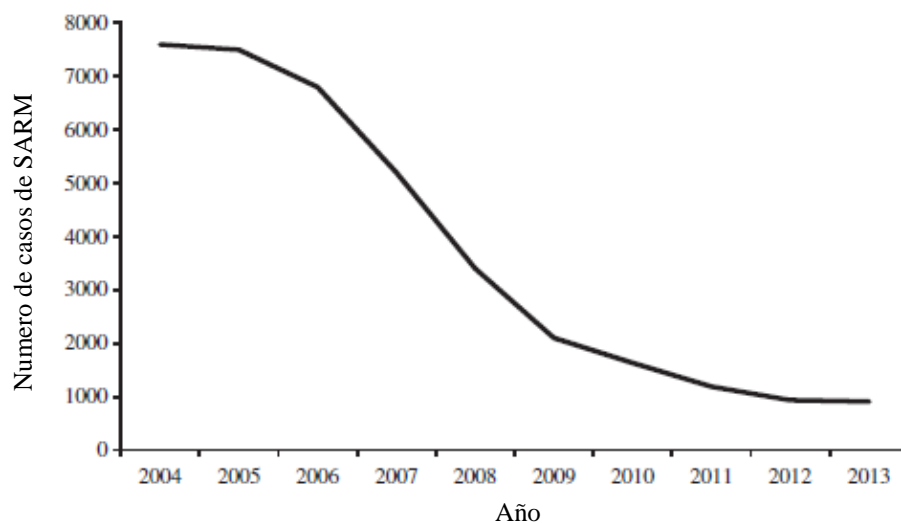


Figura 6: Numero de SARM en Inglaterra entre 2004 y 2013. (Modificado de Johnson ¹⁸)

Enterococos resistentes a la vancomicina

Los enterococos son cocos Gram-positivos anaerobios facultativos, comensales del tracto gastrointestinal y también pueden colonizar la orofaringe, vagina, y periné de individuos sanos. Son patógeno nosocomiales importante, al menos el 10% de las infecciones de origen hospitalario son producidas por ellos. *E.faecalis* es la especie más importante y causa entre el 80 y el 40 % de todas las infecciones y *E.faecium* alrededor entre el 5% a 15%.

Los enterococos pueden considerarse el paradigma del impacto del ambiente hospitalario sobre microorganismos previamente considerados comensales. En los últimos años se han demostrado como importantes patógenos nosocomiales responsables del 9-12% de las infecciones producidas en el hospital. Además, no sólo se ha producido un incremento de los cuadros habituales [bacteriemia, infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales, biliares y pélvicas] sino también de cuadros tradicionalmente debidos a otros microorganismos y en los que la participación de los enterococos era rara (infecciones respiratorias). Por otra parte, se ha constatado un incremento de la resistencia a los antimicrobianos utilizados habitualmente y se han descrito brotes y epidemias nosocomiales por microorganismos multirresistentes.

Los antibióticos glucopéptidos han sido utilizados durante muchos años sin que hayan surgido resistencias significativas; esta situación cambió en 1986, tras la detección de cepas resistentes a vancomicina. Recientemente se ha propuesto que la adquisición de genes de resistencia a antibióticos es transferible desde cepas de otros géneros, incluyendo bacterias gram-positivas y gramnegativas.

Además, se ha detectado que los *Enterococos* han desarrollado resistencia a diferentes antibióticos. Actualmente hay cepas resistentes a múltiples fármacos (MDR). Estos *Enterococos* múltiple resistentes no responden al tratamiento por ampicilina, linezolid, daqtomicina, rifampicina y vancomicina. *E.faecium* es la especie que presenta más comúnmente resistencia a múltiples fármacos. La tasa de resistencia a rifampicina en *E.faecium* alcanzó los 67.5% en Europa. *E.faecalis* muestra menor resistencia a múltiples fármaco.^{19,22,25,26}

Tuberculosis multirresistente (MDR) y extremadamente resistente (XDR);

M. tuberculosis es la bacteria responsable de la tuberculosis, una que convive con el ser humano desde la antigüedad. La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas con mayores tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad en el mundo. Hoy en día se estima que un tercio de la población mundial está infectada con la enfermedad, por lo que esta supone un problema de salud mundial de primer orden. La OMS estima que en 2013 hubo 9×10^6 de casos nuevos de tuberculosis a nivel mundial, una prevalencia de 11×10^6 de enfermos y que causó la muerte de 11×10^4 personas en el mundo. En España también hay registros elevados de tuberculosis (Tabla 3). Los antibióticos de primera línea contra la tuberculosis, que componen los principales esquemas de tratamiento, incluyen la isoniazida, la rifampina, el etambutol y la pirazinamida.

País	2012		2013		2014		2015		2016			
	Casos registrados	Razón	Casos registrados	Razón	Casos registrados	Razón	Casos registrados	Razón	Casos registrados	Razón	Edades/razón	Casos confirmados
Austria	646	7.7	653	7.7	586	6.9	583	6.8	634	7.3	7.5	489
Belgium	976	8.8	963	8.6	949	8.5	977	8.7	1047	9.3	9.6	801
Bulgaria	2280	31.1	1932	26.5	1872	25.8	1660	23.0	1603	22.4	21.6	764
Croatia	575	13.4	517	12.1	499	11.7	486	11.5	460	11.0	10.2	262
Cyprus	69	8.0	41	4.7	41	4.8	63	7.4	60	7.1	6.7	42
Czech Republic	597	5.7	497	4.7	511	4.9	517	4.9	516	4.9	4.8	392
Denmark	389	7.0	356	6.4	320	5.7	357	6.3	330	5.8	6.1	258
Estonia	289	21.8	290	22.0	248	18.8	217	16.5	192	14.6	14.1	156
Finland	274	5.1	273	5.0	263	4.8	272	5.0	236	4.3	4.3	186
France	5003	7.7	4947	7.5	4888	7.4	4741	7.1	4958	7.4	7.3	4197
Germany	4213	5.2	4340	5.4	4526	5.6	5852	7.2	5915	7.2	7.7	4164
Greece	558	5.0	540	4.9	519	4.7	482	4.4	443	4.1	3.9	246
Hungary	1223	12.3	1045	10.5	851	8.6	906	9.2	786	8.0	7.6	404
Iceland	11	3.4	11	3.4	9	2.8	7	2.1	6	1.8	2.0	5
Ireland	359	7.8	374	8.1	311	6.8	283	6.1	318	6.7	7.3	237
Italy	4252	7.2	3973	6.7	3916	6.4	3769	6.2	4032	6.6	6.3	3261
Latvia	993	48.6	904	44.7	761	38.0	721	36.3	660	33.5	32.5	559
Liechtenstein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lithuania	1781	59.3	1705	57.4	1607	54.6	1507	51.6	1442	49.9	48.6	1201
Luxembourg	45	8.6	38	7.1	24	4.4	30	5.3	29	5.0	5.2	26
Malta	42	10.1	50	11.9	46	10.8	32	7.5	50	11.5	12.1	42
Netherlands	956	5.7	845	5.0	814	4.8	862	5.1	889	5.2	5.5	583
Norway	374	7.5	392	7.8	324	6.3	313	6.1	299	5.7	6.0	231
Poland	7542	19.8	7250	19.0	6698	17.6	6430	16.9	6444	17.0	16.7	4619
Portugal	2606	24.7	2410	23.0	2278	21.8	2178	21.0	1836	17.8	17.0	1123
Romania	18190	90.5	16689	83.4	15879	79.6	15183	76.4	13617	68.9	67.5	9517
Slovakia	345	6.4	401	7.4	336	6.2	317	5.8	296	5.5	5.6	117
Slovenia	138	6.7	140	6.8	144	7.0	130	6.3	118	5.7	5.4	109
España	6070	13.0	5632	12.1	4914	10.6	4997	10.8	4877	10.5	10.3	3372
Sweden	623	6.6	639	6.7	659	6.8	815	8.4	726	7.4	7.8	597
United Kingdom	8711	13.7	7868	12.3	7049	11.0	6234	9.6	6175	9.4	9.9	3907
UE-Europa	70130	13.8	65715	12.9	61842	12.1	60921	11.9	58994	11.4	11.4	41867

Tabla 3: Distribución de casos de tuberculosis por país y año. Tomado del Informe epidemiológico anual de Tuberculosis: ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). 2016

Debido al desarrollo de resistencias, los tratamientos frente a la enfermedad son cada vez más escasos y con el consecuente aumento de la mortalidad. *M. tuberculosis* resistente a múltiples fármacos (MDR) es resistente a rifampicina y a isoniazida, siendo intratable con los antibióticos de primera línea y está globalizada. Las regiones donde existe más MDR-TB son Europa Oriental, Asia Central, y en especial África Subsahariana donde la elevada tuberculosis y su elevada mortalidad se debe a coinfección con VIH. European Centre for Disease Prevention and Control informó que la proporción de MDR-TB en Europa ha ido disminuyendo desde 2012, cuando era del 4,7%.

M. tuberculosis extremadamente resistente (XDR) es resistente a rifampicina y a isoniazida, también es resistente a fluoroquinolona y presenta resistencia a por lo menos uno de los antibióticos de segunda línea (amikacina, kanamicina y capreomicina), el cual es habitualmente imposible de tratar. XDR está presente en 92 países.^{1,3,10,27,28}

Gramnegativos pan-resistentes

Los gramnegativos son una gran amenaza porque afectan especialmente a pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos y reanimación, sometidos a cirugía y otros procedimientos invasivos (incluidas la ventilación mecánica, los cateterismos, la toma de accesos venosos centrales, infecciones de las vías periféricas, etc.). Las infecciones por *P. aeruginosa* o *A. baumannii* son eminentemente nosocomiales, mientras que las producidas por enterobacterias, aunque oportunistas, son frecuentes tanto en el hospital como en la comunidad.^{18,29,30}

P. aeruginosa es el bacilo gramnegativo nosocomiales más prevalentes del entorno hospitalario español, ocupando el segundo lugar en cuanto a frecuencia de aislamiento tras *Escherichia coli*. Asimismo, es también un patógeno oportunista que provoca infecciones pulmonares como las neumonías, infecciones de tejidos blandos, infecciones de las vías urinarias y bacteriemias.

A. baumannii actualmente destaca por ser uno de los patógenos oportunistas más relevantes responsable de infecciones nosocomiales, matizando por su exitosa habilidad para desarrollar resistencia frente a una gran variedad de antibióticos. *A. baumannii* provoca neumonía, meningitis, infección del trato urinario e infección en la piel y tejidos blandos, entre otras.

E. coli es un bacilo gramnegativo de la familia *Enterobacteriaceae*. Es flora normal del sistema digestivo, pudiéndose comportar como patógeno primario o bien oportunista

responsable de infecciones en vías respiratorias, neumonías, en enfermos con inmunosupresión, meningitis en recién nacidos, y sepsis.

Klebsiella spp. provoca infecciones de las vías urinarias o respiratorias (causando neumonía, infecciones vesicales o infecciones renales), provoca infecciones en catéter intravenoso, provoca infecciones en pacientes quemados, y provoca bacteriemia o septicemia. Asimismo, es un patógeno nosocomial.

Las bacterias gramnegativas presentan resistencia a beta lactámicos por diferentes enzimas: β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), metalo- β -lactamasas; cefalosporinas (AmpC) y oxacilinasas (OXA). Las BLEE confieren resistencia a los β -lactámicos y alguna a fluoroquinolonas como *E.coli* ST131 con dispersión internacional, pero son susceptibles a los inhibidores de β -lactamasas. Esta resistencia se encuentra en *E.coli.* y *Klebsiella* (Tabla 1). Dentro de este grupo hay una variante que es resistente a carbapenems y a tigeciclina, el KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase). Las metalo- β -lactamasas confieren resistencia a los mismos antibióticos que BLEE, a los carbapenems y a los inhibidores de las β -lactamasas. Algunos ejemplos son: IMP (imipenem en *Pseudomona*), NDM (New Delhi metalo- β -lactamasa en *Enterobacteriaceae*), VIM (metalo- β -lactamasa codificada en integron de Verona). Las AmpC son resistentes a penicilina, a cefalosporinas y a inhibidores de β -lactamasas, este tipo suele ser frecuente en *Pseudomona*, *Acinetobacter* y es típica en *Enterobacter*, pero no ocurre en *E.coli.* OXA son resistentes a penicilinas y a inhibidores de β -lactamasa, ocurre más en *Acinetobacter*. Además, hay un subtipo OXA-48 en *Klebsiella* resistente a carbapenem. En resumen, los resistentes a carbapenems son: NDM, KPC, OXA-48, IMP, VIM. Se *Klebsiella* presentar KPC y además una enzima como RmtG, tendrá resistencia a carbapenem y aminoglicósido siendo pan-resistente.^{18,29,30,31,32,33,34,35,36}

Antibiótico	Resistencia a Carbapenem				
	BLEE	AmpC	KPC	NDM	OXA-48
Ampicilina	R	R	R	R	R
Ampicilina-sulbactam	R	R	R	R	R
Amoxicilina-clavulánico	V	R	R	R	R
Piperacilina-tazobactam	V	R	R	R	R
Cefoxitina	S	R	V/R	R	V/R
Cefazolina	R	R	R	R	R
Ceftazidima	R	R	R	R	V

Cefepima	R	S	R	R	V
Aztreonam	R	R	R	V/R	V
Ertapenem	S	S	R	R	R
Imipenem	S	S	R	R	R
Ciprofloxacino	V/R	V/R	V/R	V/R	V/R
Amikacina	V	V	V	V	V
Gentamicina	V	V	V/S	V	V
Tobramicina	V	V	V/R	V/R	V
Trimethoprim-sulfamethoxazole	V/R	V/R	V/R	V/R	V/R
Colistina	V/S	V/S	V/S	V/S	V/S
Ceftazidima-avibactam	S	S	S	R	V/S
Aztreonam -avibactam	S	S	S	S	V/S

Tabla 4: Resistencia(R), Susceptibilidad(S) y Variable(V) en los distintos antibióticos Modificado de Vasoo et al.³¹

KPC es endémico en partes de los Estados Unidos, algunos países de América Latina y el Mediterráneo; el NDM es endémico en el subcontinente indio, península balcánica, África del Norte, y Arabia.^{31,38,41}(Figura 8)

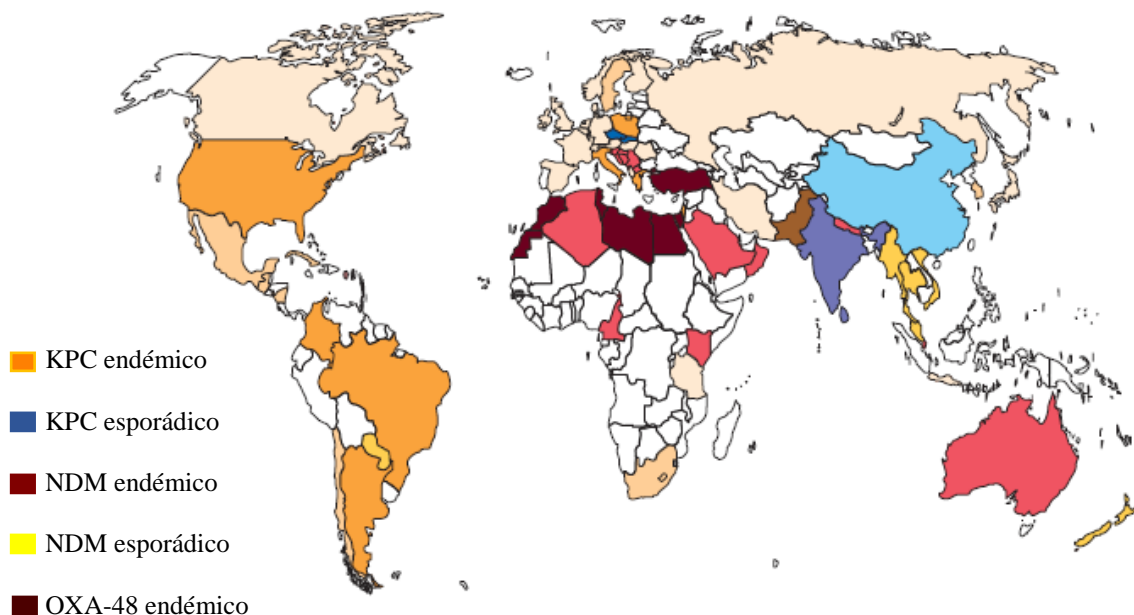


Figura 8: Distribución mundial de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), NDM (New Delhi metalo-β-lactamasa en *Enterobacteriaceae*) y OXA-48 (oxacilinasas). (Modificado de Vasoo et al.³¹)

Soluciones

Un plan estratégico y de acción para reducir los efectos de la resistencia a antibióticos y su propagación pasa por aplicar medida en hospital, en pacientes ambulatorios y en la comunidad. La resistencia es un problema complejo y multifactorial. Debido a esta complejidad la instauración de líneas estratégicas y de un programa, debe ser nacional y supranacional con un esfuerzo conjunto por toda la sociedad y multidisciplinario. Este es un problema de ámbito público de primera magnitud que requiere un abordaje político en especial por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, sanitario en especial personal de enfermería, farmacéutico y médicos, de la población. ^{AEMPS}

Para alcanzar las metas de un programa de lucha contra la expansión de resistencia a antibióticos es imprescindible desarrollar una líneas y estrategias de acción con objetivo concreto y factible. Además, debe delimitar áreas prioritarias para un rápido control. Este plan debe abordar diversas áreas como la vigilancia del consumo de antibióticos, la vigilancia de las resistencias, el control de las bacterias resistentes y sus infecciones, la identificación e implementación de medidas y tratamientos alternativas al clásico, la comunicación y sensibilización de la población.^{6,2,6,9,12,18,40}

Las medidas de acción más concretas pasan por promover el diagnóstico microbiológico en especial las pruebas rápidas de diagnóstico como los métodos de secuenciación, PCR, y promover la realización de antibiogramas. La elaboración de directrices de tratamiento que cumplan con el uso racional de antibióticos y que los profesionales puedan seguir. Prevenir y controlar las infecciones relacionadas con la atención sanitaria. Desarrollar un plan estratégico de comunicación, formación y educación en la sociedad, y en especial los pacientes y sus familiares, para que estos comprendan que el uso incorrecto de antibióticos puede comprometer su eficacia. Los profesionales de sanidad deben hacer un uso racional de medicamentos. Las universidades y sociedades científicas deben implementar programas de formación de los profesionales sanitarios. Los investigadores y empresas farmacéuticas deben esforzarse en desarrollar nuevos antibióticos o alternativas a estos, y en entender mejor los mecanismos de resistencia. Se debe reducir el uso profiláctico de antibióticos a casos con necesidades definidas, se debe limitar el uso de antibióticos de última línea a pacientes con pruebas de sensibilización donde no sean eficaces otros antibióticos más clásicos. Se debe fomentar medidas de higiene, y se debe aplicar guías y recomendaciones de prevención de infecciones como el aislamiento

de pacientes infectados con bacterias resistentes, tanto a nivel hospitalario como en atención primaria.

Conclusión

La elaboración de varios programas de vigilancia y la fuerte comunicación entre países dio consciencia a una fuerte amenaza y contribuyó para la adopción de medidas de prevención y del desarrollo de métodos de detección. Las cepas resistentes están presentes tanto en hospitales como en comunidades y han creado la necesidad de buscar nuevas dianas terapéuticas, nuevos antibióticos y tratamientos alternativos.

Los cambios producidos en la epidemiología clínica de los patógenos resistentes durante estos últimos años hacen necesaria la vigilancia continua de resistencias, la educación del profesional sanitario y la aplicación de políticas y directrices basadas en pruebas científicas, medidas restrictivas y consultas con especialistas microbiólogos y farmacéuticos, la promoción de campañas para la concienciación de la población sobre la importancia de la resistencia. Estas estrategias combinadas pueden dar lugar a mejores prácticas de prescripción de antibióticos y a la disminución de las resistencias a modo de evitar la era pre-antibiótica. Pero este problema es muy dinámico y requiere una constante adaptación de las directrices y vigilia de nuevas formas de resistencia.

Bibliografía

1. Sabtu N, Enoch DA, Brown NM. Antibiotic resistance: what, why, where, when and how? *Br Med Bull*. 2015;116:105–13.
2. Lee C-R, Cho IH, Jeong BC, Lee SH. Strategies to minimize antibiotic resistance. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(9):4274–305.
3. Gulland A. Antimicrobial resistance is now widespread, warns WHO. Vol. 348, *BMJ* (Clinical research ed.). 2014. p. g3062.
4. Oh SJ, Choi YK, Shin OS. Systems Biology-Based Platforms to Accelerate Research of Emerging Infectious Diseases. *Yonsei Med J*. 2018;59(2):176-86.
5. Morens DM, Fauci AS. Emerging infectious diseases: threats to human health and global stability. *PLoS Pathog*. 2013;9(7): e1003467.
6. Christaki E. New technologies in predicting, preventing and controlling emerging infectious diseases. *Virulence*. 2015;6(6):558-65.
7. Mathias C. A Learner-led, Discussion-based Elective on Emerging Infectious Disease. *Am J Pharm Educ*. 2015;79(6):81.
8. Halloran ME, Longini IMJ. Emerging, evolving, and established infectious diseases and interventions. *Science*. 2014;345(6202):1292-4.
9. Cabezas-Sanchez C. [Emerging and re-emerging infectious diseases and their determinants]. Vol. 32, *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*. 2015. p. 7-8.
10. Zumla A, Memish ZA, Maeurer M, Bates M, Mwaba P, Al-Tawfiq JA, et al. Emerging novel and antimicrobial-resistant respiratory tract infections: new drug development and therapeutic options. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(11):1136-49.
11. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol*. 2014;11:33-9.
12. Smith RA, M'ikanatha NM, Read AF. Antibiotic resistance: a primer and call to action. *Health Commun*. 2015;30(3):309-14.
13. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014;14:13.
14. Martinez JL, Baquero F. Emergence and spread of antibiotic resistance: setting a parameter space. *Ups J Med Sci*. 2014;119(2):68-77.

15. Hu Y, Yang X, Lu N, Zhu B. The abundance of antibiotic resistance genes in human guts has correlation to the consumption of antibiotics in animal. *Gut Microbes*. 2014;5(2):245-9.
16. Sundqvist M. Reversibility of antibiotic resistance. *Ups J Med Sci*. 2014;119(2):142-8.
17. Fridkin SK, Cleveland AA, See I, Lynfield R. Emerging Infections Program as Surveillance for Antimicrobial Drug Resistance. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(9):1578-81.
18. Johnson AP. Surveillance of antibiotic resistance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1670):20140080.
19. Tzialla C, Borghesi A, Pozzi M, Stronati M. Neonatal infections due to multi-resistant strains: Epidemiology, current treatment, emerging therapeutic approaches and prevention. *Clin Chim Acta*. 2015;451(Pt A):71-7.
20. Jackson KA, Bohm MK, Brooks JT, Asher A, Nadle J, Bamberg WM, et al. Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections Among Persons Who Inject Drugs - Six Sites, 2005-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(22):625-8.
21. Gupta AK, Lyons DCA, Rosen T. New and emerging concepts in managing and preventing community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Dermatol*. 2015;54(11):1226-32.
22. Munita JM, Bayer AS, Arias CA. Evolving resistance among Gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis*. 2015;61 Suppl 2:S48-57.
23. Davis AM, Chabolla BJ, Newcomb LL. Emerging antiviral resistant strains of influenza A and the potential therapeutic targets within the viral ribonucleoprotein (vRNP) complex. *Virology*. 2014;11:167.
24. Clancy CJ, Kalil AC, Fowler VG, Ghedin E, Kolls JK, Nguyen MH. Emerging and resistant infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 4:S193-200.
25. Vranakis I, Goniou I, Psaroulaki A, Sandalakis V, Tselentis Y, Gevaert K, et al. Proteome studies of bacterial antibiotic resistance mechanisms. *J Proteomics*. 2014;97:88-99.
26. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(10):1221-36.
27. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(9):a017863.

28. Marks SM, Flood J, Seaworth B, Hirsch-Moverman Y, Armstrong L, Mase S, et al. Treatment practices, outcomes, and costs of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, United States, 2005-2007. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(5):812-21.
29. Li X-Z, Plesiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):337-418.
30. Mancini S, Poirel L, Corthesy M, Greub G, Nordmann P. *Klebsiella pneumoniae* co-producing KPC and RmtG, finally targeting Switzerland. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;90(2):151-2.
31. Vasoo S, Barreto JN, Tosh PK. Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: an update for the practicing clinician. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(3):395-403.
32. Dewar S, Reed LC, Koerner RJ. Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(2):303-8.
33. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(10):1351-70.
34. Woodworth KR, Walters MS, Weiner LM, Edwards J, Brown AC, Huang JY, et al. Vital Signs: Containment of Novel Multidrug-Resistant Organisms and Resistance Mechanisms - United States, 2006-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(13):396-401.
35. Taylor PK, Yeung ATY, Hancock REW. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: towards the development of novel anti-biofilm therapies. *J Biotechnol.* 2014;191:121-30.
36. Zhou Y, Zhu X, Hou H, Lu Y, Yu J, Mao L, et al. Characteristics of diarrheagenic *Escherichia coli* among children under 5 years of age with acute diarrhea: a hospital based study. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):63.
37. Lee H-S, Loh Y-X, Lee J-J, Liu C-S, Chu C. Antimicrobial consumption and resistance in five Gram-negative bacterial species in a hospital from 2003 to 2011. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(6):647-54.
38. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infect Dis.* 2015;15:313.

39. Perez Heras I, Sanchez-Gomez JC, Beneyto-Martin P, Ruano-de-Pablo L, Losada-Pinedo B. Community-onset extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in urinary tract infections in children from 2015 to 2016: Prevalence, risk factors, and resistances. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(50):e8571.
40. Chandy SJ. Antimicrobial resistance and inappropriate use of antimicrobials: Can we rise to the challenge? Vol. 47, *Indian journal of pharmacology*. India; 2015. p. 347-8.
41. Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Biochem*. 2015;84:577-601.
42. Campos-Pena E, Martin-Nunez E, Pulido-Reyes G, Martin-Padron J, Caro-Carrillo E, Donate-Correa J, et al. Multiplex PCR assay for identification of six different *Staphylococcus* spp. and simultaneous detection of methicillin and mupirocin resistance. *J Clin Microbiol*. 2014;52(7):2698-701.
43. Kazmierczak Z, Gorski A, Dabrowska K. Facing antibiotic resistance: *Staphylococcus aureus* phages as a medical tool. *Viruses*. 2014;6(7):2551-70.
44. Momtaz H, Hafezi L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Iranian hospitals: virulence factors and antibiotic resistance properties. *Bosn J basic Med Sci*. 2014;14(4):219-26.