



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**ANTIBIOTICOS Y OTROS AGENTES
ANTIMICROBIANOS. NUEVOS RETOS EN LA
LUCHA CONTRA LAS ENFERMEDADES
INFECCIOSAS**

**ANTIBIOTICS AND OTHER ANTIMICROBIAL AGENTS.
NEW CHALLENGES IN THE STRUGGLE AGAINST
INFECTIOUS DISEASES**

Autora: Dña. Lucía Burón Pérez

Director/es: Dr. Ignacio Arechaga Iturregui

Santander, Junio 2018

"Los fracasos son también útiles, porque, bien analizados, pueden conducir al éxito".

Sir Alexander Fleming

"Lo primero que tiene que ser un médico es buena persona"
Anónimo

INDICE

1.	Resumen.....	4
2.	Objetivos	6
3.	Metodología.....	6
4.	Introducción.....	7
5.	Causas de la farmacorresistencia.....	11
	5.1. Factores que aceleran la aparición de resistencias.....	11
	5.2. Factores que aceleran la propagación de resistencias	13
5.	Problemas éticos: ¿El beneficio del paciente presente o de los pacientes futuros?	15
6.	Propuestas para minimizar las resistencias microbianas.....	16
7.	Respuesta de la OMS	18
	7.1. Objetivos del Plan de Acción Mundial.....	18
	7.2. Clasificación de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos	19
	7.3. Iniciativas propuestas por la OMS.....	22
8.	El desafío de las compañías farmacéuticas.....	23
9.	Propuestas de mejora	25
10.	Respuestas prometedoras	27
	10.1. Desarrollo de nuevos agentes y nuevas clases	27
	10.2. Vacunas.....	30
	10.3. Avances en las técnicas diagnósticas	31
	10.4. Alternativas terapéuticas a los antibióticos.....	32
11.	Conclusiones.....	35
12.	Agradecimientos	37
13.	Bibliografía	38

1. Resumen

La práctica de la Medicina experimentó una revolución sin precedentes con la introducción de los antibióticos y otros agentes antimicrobianos. Sin embargo, actualmente nos enfrentamos a una amenaza creciente: la resistencia bacteriana a los antibióticos.

El uso irresponsable de los antibióticos ha generado fuertes impactos en términos de morbilidad, mortalidad y costes. Sin una acción inmediata a escala mundial, el mundo se dirige hacia una era en la que las infecciones comunes podrían volver a matar. Una vez adquiridas, las resistencias son complicadas de controlar, por lo que debemos centrarnos en la mejora de las estrategias para su prevención y control.

Se ha estudiado que, de no poner remedio, para el año 2050 las muertes por enfermedades infecciosas superarán a las defunciones sufridas por cualquier otra patología. Incentivar a las compañías farmacéuticas para desarrollar nuevos antibióticos supone uno de los grandes retos.

Respuestas prometedoras podrían ser: el desarrollo de vacunas, la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, los avances en las técnicas diagnósticas, y la búsqueda de alternativas terapéuticas, entre las que destacaríamos la terapia con bacteriófagos, las bacteriocinas, la utilización de medicamentos no antibióticos con actividades antibacterianas, la inhibición del quorum sensing o las eco-evo drugs.

Palabras clave

Resistencia a los antibióticos, consumo de antibióticos, nuevos antibióticos, vigilancia de las resistencias, alternativas a los antibióticos.

Abstract

Medical practice experienced an unprecedented revolution thanks to the introduction of antibiotics and other antimicrobial agents. Nonetheless, we currently face a growing menace: bacterial resistance to antibiotics.

The irresponsible use of antibiotics has had a powerful impact in terms of morbidity, mortality and costs. Without an immediate action at a global scale, the world heads towards an era in which common infections could become deadly again. Once acquired, resistances are difficult to control. Therefore, we must focus on the improvement of prevention and control strategies.

It has been studied that, if no solution is found, deaths from infectious diseases will outnumber deaths due to any other pathology by 2050. Incentivizing pharmaceutical companies to develop new antibiotics constitutes one of the biggest challenges.

Some promising solutions could be: the development of new vaccines, the pursuit of new therapeutic targets, the advancement in diagnostic techniques, and the search for therapeutic alternatives, including bacteriophage therapy, bacteriocins, the use of non-antibiotic drugs with antibacterial activities, the inhibition of quorum sensing, or eco-evo drugs.

Key words

Antibiotic resistance, antibiotic consumption, new antibiotics, resistance surveillance, alternatives to antibiotics.

2. Objetivos

El presente Trabajo de Fin de Grado tiene como objeto la investigación sobre el problema a nivel mundial que suponen las resistencias a los antimicrobianos y la reacción de las organizaciones internacionales y las compañías farmacéuticas ante este reto de salud pública.

Comienzo analizando por qué la resistencia a los antimicrobianos es motivo de preocupación mundial. Posteriormente, continúo con la investigación sobre los factores que aceleran la aparición y la propagación de resistencias. Antes de entrar en el análisis de las posibles respuestas, abordo los problemas éticos que plantea esta situación, para centrarme posteriormente en las propuestas y medidas para reducir las resistencias haciendo hincapié en la medidas tomadas por las organizaciones internacionales y las compañías farmacéuticas. Para finalizar, expondré un repaso de las respuestas prometedoras en cuanto a investigación de nuevos antibióticos, nuevos métodos de diagnóstico, desarrollo de vacunas y la búsqueda de alternativas terapéuticas.

3. Metodología

Para la realización del presente trabajo, he realizado una revisión bibliográfica utilizando diferentes bases de datos como: Elsevier, Medline, Science Direct o PubMed. Además, he utilizado páginas web como:

- ECDC (European Centre for Disease, Prevention and Control): <http://www.ecdc.europa.eu/>
- OMS (Organización Mundial de la Salud): <http://www.who.int/es/>

4. Introducción

La farmacorresistencia se ha convertido en una de las preocupaciones más importantes de salud pública a nivel mundial. Desde el descubrimiento de la penicilina en 1928 por el científico británico Alexander Fleming hasta la introducción del último de los grandes grupos de antibióticos, la capacidad de la humanidad para combatir las bacterias patógenas supuso un aumento sin precedentes de la esperanza de vida. Pero, en los últimos años, el uso de manera excesiva e irresponsable de los antimicrobianos ha incrementado el número y los tipos de microorganismos resistentes.

La globalización también ha afectado al modo de diseminación de las bacterias resistentes. Con el desarrollo del comercio, la emigración y los viajes internacionales, las cepas resistentes pueden propagarse rápidamente a cualquier parte del mundo. Esto lleva a que muchas de las enfermedades infecciosas que hasta ahora podían ser tratadas, podrían volverse incontrolables y extenderse rápidamente (1). Está aumentando la asociación de diferentes mecanismos de resistencia para la misma familia de antibióticos en una sola cepa (2). Esto hace que el perfil fenotípico sea complicado de interpretar y el tratamiento muy complejo de abordar. Como ejemplo, se ha descrito una cepa de *E. coli* causante de sepsis urinaria de mala evolución que producía dos carbapenemasas (VIM-1 y KPC-3), una beta-lactamasa AmpC plasmídica (CMY-2) y una beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE), SHV-12 (3).

Si al poco de introducirse la penicilina en la práctica clínica la gran mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* eran sensibles, actualmente lo son menos del 5-10%. De hecho, si el *Penicillium* que permitió a Fleming descubrir la penicilina hubiese contaminado muchos de los cultivos actuales de *S. aureus*, es bastante probable que no la hubiese descubierto (4). Las mayores amenazas las constituyen las superbacterias resistentes a antibióticos de último recurso, como los carbapenémicos o la colistina.

Se estima que alrededor de 2 millones de personas están infectadas en EE. UU. con bacterias resistentes a múltiples fármacos. Y de estas, 23.000 mueren cada año. En Europa, el número de muertes causadas por bacterias resistentes es de aproximadamente 25.000 cada año. Pero, la situación en Asia y otros países en desarrollo es más crítica (5). En España, se producen unas 2.500 muertes anuales por bacterias resistentes, y el sobrecoste ocasionado es de unos 150 millones de euros.

Para ejemplificar la gravedad del problema al que nos enfrentamos, cabe destacar el caso de una mujer fallecida en Reno (Nevada) en septiembre del 2016, a consecuencia de la infección provocada por *Klebsiella pneumoniae*, enterobacteria productora de carbapenemasas que era resistente a todos los antimicrobianos disponibles. La paciente tenía antecedentes de hospitalización reciente fuera de los Estados Unidos, en la India. Se confirmó la presencia de la carbapenemasa NDM-1. La prueba de susceptibilidad antimicrobiana indicó que era resistente a 26 antibióticos, incluidos todos los aminoglucósidos y polimixinas analizados, y resistente de forma intermedia a la tigeciclina (derivado de la tetraciclina) (6).

En cuestión de semanas, se detectaron varios casos de *Neisseria gonorrhoeae* con resistencia de alto nivel a la azitromicina y la ceftriaxona. En un momento con alternativas limitadas a la terapia dual actual, la falta de una vacuna y la capacidad de vigilancia insuficiente en algunas regiones, alarma la creciente amenaza de resistencia a los medicamentos, lo que podría conducir a una gonorrea no tratable (7).

En cuanto a *Mycobacterium tuberculosis*, cabe decir que es la bacteria responsable de la novena parte de las muertes a nivel mundial y la primera por enfermedades infecciosas, por encima del VIH/SIDA. En 2016 la cifra estimada de muertes por esta bacteria fue de 1,3 millones (frente a los 1,7 millones de 2000) en personas VIH-negativas, y de 374.000 en personas VIH-positivas. La TB farmacorresistente sigue siendo una amenaza. En 2016 hubo 600.000 nuevos casos resistentes a la rifampicina (TB-RR), el fármaco de primera línea más eficaz. Aproximadamente la mitad de estos casos se produjeron en la India, China y la Federación de Rusia (8).

Igual de alarmante resulta la resistencia a carbapenemos de *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *Enterobacteriaceae*, ya que casi siempre se asocia con resistencia a otras clases de antibióticos porque los genes que codifican carbapenemasas se localizan en elementos genéticos móviles que generalmente llevan genes responsables de la resistencia a otros antibióticos (9).

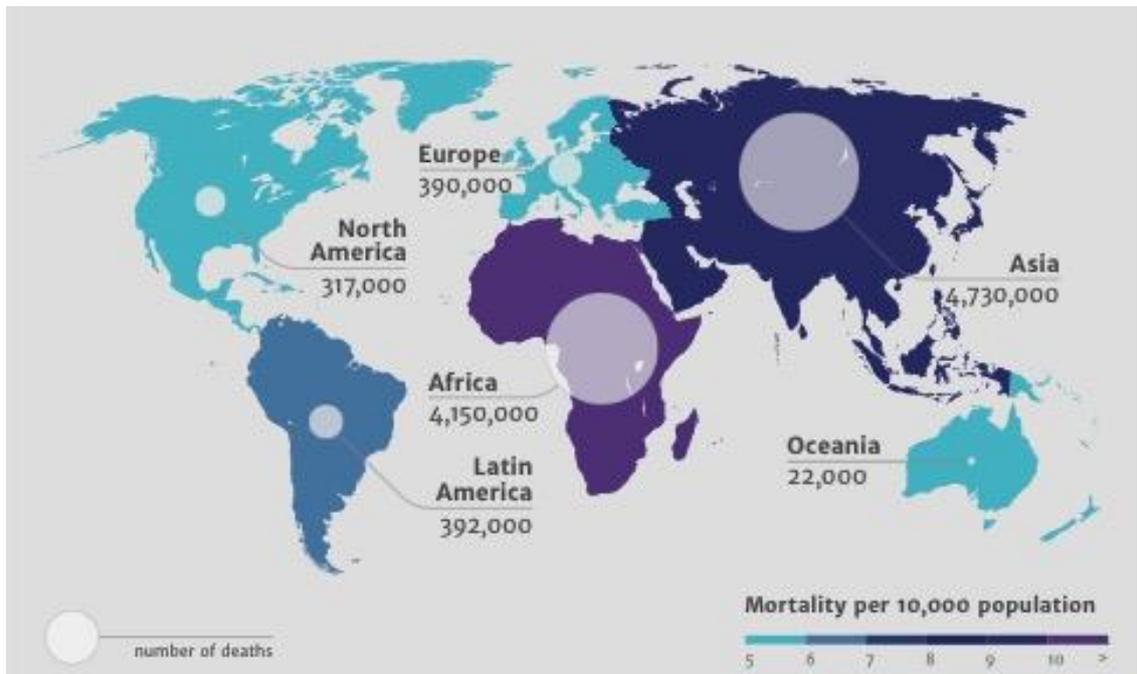


Figura 1: Muertes anuales atribuibles a AMR en 2015. (Jim O'Neill, 2014) (5).

Teniendo en cuenta la creciente tasa de resistencia a los antibióticos en diversos patógenos, se estima que para 2050, 10 millones de personas morirán cada año debido a la resistencia a los antimicrobianos, a menos que se genere una respuesta global al problema. Esto fue estimado en 2014 en la revisión de Lord Jim O'Neill y su equipo, titulada "Resistencia a los antimicrobianos: hacer frente a una crisis para la salud y la riqueza de las naciones". Así, la resistencia a antibióticos se posicionaría como el problema sanitario con mayores costes, por lo que además de tratarse de un problema sanitario, también puede llegar a ser el causante de una crisis económica. Sin embargo, en la citada revisión, no se informa claramente sobre los intervalos de confianza o los resultados de los análisis de sensibilidad. Por tanto, estas estimaciones deberían interpretarse con precaución (10).

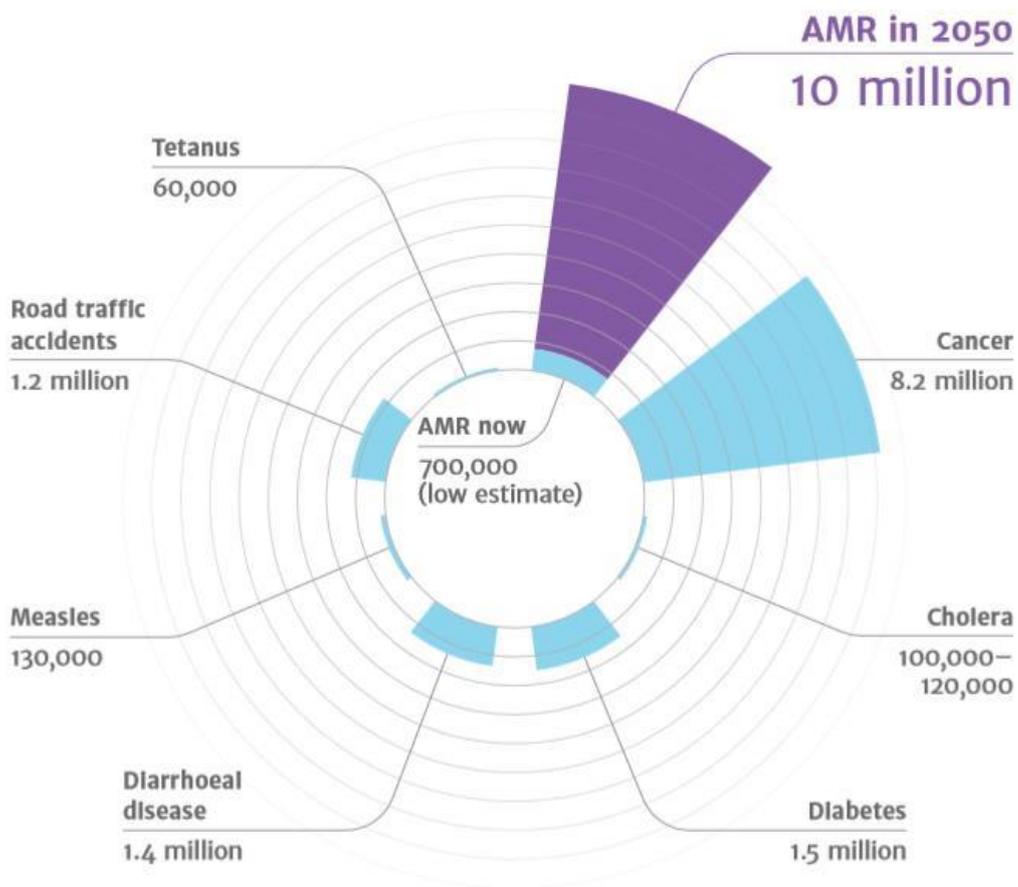


Figura 2: Muertes atribuibles a bacterias resistentes cada año. (Jim O'Neil, 2017)

(11).

El descubrimiento de los antimicrobianos marcó un antes y un después en la historia, contribuyendo de forma muy significativa al aumento de la esperanza de vida en el último tercio del siglo XX. Entre 1945 y 1972, la esperanza de vida humana promedio aumentó 8 años, gracias a la utilización de los antibióticos (12).

No solo nos han permitido salvar vidas de pacientes con infecciones graves, sino que han desempeñado un papel fundamental en avances importantes en medicina y cirugía. Los trasplantes, los avances en la medicina neonatal, las intervenciones quirúrgicas complicadas y los avances en quimioterapia no habrían sido posibles sin la presencia de antibióticos. Por tanto, la falta de eficacia de los antimicrobianos en el tratamiento y prevención de las infecciones los convertiría en procedimientos de alto riesgo (13). Los pacientes infectados por bacterias resistentes, tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones y hasta tres veces más probabilidades de morir a causa de la infección. Este riesgo aumenta de forma considerable en los pacientes vulnerables, como son los diabéticos, los ancianos o pacientes inmunodeprimidos (14).

Por todo ello, podemos afirmar que la farmacorresistencia podría tener graves consecuencias sociales, económicas y de salud pública. Aumenta el coste de la atención sanitaria ya que provoca un mayor consumo de recursos, debido a que alarga la duración de las hospitalizaciones, aumenta el número de pruebas e intervenciones practicadas y la necesidad de usar fármacos más caros para el tratamiento de las infecciones (15). El Banco Mundial ha advertido que la resistencia a los antimicrobianos podría ser tan dañina para la economía mundial como la crisis financiera de 2008 (16).

5. Causas de la farmacorresistencia

Lo primero que debemos preguntarnos es: ¿cuál es el significado de la farmacorresistencia? Es la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhiben o matan a otras de la misma especie. Esta resistencia bacteriana conlleva a una situación de falta de eficacia de los antimicrobianos en el tratamiento de las infecciones. Las resistencias surgen cuando las bacterias presentan determinados cambios adaptativos, normalmente asociados a modificaciones genéticas. Sin embargo, el abuso y uso inadecuado de los antimicrobianos ejerce una presión selectiva negativa que favorece y acelera el proceso. Dado que muchos antibióticos pertenecen a la misma clase de medicamentos, la resistencia a un agente antibiótico específico puede llevar a la resistencia de una clase relacionada completa (17).

5.1. Factores que aceleran la aparición de resistencias

La aparición de farmacorresistencias se ha visto impulsada por múltiples factores.

La causa más importante es el **uso excesivo, insuficiente o inapropiado de los antimicrobianos**. Aquí se incluye tanto el uso indiscriminado en procesos infecciosos virales, el abandono del tratamiento por algunos pacientes sin haber concluido lo prescrito, así como el abuso de antibióticos profilácticos. La presión selectiva ejercida por el uso masivo de antibióticos, ha favorecido la diversificación genética de los genes de resistencia (18).

El Departamento de Salud de EE. UU. estima que la mitad de todos los antibióticos que se usan en todo el mundo son innecesarios o prescritos de manera incorrecta (12). Se realizaron varios estudios para evaluar si existe automedicación y abuso de antibióticos en la población general. Se encontró que la edad, el sexo y los niveles educativos y de ingresos fueron los principales determinantes. Las penicilinas fueron los antibióticos más usados. En cuanto a la forma de obtención de los antibióticos, la mayoría fue a través de medicamentos almacenados sobrantes, farmacias en las que los obtuvieron sin receta y familiares con experiencias previas exitosas. Además, la mayor parte de los casos fueron para problemas del tracto respiratorio superior (19).

En 2016, el consumo medio ponderado de población de la UE / EEE para uso sistémico en la comunidad fue de 21,9 DDD por 1 000 habitantes por día, que, aunque inferior a los años anteriores, no mostró ninguna tendencia estadísticamente significativa durante 2012-2016. Finlandia, Luxemburgo, Noruega y Suecia mostraron una tendencia decreciente durante el período, mientras que Grecia y España mostraron una tendencia creciente (20).

Según datos proporcionados por el ECDC revelan que España es uno de los países de la Unión Europea donde más antibióticos de amplio espectro se consumen.

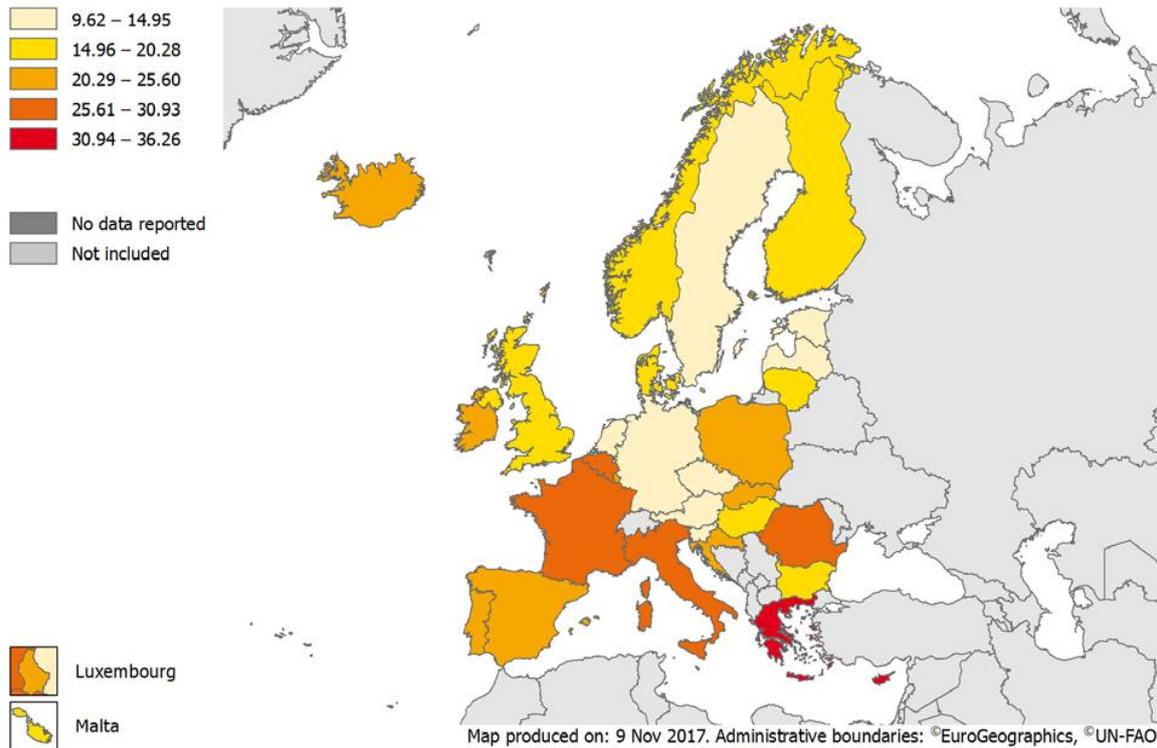


Figura 3: El consumo de antibióticos para uso sistémico a nivel comunitario en los países de la UE en 2016 expresado en DDD por 1 000 habitantes por día (ECDC, 2017).

En cuanto a la adquisición de mecanismos de resistencia por las bacterias debemos distinguir entre mecanismos intrínsecos a la bacteria y extrínsecos. Los intrínsecos son **mutaciones genéticas** y los extrínsecos serían la **transmisión de material genético** procedente de otras bacterias, que se produce mediante mecanismos de transferencia horizontal, a través de plásmidos y otros elementos genéticos móviles, como integrones y transposones. En cuanto a los **mecanismos bioquímicos**, se incluyen las alteraciones de la permeabilidad, la modificación del antimicrobiano, la protección o hiperproducción de la diana, la expresión de bombas de expulsión activa y la modificación de ciertas vías metabólicas (21).

Otro factor destacable, sería la falta de acceso a medicamentos de calidad, con lo que los pacientes quedan expuestos a concentraciones subóptimas de antimicrobianos, creándose así las condiciones para la aparición de farmacorresistencias. Las cepas portadoras de BLEE colonizan a personas sanas de todo el mundo pero no en la misma proporción (más en India que en Europa, por ejemplo) (4). Ello sugiere, junto a otros datos, que factores como la falta de agua potable, la pobreza y una densidad alta de población favorecen la extensión. Además, las personas con menor nivel educativo necesitarían un mayor conocimiento sobre el uso y la resistencia a los antibióticos (22).

5.2. Factores que aceleran la propagación de resistencias

En cuanto a la propagación de las resistencias, la **globalización** ha influido de forma significativa. Las bacterias no respetan fronteras y actualmente el mundo está muy conectado (comercio internacional, viajes de turismo internacional o negocios, emigración, refugiados, militares en misiones en el exterior, cooperantes...). Las cepas resistentes pueden propagarse rápidamente a cualquier parte del mundo. Tenemos el ejemplo de la diseminación del gen de la carbapenemasa NMD-1 en el Reino Unido de pacientes con antecedentes de viajes a Asia (23).

La **ganadería** es también una fuente importante de propagación. Se utilizan dosis subterapéuticas de antibióticos para fomentar el crecimiento o prevenir enfermedades, y ello puede provocar que las bacterias desarrollen resistencias por mutaciones cromosómicas y se pueda dar la diseminación mediante transferencia horizontal, transmitiéndose al ser humano (24).

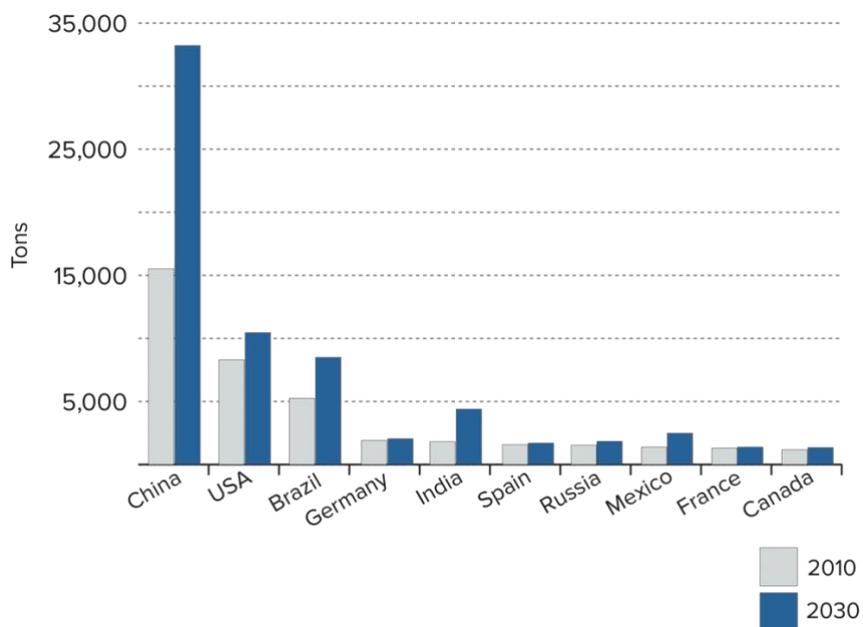


Figura 4: Consumo de antibióticos en la ganadería. Los diez países principales. Datos de 2010 y predicciones para 2030. (Van Boeckel et al, 2015) (25).

Los antibióticos se emplean como profilácticos en **acuicultura** y **agricultura**, y algunos de ellos no son biodegradables. Así, las resistencias bacterianas surgidas en esos ambientes, pueden ser transferidas a bacterias de animales y humanos (26).

Las **deficiencias de la prevención y el control** de las infecciones amplifican las farmacorresistencias.

Estas cepas que han adquirido resistencias a determinados antibióticos, afectan posteriormente a otras personas que no han tomado antes los antibióticos causantes de las resistencias, pero sufren las consecuencias. Por lo tanto, los efectos indeseables no solo afectan al individuo que los toma, sino también al resto de la sociedad, incluso mucho tiempo después de ser consumidos.

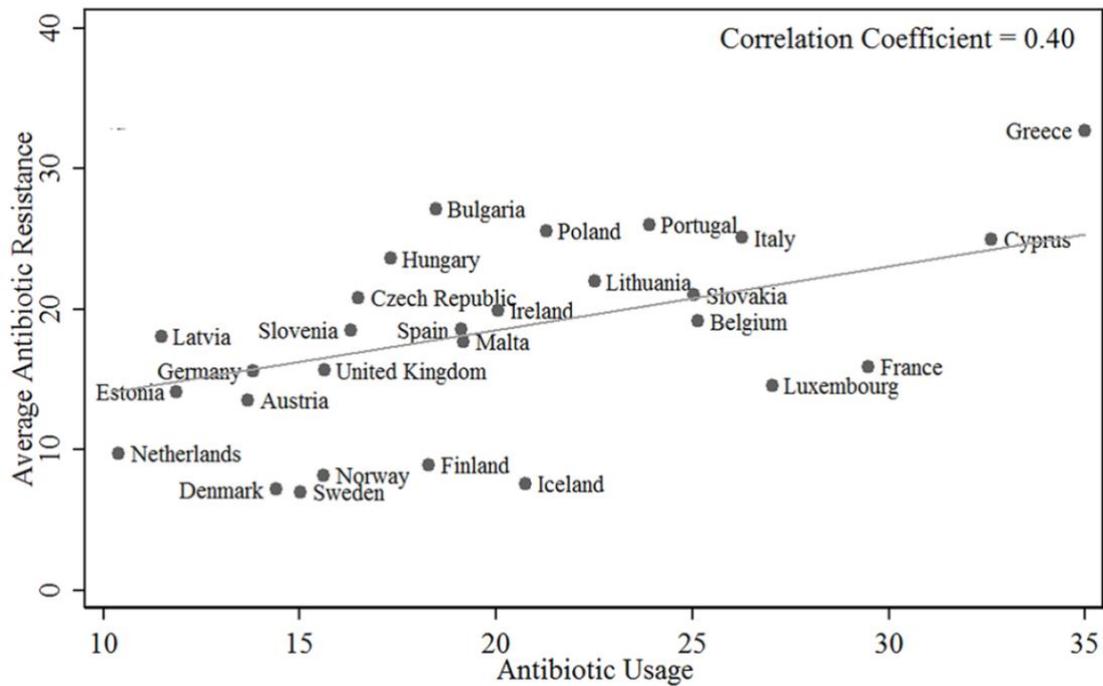


Figura 5: Relación entre el uso de antibióticos y la aparición de resistencias. (Peter Collignon et al, 2015) (27).

Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que el mal gobierno y la corrupción contribuye a la aparición de resistencias a los antibióticos y existe una mayor correlación que con el abuso de antibióticos. Concluimos que abordar la corrupción y mejorar la gobernanza conducirá a una reducción de la resistencia a los antibióticos (27).

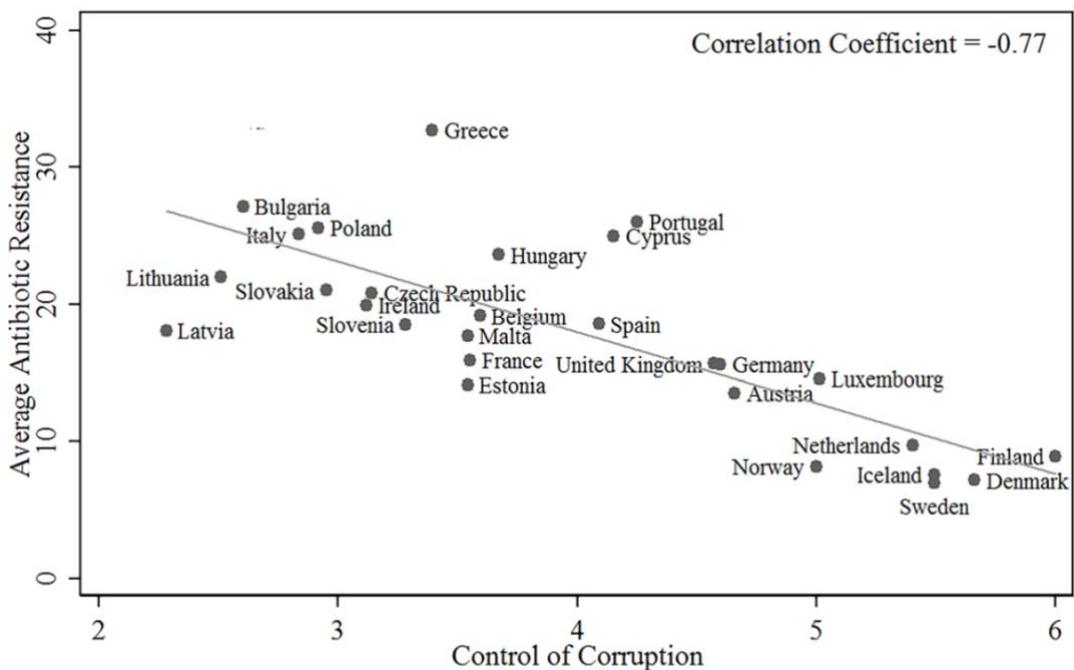


Figura 6: Relación entre el control de la corrupción y la aparición de resistencias a antibióticos (Peter Collignon et al, 2015) (27).

5. Problemas éticos: ¿El beneficio del paciente presente o de los pacientes futuros?

Un motivo importante para restringir el uso de antibióticos, y los de amplio espectro especialmente, es disminuir el rápido aumento de las resistencias. Así, por ejemplo, se podría tender a intentar usar un tratamiento de un espectro no tan amplio en pacientes graves por el hecho de no aumentar las resistencias. Pero, ¿es ético administrar un tratamiento inferior al tratamiento antibiótico empírico máximo a pacientes actuales con riesgo identificado para beneficiar a futuros pacientes no identificados, y además no informar al paciente de ello?

La mayor parte de tratamientos antibióticos para infecciones de moderadas a severas se realizan empíricamente, y en dos tercios de ellos el estudio microbiológico posterior es negativo (28). Por ello, es labor del facultativo buscar estrategias de reducción de uso/exposición/gasto en antibióticos en las infecciones que no son graves, o que muy probablemente no se van a beneficiar de los antibióticos, ya que además, el tratamiento antibiótico empírico inadecuado se relaciona con un aumento en la tasa de mortalidad (29).

Debemos equilibrar los diferentes derechos al tratamiento efectivo en un modelo de costo-efectividad o costo-beneficio. Sin embargo, siempre se le asignará mayor valor a la vida de un paciente grave. Jonsen denominó a esto la “regla del rescate” (30). Según Jonsen, debemos tratar a los pacientes graves de la mejor manera posible sin importar el riesgo que supone sobre pacientes futuros (31).

6. Propuestas para minimizar las resistencias microbianas

La primera estrategia mundial para luchar con el problema de las resistencias, fue establecida por la OMS en el año 2001. Con el título de *“WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance”*.

La Unión Europea creó en el año 2005 el ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) para apoyar la lucha contra las enfermedades infecciosas, trabajando en tres áreas estratégicas clave: proporcionando evidencia para la toma de decisiones, fortaleciendo los sistemas de salud pública y respaldando la respuesta a la amenaza para la salud pública que supone. Para abordar estos tres frentes, se lleva a cabo el Programa Europeo de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos (EARSS-Net), que es una red de vigilancia que acoge datos de aparición y propagación de resistencias bacterianas de los 28 Estados Miembros más Islandia y Noruega. El plan de acción es construir las bases para entender la aparición y epidemiología de las resistencias, y evaluar las estrategias para su prevención y control. Además, existe otro programa de Vigilancia, ESAC-Net, creado en 2011 y también perteneciente al ECDC (32).

La Alianza Mundial contra la Resistencia a los Antibióticos (WAAAR) fue creada en 2012 para crear conciencia sobre el gran problema al que nos enfrentamos. El objetivo era controlar la resistencia a los antibióticos mediante una serie de acciones nacionales e internacionales (33). Otras asociaciones ya habían sido creadas, por ejemplo, Alianza para el Uso Prudente de Antibióticos (APUA), Acción sobre la Resistencia a los Antibióticos (ReAct), Asociación Global de Resistencia a los Antibióticos (GARP), pero sin una buena implementación en muchos países. La alianza incluye ahora a 720 personas de 55 países diferentes y cuenta con el respaldo de 145 sociedades médicas. Intentaron obtener el apoyo de muchos organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU. (CDC), la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Todos coincidieron en la importancia del problema y su acuerdo con dichas propuestas, pero solo el CDC acordó apoyarlo oficialmente (34).

En Junio de 2014, WAAAR lanzó una declaración contra la resistencia a los antibióticos, cuyo objetivo era proponer una serie de acciones consensuadas. Las propuestas que contenía eran las siguientes:

1. Mayor Concienciación del problema de las resistencias de todos los agentes implicados, incluyendo a los ciudadanos. Es necesaria una fuerte cooperación entre la OMS, la OIE y la FAO.
2. Organización en cada país de un plan financiado para la contención de las resistencias (con participación de todos los implicados, incluidos los consumidores).
3. Garantizar el acceso permanente a antibióticos de calidad garantizada (sobre todo en los países de recursos limitados)

4. Uso prudente, controlado y monitorizado de los antibióticos. Este es el punto más importante. Se ha demostrado que la implantación de un PROA con metodología no restrictiva consigue una mejora significativa en las prescripciones y una reducción del consumo, siendo además muy aceptado por los médicos prescriptores (35).

5. Prevención de las infecciones. La higiene de manos es una forma muy eficiente de prevención de la transmisión cruzada de cepas resistentes. Un alto porcentaje de infecciones nosocomiales se transmiten por las manos del personal sanitario (36). La mejora de la limpieza y de la desinfección del material y del ambiente de los hospitales, junto con la higiene de las manos, reducen la transmisión de bacterias. Además, resulta importante la promoción de la utilización de las vacunas disponibles, en seres humanos y en los animales.

6. Desarrollo de las técnicas de diagnóstico precoz.

7. Educación e información (Programas educativos nacionales, para profesionales y ciudadanos, que se mantengan y actualicen periódicamente).

8. Vigilancia del consumo de antibióticos. Una consecuencia inevitable del uso de antibióticos es la aparición de resistencia a menos que se tomen medidas para frenar la prescripción inadecuada. Se requieren, por tanto, sistemas de vigilancia eficaces y el control del acceso a los antibióticos sin receta médica, prohibición del uso de antibióticos como promotores del crecimiento en la industria ganadera, uso racional de metafilaxis (profilaxis en masa cuando algunos animales de producción ganadera están enfermos o con alto riesgo de enfermar) y limitación de la utilización de antibióticos de importancia crítica en humanos y animales.

9. Promoción de la investigación básica y aplicada dirigida a conseguir nuevos antibióticos (Alianza con estimulación de la industria farmacéutica). Recientemente, se ha desarrollado una colaboración público-privada (la Iniciativa de Medicamentos Innovadores) en Europa. Debe ser una prioridad en todos los niveles: la biología molecular básica para establecer objetivos, la investigación farmacológica para optimizar la administración de fármacos y la investigación clínica para seleccionar los pacientes que es probable que se beneficien más.

10. Inclusión de los antibióticos (o de las vidas salvadas con los antibióticos) en el patrimonio cultural de la UNESCO (La Organización formativa, científica y cultural de Naciones Unidas) (33).

En septiembre de 2016, la ONU convocó una Asamblea General en Nueva York para promover un mayor compromiso político a la hora de abordar las resistencias antimicrobianas. Los países reafirmaron su compromiso de desarrollar planes de acción nacionales sobre resistencia a los antimicrobianos basados en el Plan de Acción Mundial de la OMS. Al mismo tiempo, un grupo de organizaciones internacionales se han unido para formar la Conciencia de la Acción de Resistencia a los Antimicrobianos (CARA) para que la ONU y otros organismos gubernamentales cumplan los compromisos que han asumido. Se confía en que la influencia positiva de CARA promueva iniciativas fortalecidas para una vigilancia antimicrobiana precisa (10).

7. Respuesta de la OMS

La lucha contra la resistencia a los antibióticos supone alta prioridad para la OMS. Es una crisis que debe ser manejada con la mayor urgencia. Alertados por esta crisis, en Mayo de 2015, en la 68.ª Asamblea Mundial de la Salud, se aprobó un plan de acción mundial con un conjunto de objetivos estratégicos (37).

Este plan de acción recalca la necesidad de un enfoque efectivo de "una sola salud" que implique la coordinación entre numerosos sectores internacionales, incluida la medicina humana y veterinaria, la agricultura, la economía, el medio ambiente y los consumidores. Aborda tanto los recursos variables que las naciones tienen para combatir las resistencias como los factores económicos que desalientan el desarrollo de productos de reemplazo por parte de la industria farmacéutica. A nivel nacional, se necesitan planes de acción operacionales para combatir la resistencia a los antimicrobianos para apoyar los marcos estratégicos.

7.1. Objetivos del Plan de Acción Mundial

1. Mejorar la conciencia y la comprensión de la resistencia a los antimicrobianos a través de la comunicación efectiva, la educación y la capacitación. Promover el cambio de comportamiento en los diferentes sectores.
2. Fortalecer la base de conocimiento y evidencia a través de la vigilancia y la investigación. Acelerar la investigación básica y aplicada para el desarrollo de nuevos antibióticos, terapias, alternativas terapéuticas y vacunas.
3. Prevención de las infecciones con el objetivo de reducir las necesidades de antibióticos, a través de medidas eficaces de saneamiento, higiene, vacunación, educación sexual, asepsia hospitalaria y medidas de higiene.
4. Optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal, controlando el exceso de prescripción, las ventas sin receta, y las ventas a través de internet. Se necesitan herramientas de diagnóstico eficaces, rápidas y de bajo coste para guiar el uso adecuado de los antibióticos.
5. Mejorar la colaboración internacional para la prevención de la resistencia a los antibióticos, vigilancia, control e investigación y desarrollo de antibióticos.

7.2. Clasificación de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos

La OMS publica una lista de “patógenos prioritarios” resistentes a los antibióticos, en la que se incluyen las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana. Dicha clasificación divulgada por la OMS está destinada a tratar de guiar y promover la investigación y desarrollo (I+D) de nuevos antibióticos.

Prioridad 1: CRÍTICA.

- *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos.
- *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos.
- *Enterobacteriaceae*, resistentes a los carbapenémicos.

Prioridad 2: ELEVADA.

- *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina.
- *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina.
- *Helicobacter pylori*, resistente a la claritromicina.
- *Campylobacter spp.*, resistente a las fluoroquinolonas.
- *Salmonellae*, resistentes a las fluoroquinolonas.
- *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina y/o fluoroquinolonas.

Prioridad 3: MEDIA.

- *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina.
- *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina.
- *Shigella spp.*, resistente a las fluoroquinolonas.

Los criterios para incluir patógenos en la lista fueron la letalidad de las infecciones provocadas, la carga sanitaria, la prevalencia de resistencias a los antibióticos existentes, la facilidad de transmisión, la posibilidad de prevención, las opciones terapéuticas existentes y los fármacos en desarrollo (38).

La lista se divide en tres categorías en función de la urgencia de la necesidad de nuevos antibióticos:

- El grupo de patógenos que suponen una prioridad crítica está constituido por bacterias multirresistentes que son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos y entre los pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como ventiladores y catéteres intravenosos. Provocan infecciones graves en pacientes hospitalizados, especialmente en aquellos ingresados en las unidades de cuidados intensivos y reanimación, aquellos sometidos a cirugía y otros procedimientos invasivos.

- Los grupos de prioridad alta e intermedia incluyen bacterias responsables de infecciones comunes, que hasta ahora se resolvían con antibióticos, pero que podrían volver a resultar mortales debido a la creciente aparición de resistencias.

Mycobacterium tuberculosis no ha sido mencionada en esta lista debido a que ya está considerada como una prioridad global. La tuberculosis se ha convertido en la enfermedad infecciosa más letal del mundo. La TB-MR sigue difundiéndose en países de ingresos bajos y medios, contra los esfuerzos de los médicos por combatirla. Se estima que solo la mitad de los casos de tuberculosis multirresistente pueden ser tratados de forma eficaz con los fármacos existentes, por lo que el desarrollo de nuevos antituberculosos es una necesidad de gran urgencia (39).

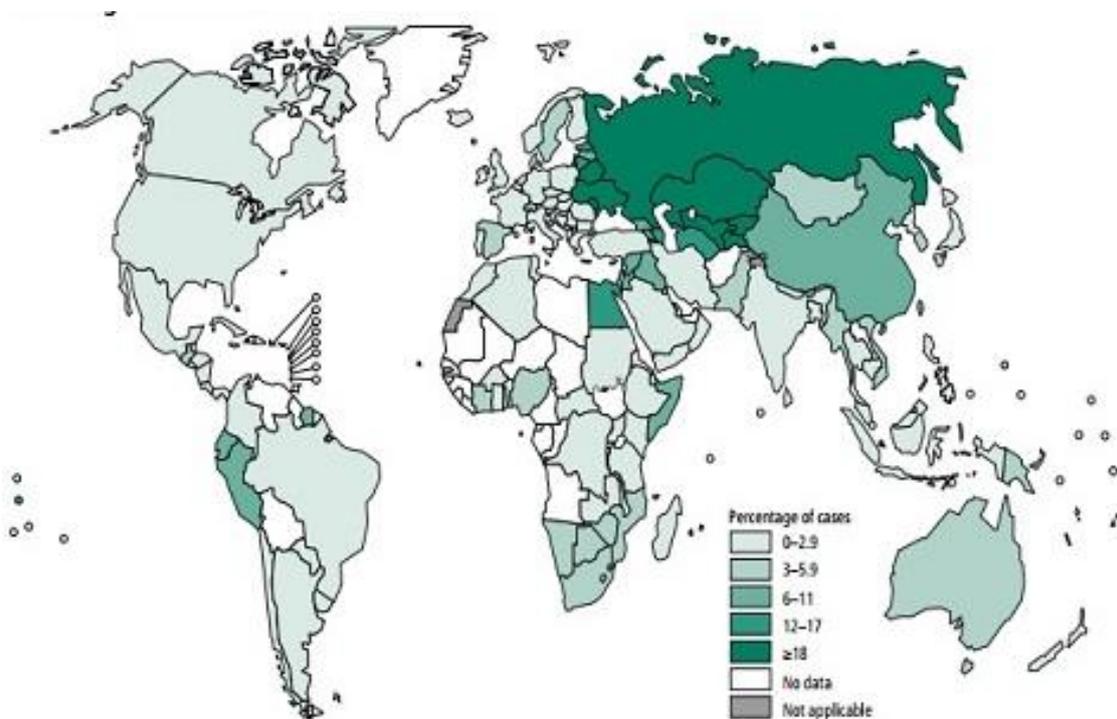
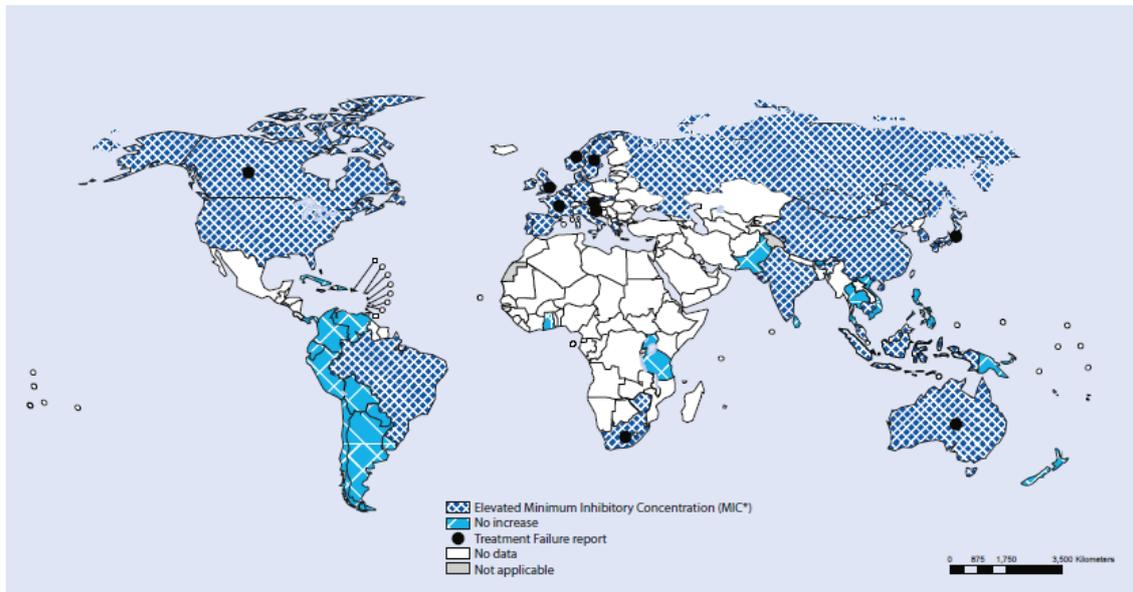


Figura 7: Porcentaje de nuevos casos de MDR/RR-TB. Las cifras se basan en el año más reciente del que se han obtenido datos, que varía según los países. Los datos informados antes de 2002 no se muestran. (WHO, 2017) (8).

Tampoco aparecen incluidos como microorganismos prioritarios otros patógenos relevantes a nivel mundial, como el VIH o el *Plasmodium* porque no son bacterias.

El aumento de la aparición de bacterias resistentes, en especial las productoras de carbapenemasas (*E. coli*, *Klebsiella*) y bacterias multirresistentes gram negativas (*P. aeruginosa* y *A. baumannii*), ha provocado la utilización de la colistina como último recurso para el tratamiento de infecciones potencialmente mortales. Recientemente se ha detectado resistencia a la colistina en varios países y regiones, y ello hace que las infecciones por estas bacterias dejen de ser tratables (40).

Para ejemplificar la situación crítica a la que nos enfrentamos, cabe analizar algunos datos sobre la resistencia de *N. gonorrhoeae*, ya que es un buen ejemplo de cómo la "era post-antibiótica" parece cercana. Hay 36 países que informan una disminución de la susceptibilidad a las cefalosporinas de tercera generación.



* Note: cefixime >0.25µg/L or ceftriaxone >0.125µg/L. The definition of decreased susceptibility to third-generation cephalosporins differs across AMR testing methods. Countries are shaded where there has been any report of decreased susceptibility within their jurisdiction.

Figura 8: Datos de *Neisseria gonorrhoeae*. Detección de una disminución de la susceptibilidad a cefalosporinas de 3ª generación hasta 2010. (WHO, 2014).

La resistencia emergente ha supuesto una barrera importante para el tratamiento y el control de *N. gonorrhoeae*, tanto en países con recursos limitados como en países con mayores ingresos. La mayor parte de los informes sobre el fracaso del tratamiento con cefalosporinas de tercera generación provienen de países desarrollados, pero la mayoría de las enfermedades gonocócicas ocurren en países y entornos con menos recursos. Sin embargo, no se notifican debido a que los datos de vigilancia sobre la susceptibilidad antibacteriana de los entornos con recursos limitados son escasos.

La infección por *N. gonorrhoeae* puede convertirse en intratable a menos que nuevos medicamentos estén disponibles. El plan de acción mundial lanzado por la OMS debe implementarse en el contexto de una vigilancia mejorada de las infecciones de transmisión sexual para facilitar la detección temprana de cepas resistentes emergentes (18).

7.3. Iniciativas propuestas por la OMS

La OMS viene liderando una serie de iniciativas para abordar el gran problema al que nos enfrentamos:

1. Semana Mundial de Concienciación sobre el Uso de los Antibióticos.

Es celebrada desde 2015 en el mes Noviembre con el lema “Antibióticos: Manéjalos con cuidado”.

2. Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos.

El Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos de la OMS se basa en la recopilación, el análisis y el intercambio de datos sobre la resistencia a los antimicrobianos a nivel mundial para orientar la adopción de decisiones e impulsar la acción local, nacional y regional.

3. Alianza Mundial para la Investigación y el Desarrollo de Antibióticos.

Se trata de una iniciativa conjunta de la OMS y la iniciativa Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas. Trata de impulsar la investigación y el desarrollo mediante colaboraciones público-privadas. Para 2023, la Alianza pretende desarrollar hasta cuatro nuevos tratamientos mediante la mejora de los antibióticos existentes y la aceleración de la aprobación de nuevos antibióticos.

4. Grupo de coordinación interinstitucional sobre la resistencia a los antimicrobianos.

El Secretario General de las Naciones Unidas ha establecido el grupo de coordinación interinstitucional sobre la resistencia a los antimicrobianos con el fin de mejorar la coordinación entre las organizaciones internacionales y velar por una acción mundial eficaz contra esta amenaza para la seguridad sanitaria. El grupo está copresidido por el Vicesecretario General de las Naciones Unidas y el Director General de la OMS y en él participan representantes de alto nivel de organismos de las Naciones Unidas competentes, otras organizaciones internacionales y expertos a título individual de diferentes sectores.

8. El desafío de las compañías farmacéuticas

Un gran desafío al que nos enfrentamos es lograr el equilibrio adecuado para incentivar a las compañías farmacéuticas a desarrollar agentes antimicrobianos. En las últimas décadas no ha habido grandes avances en el desarrollo de nuevos antibióticos.

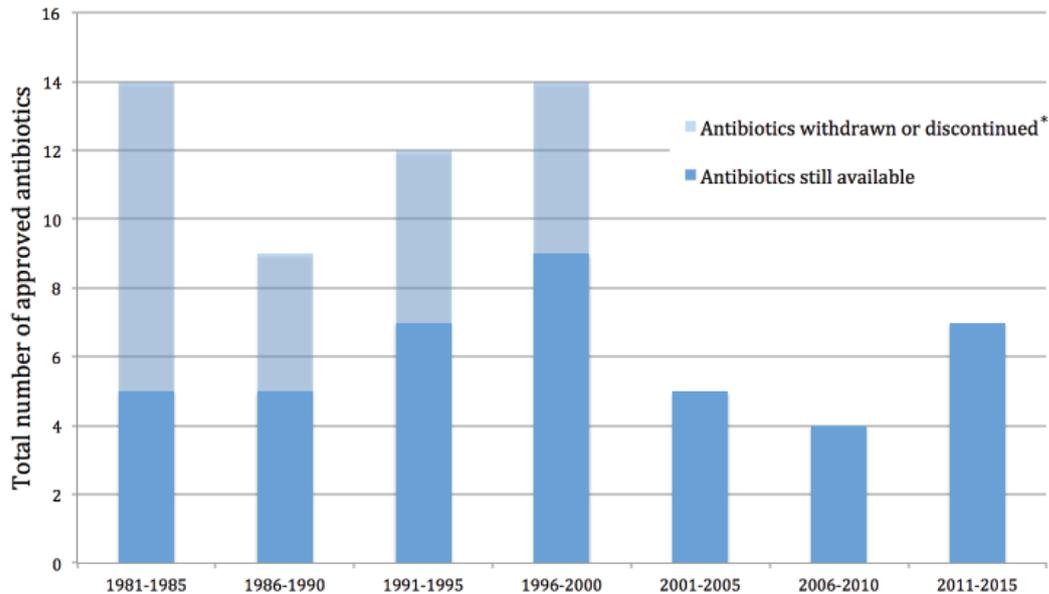


Figura 9: Nuevas Aprobaciones de Antibióticos de la FDA, 1981-2015. (CDDEP, 2015).

Se han comercializado nuevos fármacos, pero sintetizados a partir de modificaciones de los ya existentes, como consecuencia de que la industria farmacéutica ha ido perdiendo interés en la investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos. La pérdida de interés se debe a varios factores.

- Rentabilidad comercial

Resulta más rentable invertir en medicamentos para afectaciones crónicas (fármacos para la hipertensión, la hipercolesterolemia o la diabetes), que en antibióticos cuyo uso es normalmente para cursos cortos (5-7 días). Conseguir comercializar uno de estos fármacos supone un elevado coste, ya que cada antimicrobiano que sale al mercado requiere una gran inversión, y entre 10 y 15 años de investigación (41).

- Desarrollo desequilibrado de nuevos antibióticos

Se ha encontrado una variabilidad significativa en el desarrollo de nuevos antibióticos. Por ejemplo, las compañías farmacéuticas parecen tener un interés más activo en el desarrollo de antibióticos frente a SARM comparado con patógenos gramnegativos como *A. baumannii*, *E. coli* productora de BLEE, *Klebsiella* y *P. aeruginosa*. La explicación más probable del desequilibrio es que el mercado para tratar organismos Gram-negativos es más pequeño y algo impredecible dada la rapidez con la que adquieren resistencias (42).

- Futuro incierto

La generación de resistencias no es predecible. Probablemente acabarán apareciendo resistencias en un periodo de tiempo no demasiado largo tras la comercialización del antibiótico, con el consiguiente descenso de las ventas. Además, la incertidumbre económica de los últimos años ha tenido un efecto restrictivo sobre los usuarios finales.

- Rigidez en la regulación

La rigidez de los procesos de aprobación ha llevado a una reducción en la disponibilidad de nuevos antibióticos. Por ejemplo, es difícil que infecciones bacterianas resistentes a múltiples fármacos se prueben en ensayos clínicos grandes debido al número limitado de pacientes (13). Se ha demostrado una reducción significativa, entre 1983 y 2007, en el número de nuevas aprobaciones de antibióticos. Se ha discutido cómo el cambio en los requisitos para los diseños de los ensayos pueden tener un impacto importante en el tamaño del ensayo, y por lo tanto, en el coste de su realización (43).

- Medidas ante este desafío

Como medidas ante este desafío, La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América ha propuesto recientemente una vía de aprobación de medicamentos (LPAD) que facilitaría ensayos más pequeños y menos costosos. Dicha propuesta complementa la Ley `Generating Antibiotic Incentives Now´ (GAIN) y la Ley `Strategies to Address Antimicrobial Resistance´ (STAAR), ambas ante el Congreso de los Estados Unidos (13). Los citados actos legislativos intentan abordar algunos de los problemas más importantes que influyen en la industria farmacéutica. IDSA también ha publicado recientemente sus recomendaciones para abordar las preocupaciones sobre la resistencia a los antibióticos. Algunas de las medidas sugeridas incluyen estímulo económico y enfoques regulatorios: los incentivos económicos deberían proporcionarse mediante la promoción de alianzas público-privadas y programas de colaboración respaldados por el gobierno (43). Se precisan nuevos enfoques regulatorios para garantizar que tanto la seguridad como la utilidad clínica se tengan en cuenta en el proceso de toma de decisiones.

9. Propuestas de mejora

La farmacorresistencia se trata de un gran problema a nivel mundial. Las bacterias se han ido haciendo resistentes mientras que el ser humano no ha ido desarrollando nuevos antibióticos.

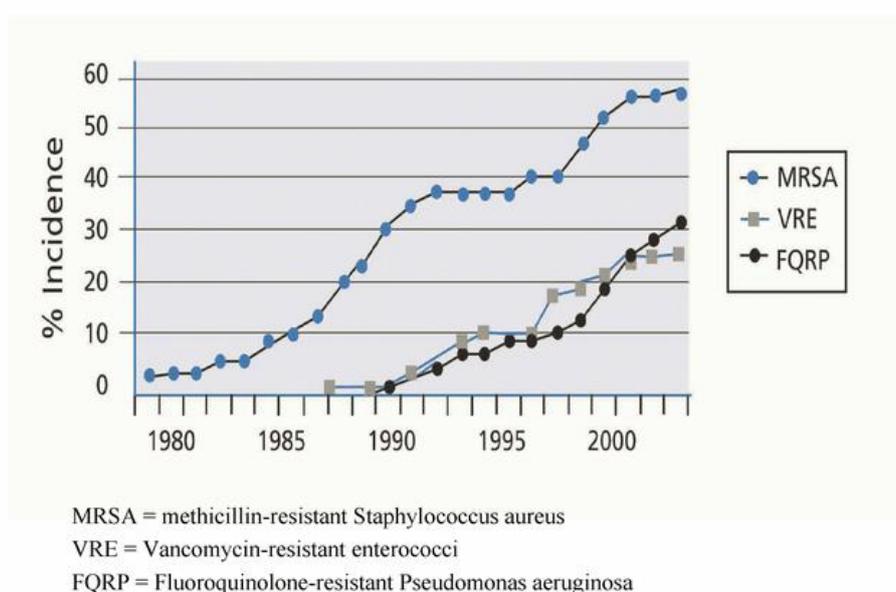


Figura 10: Cepas bacterianas resistentes se están extendiendo rápidamente. (IDSA, 2004).

El progreso de la farmacorresistencia se puede retrasar, pero no van a ser suficientes solo medidas nacionales o locales. Una vez adquiridas y propagadas, las resistencias tienen difícil control, por lo que debemos centrarnos en la mejora de las estrategias para la prevención y control de las mismas. En un modelo epidemiológico simple se estudia la eficacia potencial de las medidas para controlar la resistencia a los antibióticos en infecciones humanas. Dicho análisis predice que la resistencia se puede controlar si las tasas a las que se usan antibióticos específicos disminuyen con la frecuencia de la resistencia a estas drogas, si la resistencia no se produce durante el tratamiento y si las fuentes externas no contribuyen a la extensión de las bacterias resistentes (44).

Resulta evidente pensar que las medidas de mejora deberán centrarse en todos los puntos que influyen en el uso inadecuado de los antimicrobianos: la inadecuada prescripción, la irresponsable dispensación, el mal cumplimiento terapéutico y los errores en la finalización del tratamiento.

- En cuanto a la prescripción, el mal uso de los antibióticos supone uno de los graves problemas. Los programas de optimización del uso de antibióticos (PROA) han demostrado minimizar los efectos indeseables optimizando el

tratamiento con antimicrobianos en el ámbito hospitalario (35). Diversos estudios demuestran que mejorar el control de las prescripciones de antibióticos puede disminuir la prevalencia de resistencias (45).

- En cuanto a la dispensación, es obligado el ajuste de los farmacéuticos a la normativa vigente, que exige la prescripción médica por medio de receta.
- En cuanto al cumplimiento terapéutico, adquiere gran importancia la formación de los usuarios. Deben ser conscientes de que el incumplimiento de la posología prescrita puede ser tan dañino como el abuso de los mismo. Existen estudios que asocian la falta de adherencia a la dificultad de lectura y comprensión de los prospectos (46). Se necesitan técnicas rápidas de diagnóstico y programas de optimización para el uso adecuado de los antibióticos. En España, este programa está en fase de desarrollo e implementación por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).
- Por lo que respecta a la finalización del tratamiento, se pretende ajustar el número de unidades de los envases de antibióticos a la duración habitual de los tratamientos de los pacientes. Así, se evitaría el almacenamiento de las unidades sobrantes con la posterior automedicación cuando consideren necesario (47).

Una vez establecidas las resistencias bacterianas son difíciles de controlar, por lo que habrá que hacer esfuerzos en la prevención de infecciones. Cabe destacar el lavado de manos, que tiene un efecto evidente en enfermedades transmitidas por vía fecal-oral, y la higiene en los ambientes hospitalarios (48). Deberíamos regular también el uso en ganadería, agricultura y acuicultura.

Para retrasar la propagación de bacterias con mecanismos de resistencia de mayor preocupación (p. ej., genes que codifican NDM-1 o mcr-1) o con resistencia a todas las clases de fármacos, ECDC recomienda que cuando se identifiquen estas bacterias, se asegure un control adecuado y que se establezcan aislamientos de contacto para prevenir la transmisión. Además, en los hospitales se debe obtener un historial de exposiciones de atención médica fuera de su región al momento de la admisión y considerar el cribado de bacterias resistentes cuando los pacientes informan exposición reciente en regiones que tienen una mayor incidencia (6).

10. Respuestas prometedoras

10.1. Desarrollo de nuevos agentes y nuevas clases

El desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos es sin duda un factor de gran importancia en la lucha contra la farmacoresistencia.

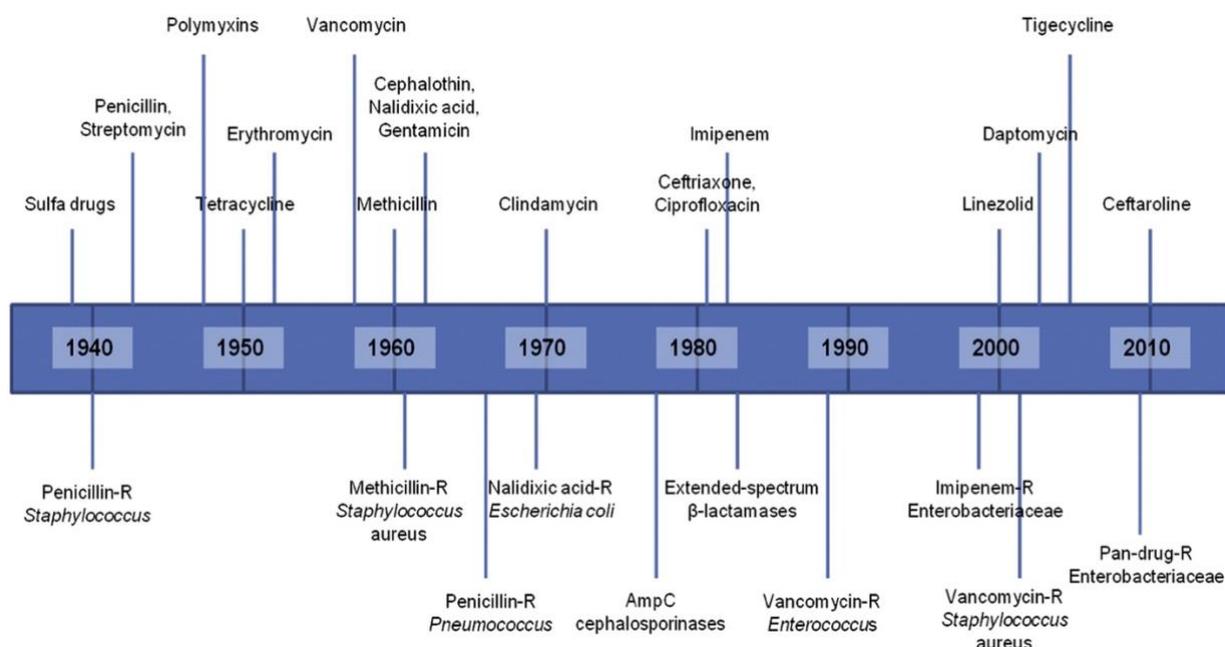


Figura 11: Cronología del descubrimiento de antimicrobianos contra el desarrollo de resistencias. (Sarah S. Tang et al, 2014) (49).

A pesar de un aparente descenso en el descubrimiento de nuevos agentes antimicrobianos a partir de la década de 1980, se están identificando nuevas clases de agentes antimicrobianos con nuevos mecanismos de acción, y muchos de ellos aparecen en los últimos 10 a 15 años. El número de agentes antibacterianos en investigación está aumentando (50).

Podemos destacar dos campos de actuación fundamentales:

- Nuevas técnicas de búsqueda de microorganismos productores de antibacterianos

La mayoría de las especies productoras de antibióticos se han encontrado en el suelo, aunque sólo el 1% de ellas puede cultivarse. Pero, aparece una nueva técnica que permite cultivar microorganismos que hasta ahora no eran cultivables en laboratorio. Se trata de un sistema multicanal de membranas semipermeables, denominado “iChip” que permite aislar y hacer crecer a los microorganismos en su ambiente natural. Gracias a esto se descubrió la teixobactina, que es un antibiótico producido por la bacteria *Eleftheria terrae*. Presenta actividad contra Gram positivos y micobacterias. Así, se espera que el uso de iChip resulte en el descubrimiento de nuevos antibióticos potenciales (51).

- Nuevas dianas terapéuticas

Se ha demostrado que las bacterias se asocian en colonias y forman una película o biofilm que las hace más resistentes a los antibióticos existentes. Así, este biofilm puede constituir una diana terapéutica para vencer la resistencia.

Las infecciones relacionadas con los biofilms constituyen al menos el 65% de todas las infecciones humanas, pero no existen antimicrobianos disponibles que se dirijan específicamente contra el crecimiento y formación de estos biofilms. El equipo de investigación del profesor César de la Fuente-Núñez ha desarrollado un grupo de péptidos, sin actividad antibacteriana, que actúa sólo sobre los componentes del biofilm. Ha sido diseñado para prevenir y erradicar de manera potente los biofilms formados por ESKAPE multirresistente (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*). Las combinaciones de péptido 1018 y antibióticos como ceftazidima, ciprofloxacina, imipenem o tobramicina fueron sinérgicas en el 50% de las evaluaciones y disminuyeron de 2 a 64 veces la concentración de antibiótico requerida para tratar los biofilms formados por *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enterica* y *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina. Por lo tanto, el tratamiento con este péptido representa una nueva estrategia para potenciar la actividad antibiótica contra biofilms formados por patógenos resistentes a múltiples antibióticos (52).

Estos son algunos ejemplos de nuevos agentes antimicrobianos en desarrollo:

- La nueva generación de aminoglucósidos: neoglucósidos.

Plazomicina, que es el primer aminoglucósido de nueva generación, que es resistente a la inhibición enzimática. Así, las enzimas bacterianas que inactivan a la gentamicina no van a actuar sobre la plazomicina, aunque sigue siendo susceptible a la metiltransferasa ribosómica. Plazomicina conserva la actividad de amplio espectro de los aminoglucósidos. Se ha demostrado que para *A. baumannii*, las CIM de plazomicina fueron inferiores a las de los aminoglucósidos tradicionales. Sin embargo, Para *P. aeruginosa*, la actividad fue similar a la de amikacina (53). Los ensayos realizados en fase I no han evidenciado ototoxicidad o nefrotoxicidad. Dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo demostraron su farmacocinética, seguridad y la tolerabilidad (54).

- Las quinolonas de amplio espectro.

NXL 101 es uno de ellos y actúa inhibiendo a la topoisomerasa IV. Conserva actividad contra cepas con mutación en la enzima girasa. Como efecto adverso debemos destacar una prolongación del QT, pero se está investigando el desarrollo de moléculas relacionadas más seguras (55).

La delafloxacina es activa contra *S. aureus*, incluido SARM. Como ventaja comparativa con otras fluoroquinolonas comercializadas actualmente, la delafloxacina mantiene actividad en condiciones ácidas. Se realizó un estudio usando la moxifloxacina como comparador, en el que se descubrió una ventaja para la erradicación de infecciones por *S. aureus* en ambientes de pH ácido, como infecciones de piel, tracto vaginal, tracto urinario e incluso en las infecciones intracelulares (56). En recientes estudios, se ha demostrado que la delafloxacina presenta una excelente potencia antibacteriana y muestra una baja probabilidad para la selección de mutantes resistentes en cepas de SARM. La delafloxacina, por tanto, podría ser importante en el tratamiento de las infecciones por SARM resistentes (57).

Otro compuesto relacionado, ACH 702, es muy activo contra SARM, incluidas las biopelículas. Además, es activo contra una amplia gama de bacilos Gram-negativos. Cabe recalcar su actividad contra *Mycobacterium tuberculosis*. Los ensayos bioquímicos que implican la enzima girasa de *M. tuberculosis* indicaron que ACH-702 había mejorado significativamente la actividad inhibidora en comparación con las fluoroquinolonas. Esto es especialmente relevante en la era de la tuberculosis resistente a los medicamentos (58) (59).

- Cefalosporinas de quinta generación.

Ceftarolina tiene actividad contra SARM (y también *S. aureus* resistente a vancomicina). Presenta acción bactericida tiempo dependiente por inhibición de la síntesis de peptidoglicano al unirse a las PBP. Los ensayos clínicos de fase III han encontrado que el tratamiento con ceftarolina no es inferior a la terapia de comparación para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (Estudios

FOCUS 1 y FOCUS 2. Comparador: ceftriaxona) y las infecciones complicadas de la piel (ensayos de CANVAS 1 y 2) (41).

- Glicopéptidos más nuevos.

Telavancina es un lipoglucopeptido, derivado sintético de la vancomicina. Presenta una acción bactericida concentración dependiente más rápida y potente que la vancomicina. Dos estudios en fase III (ATTAIN 1 y 2) para el tratamiento de neumonía nosocomial mostraron que las tasas de curación con telavancina fueron del 58,9% en comparación con el 59,5% con vancomicina (intervalo de confianza del 95% para la diferencia, -5,6 % a 4.3%). En el análisis de subconjuntos, las tasas de curación fueron más altas con telavancina en pacientes con infección por *S. aureus* monomicrobiana, aunque los pacientes con infección por SARM tuvieron tasas de curación similares (41).

- Teixobactina.

La teixobactina es un antibiótico producido por la bacteria *Eleftheria terrae*. Presenta actividad contra Gram positivos y micobacterias. Inhibe la síntesis de la pared celular. No se ha detectado, todavía, ningún mutante de *Staphylococcus aureus* o *Mycobacterium tuberculosis* resistente a teixobactina. Las propiedades de este compuesto sugieren un camino hacia el desarrollo de antibióticos que probablemente eviten el desarrollo de resistencia (51).

10.2. Vacunas

Las vacunas, al prevenir las infecciones bacterianas, ayudan a reducir el consumo de antibióticos. Además, las vacunas existentes pueden reducir la prevalencia de infecciones virales que a menudo se tratan de manera inapropiada con antibióticos. El uso generalizado de vacunas conjugadas frente a *S. pneumoniae* ha reducido el número de infecciones invasivas, así como las cepas resistentes (60), por disminución de la colonización por serotipos resistentes y por evitar la transmisión de los mismos. Sin embargo, no están disponibles para muchas bacterias, como *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia* y las infecciones por *Staphylococcus*.

Cabe destacar que la nanotecnología juega un papel cada vez más importante en el desarrollo de vacunas. Las nanopartículas innovadoras están diseñadas para permitir una mejor estabilidad e inmunogenicidad del antígeno y una liberación dirigida y lenta. Varias vacunas de nanopartículas han sido aprobadas para uso humano. Sin embargo, los desafíos continúan por la falta de conocimiento respecto al comportamiento in vivo de las nanopartículas. Se necesita una mayor comprensión del mecanismo de acción de las nanopartículas, del modo de administración y de la biodistribución (61).

10.3. Avances en las técnicas diagnósticas

En la mayor parte de las ocasiones, la causa de la prescripción inadecuada de antibióticos es consecuencia de la falta de pruebas diagnósticas rápidas y fiables que descarten una infección bacteriana. Los biomarcadores, como la procalcitonina, son útiles para guiar el inicio y la duración del uso de antibióticos, lo que reduce la exposición total y la duración del tratamiento (62).

Los métodos clásicos para aislamientos bacterianos y fúngicos son lentos y costosos. Ya en 2009, han sido reemplazados progresivamente por MALDI-TOF MS, que ha demostrado ser rentable, reproducible y de fácil integración. Actualmente es capaz de identificar la mayoría de las bacterias y hongos asociados con humanos. Acelera la toma de decisiones, debido a su rapidez de identificación (6-10 minutos) (63).

Cabe destacar el desarrollo de una base de datos en línea llamada ARG-ANNOT que contiene genes de codificación de resistencia a antibióticos más relevantes y ensayos de PCR en tiempo real (RT-PCR) dirigidos a los genes más comunes de resistencia a antibióticos de importancia clínica como OXA-48 que codifica la resistencia a carbapenem en enterobacterias (64). Además, se ha adaptado MALDI-TOF MS a la detección de β -lactamasas y enzimas modificadoras de aminoglucósidos tales como β -lactamasas de espectro extendido y ArmA metil-transferasa (65).

Drancourt et al desarrollaron un método llamado "PCR suicida" que se basa en ensayos de PCR anidada dirigidos a fragmentos del genoma que nunca se habían utilizado como diana de PCR previamente y que se dirigirán solo una vez con cebadores de un solo uso (66). Dichos autores concluyeron que su método era considerablemente más sensible que la PCR regular para detectar especies de *Rickettsia* en diversas enfermedades transmitidas por artrópodos y *Yersinia pestis* en muestras dentales de brotes de peste antiguos (67).

Se ha diseñado una nueva estrategia taxonómica para describir nuevas especies bacterianas aisladas en humanos. La estrategia incluye la secuenciación sistemática del genoma de las cepas tipo de todas las nuevas especies (68). Hasta ahora, se han secuenciado los genomas de las 299 nuevas especies bacterianas que se han aislado.

Se ha reducido de forma importante el tiempo de respuesta (resultados en menos de 1 hora) al realizar ensayos de aglutinación o inmunocromatografía (69), así como ensayos de RT-PCR que permitieron la detección molecular rápida de muchos patógenos en situaciones de emergencia como ante un cuadro de meningitis. En un estudio reciente, Sokhna et al describieron el uso de una estrategia que permite probar, de forma rápida, los agentes causales más comunes de un cuadro infeccioso determinado. Así, puede ser especialmente útil en el diagnóstico de meningitis, neumonía, endocarditis, pericarditis o enfermedades de transmisión sexual. Se ha visto que los laboratorios POC son sencillos de implementar en cualquier entorno y, por lo tanto, pueden establecerse en áreas remotas, como se ha hecho en el Senegal rural (70).

10.4. Alternativas terapéuticas a los antibióticos

Otra posibilidad es buscar alternativas terapéuticas a los antibióticos.

- **Terapia con bacteriófagos**

Una aproximación novedosa consiste en usar endolisinas derivadas de bacteriófagos que hidrolizan la pared celular. Las endolisinas codificadas por virus bacterianos representan una prometedora vía de investigación. Matan eficazmente bacterias Gram-positivas al contacto por hidrólisis específica de la pared celular. Sin embargo, un obstáculo importante contra los patógenos Gram-negativos es la capa de lipopolisacáridos impermeable que rodea su pared celular. Por lo tanto, se desarrollan las endolisinas modificadas (artelisinias), que resultan altamente bactericidas contra patógenos Gram-negativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (71).

Los bacteriófagos representan una serie de virus que infectan exclusivamente a las bacterias. Su evidencia de eficacia siempre había sido cuestionada. Una ventaja frente a los antibióticos es su disponibilidad: son tan diversos que no se han encontrado dos fagos idénticos. Cuando las bacterias se vuelven resistentes a un fago, el fago a menudo evoluciona para volver a infectarlo. Los fagos se auto-reproducen dentro del huésped (72). La alta especificidad que presentan, puede suponer una desventaja ya que va a ser imprescindible identificar la bacteria causante de la enfermedad, limitando su uso en el tratamiento empírico (73). Pero, la ventaja que presenta es que asegura un daño mínimo a la microflora. Se está investigando el desarrollo de fagos que actúen contra un amplio espectro de bacterias (74). Lo esencial para el uso exitoso de fagos en aplicaciones científicas, agrícolas, procesadores de alimentos y clínicas modernas es comprender los obstáculos comunes y desarrollar respuestas que funcionen en armonía con la naturaleza (75).

- **Bacteriocinas**

Las bacteriocinas son proteínas producidas por bacterias que son tóxicas para bacterias similares o estrechamente relacionadas. Las bacteriocinas que atacan a los patógenos y son producidas por bacterias que son inofensivas para nosotros, serían antibióticos ideales. Actualmente el uso de bacteriocinas se limita a la conservación de alimentos, aunque su aplicación indirecta en forma de probióticos es también conocida. Las bacteriocinas interactúan con la membrana celular y modifican sus propiedades, lo que lleva a la muerte celular. Por ello, son más activos frente a Gram positivos que frente a Gram negativos. Su gran ventaja sería que pueden actuar sin dañar gran parte de la microbiota natural, a diferencia de otros antibióticos (76). Un ejemplo es una nisina, conocida como E234, que se utiliza en la producción de alimentos (12).

- **Factores de muerte celular**

Se tratan de los factores liberados por las células bacterianas para matar a las células hermanas en condiciones de nutrientes limitados. Se identificaron metabolitos activos en un sistema de canibalismo de *Bacillus subtilis*, que inducen la lisis de sus células hermanas en su entorno durante la escasez de nutrientes. Se identificaron dos moléculas candidatas con secuencias que coinciden con los productos de *skfA* y *sdpC*, genes para el factor de muerte por esporulación (SKF) y proteína retardante de la esporulación (SDP), respectivamente. Así, se trata de péptidos que se han identificado y evaluado recientemente frente a diversos patógenos humanos, como SARM y *S.epidermidis*. Las ventajas e inconvenientes aún no han sido evaluadas (77).

- **Actividades antibacterianas de medicamentos no antibióticos**

El efecto de los medicamentos no antibióticos en bacterias Gram-positivas, Gram-negativas, algunas especies de hongos, algunos virus y protozoos, ha sido ampliamente estudiado (78). Dichas propiedades se han caracterizado en barbitúricos, diuréticos, antihistamínicos, agentes mucolíticos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la bomba de protones y fármacos prioterapéuticos. No se conoce el mecanismo exacto, pero se sabe que pueden funcionar alterando la permeabilidad celular. La combinación de medicamentos no antibióticos con antibióticos puede ayudar a la susceptibilidad de las bacterias resistentes a dicho antibiótico. Ejemplos de combinaciones serían: diclofenaco y estreptomina, clorpromacina y eritromicina, propranolol y tobramicina (79). Se ha constatado la actividad de las fenotiacinas contra las cepas de *M.tuberculosis*. El principal inconveniente de su uso es que la mayoría de estos medicamentos no antibióticos muestran actividad antibiótica a una concentración mayor a su concentración fisiológica necesaria para tratar enfermedades no infecciosas (76).

- **Quorum sensing**

En diversas investigaciones se ha demostrado que la comunicación de células bacterianas juega un papel crucial en la virulencia. Así, se formula la hipótesis de que dado que este sistema de señalización (quorum) es responsable de la virulencia en las bacterias, la inhibición de este es una estrategia prometedora. Va a permitir restringir la evolución de la cepa resistente ya que tanto la virulencia como la formación de biopelículas requieren comunicación célula-célula a través de la detección del quorum. Si bien los antibióticos matan o ralentizan el crecimiento de bacterias, los inhibidores de la detección de quórum atenúan la virulencia bacteriana (80).

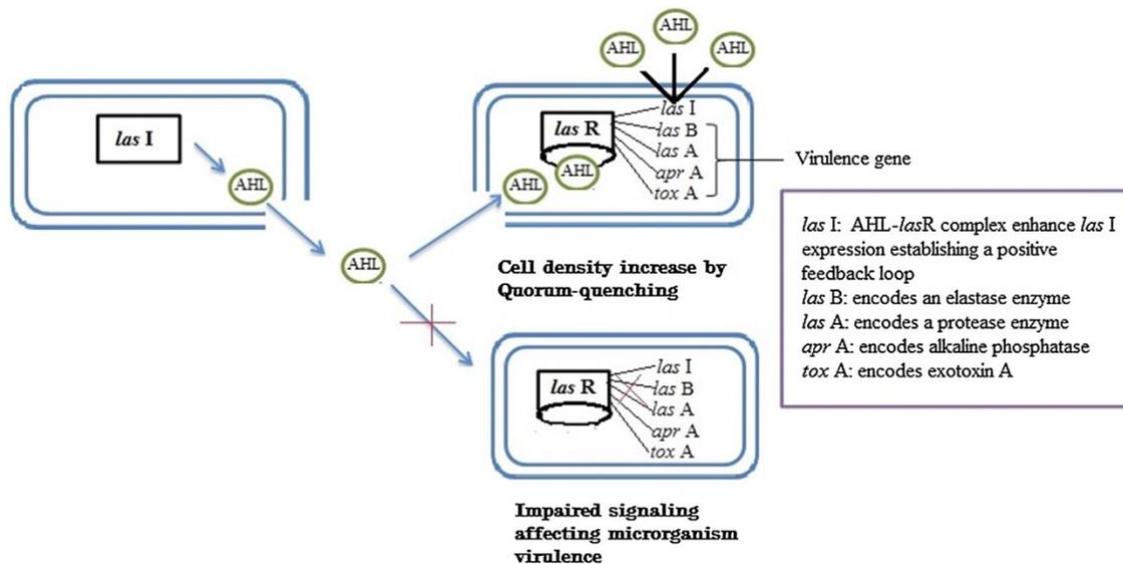


Figura 11: Representación esquemática del mecanismo de extinción del quórum y una forma hipotética de disminuir la virulencia. La proteína Las I sintetiza una molécula de señalización AHL (acyl homoserine lactone). Esta molécula de AHL se une a las R dando como resultado la activación de varios genes de virulencia que finalmente aumentan la densidad celular. Una vez que este sistema de señalización se haya deteriorado, puede controlar la virulencia de los microorganismos. (Anshul Nigam et al, 2014) (76).

- **Eco-evo drugs**

Recientes investigaciones demuestran que las nuevas estrategias eco-evo, que tienen en cuenta la ecología y la evolución, es un campo muy prometedor. Podrían contrarrestar la penetración, promiscuidad, plasticidad y persistencia de clones bacterianos que se están expandiendo rápidamente, de los elementos genéticos móviles y de los genes de resistencia. Así, constituyen una nueva vía para la investigación que podría influir no solo en la resistencia a los antibióticos, sino también en el mantenimiento de una interacción saludable entre humanos y sistemas microbianos en una biosfera que cambia rápidamente (81).

11. Conclusiones

Con el descubrimiento del primer antimicrobiano, se pensó que se había descubierto una cura definitiva contra las enfermedades infecciosas. Pero, esta idea demuestra un claro **desconocimiento**. Las resistencias aparecieron desde el principio, es un fenómeno natural, pero lo que no se pensó fue la magnitud del problema que podría llegar a causar si se actuaba de manera irresponsable.

La causa de la aparición y propagación de resistencias es **multifactorial**: Uso irresponsable de los antibióticos en los diferentes sectores, globalización, deficientes estrategias de prevención y control, desinterés de las compañías farmacéuticas con la consiguiente disminución del desarrollo de nuevos antimicrobianos...

La constante aparición y propagación de resistencias podría hacernos volver a un pasado en el que una infección común o una simple intervención quirúrgica ponían en riesgo nuestra vida. La diseminación de bacterias altamente resistentes, especialmente aquellas resistentes a antibióticos de última línea (como colistina), **compromete la efectividad de avances en la medicina**: lucha contra el cáncer, intervenciones quirúrgicas o trasplante de órganos, por ejemplo.

Al no poder tratar las infecciones con antibióticos de primera línea, es necesario emplear fármacos más caros, aumentando los **costes** de la atención sanitaria, la morbilidad y la mortalidad.

La farmacorresistencia se trata de una **amenaza global**, que no admite una solución exclusivamente nacional. Las soluciones se deben tomar de forma coordinada entre los distintos países. Los efectos indeseables del abuso de antibióticos no solo afectan al individuo que los toma, sino también al resto de la sociedad, ya que son las bacterias las que se vuelven resistentes. La transmisión se va a ver facilitada por la **globalización**, que aumenta la vulnerabilidad de cualquier país a adquirir una enfermedad infecciosa causada por una bacteria resistente originaria en otra región.

Por lo tanto, es lógico pensar que la **concienciación** de la sociedad tiene una especial importancia en la lucha contra la farmacorresistencia. En los últimos años, los países reafirmaron su compromiso de desarrollar planes de acción nacionales basados en el Plan de Acción Mundial de la OMS sobre la resistencia a los antimicrobianos.

Una mejor comprensión sobre **cuándo usar antibióticos y la forma de utilizarlos** eficazmente, serán de gran ayuda para que las personas los usen responsablemente. Resulta de gran importancia modificar la forma de prescribir y utilizar antibióticos, ya que de nada serviría desarrollar nuevos antibióticos si seguimos abusando de ellos, pues las bacterias seguirían adquiriendo resistencias. Usar la dosis prescrita sin interrumpir el tratamiento es tan importante como evitar la automedicación. Es labor de las organizaciones transmitir el problema al que nos enfrentamos, y el de la población el de escuchar y tomar soluciones.

Se requiere la **colaboración de los distintos sectores implicados**: veterinarios, ganaderos, enfermeros, médicos, farmacéuticos y la población general. Simples

medidas sencillas podrían ser: el lavado de manos, mantener la vacunación al día, adoptar medidas de protección en las relaciones sexuales, consultar la necesidad de tomar antibióticos con un facultativo, no abandonar el tratamiento antes de lo prescrito, no presionar en la toma de antibióticos ante procesos víricos, no dispensar por parte de los farmacéuticos antibióticos sin prescripción médica, monitorizar el uso de antibióticos en la industria ganadera o reforzar la educación de veterinarios y médicos para la prescripción adecuada de antibióticos.

Es necesaria también una **visión ecológica y ambiental** del problema. Se ha visto que los genes de resistencia de las bacterias ambientales son el principal reservorio de genes de resistencia que infectan a los seres humanos. Por lo tanto, van a ser necesarias intervenciones ambientales: mejoras en el saneamiento de aguas, manejo de alimentos y conservación de los mismos.

Un factor crucial es el **desarrollo de nuevos antibióticos**, con nuevos mecanismos de acción. Se pueden destacar dos campos de actuación fundamentales: El desarrollo de nuevas técnicas de búsqueda de microorganismos productores de antibacterianos (como ichip, gracias a la cual se descubrió la teixobactina) y la investigación sobre nuevas dianas terapéuticas (como son las biopelículas)

Necesitamos conseguir **incentivar a las compañías farmacéuticas** para desarrollar agentes antimicrobianos. Se necesita un estímulo económico (promoción de alianzas público-privadas y programas de colaboración respaldados por el gobierno) y nuevos enfoques regulatorios para que tanto la seguridad como la utilidad clínica se tengan en cuenta en la toma de decisiones.

Respuestas prometedoras para conseguir ganar este gran reto al que nos enfrentamos podrían ser: el desarrollo de **vacunas** (destacando el papel que juega la nanotecnología) o los **avances en las técnicas diagnósticas** (destacando MALDI-TOF MS o ARG-ANNOt).

La **búsqueda de alternativas a los antibióticos** se vuelve cada vez más fundamental. Cabe destacar la terapia con bacteriófagos (virus que infectan exclusivamente a las bacterias, por lo que tendrían una alta especificidad), las bacteriocinas (que son producidas por bacterias, y pueden actuar sin dañar gran parte de la microbiota natural), los factores de muerte celular, la utilización de medicamentos no antibióticos con actividades antibacterianas (que pueden actuar alterando la permeabilidad celular, ayudando a la susceptibilidad de las bacterias resistentes), la inhibición del quorum sensing (atenuando la virulencia bacteriana) o las eco-evo drugs.

Además, se requiere la **acción conjunta** de la biología molecular básica para establecer objetivos, la investigación farmacológica para optimizar la administración de fármacos y la investigación clínica para seleccionar los pacientes que es probable que se beneficien más.

A pesar de haber avanzado en la concienciación de la sociedad, resulta necesaria una mayor divulgación de la seriedad del problema. Solo de esta forma podremos enfrentarnos a este gran reto de salud mundial.

12. Agradecimientos

Al Dr. Ignacio Arechaga Iturregui, por la atenta lectura y pronta orientación durante la realización del presente Trabajo de Fin de Grado.

A mi familia, por su entusiasmo y apoyo incondicional.

13. Bibliografía

1. Baquero F. Environmental stress and evolvability in microbial systems. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2009;15(SUPPL. 1):5–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02677.x>
2. McNulty CAM, Richards J, Livermore DM, Little P, Charlett A, Freeman E, et al. Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2006;58(5):1000–8. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkl368>
3. Porres-Osante N, Azcona-Gutiérrez JM, Rojo-Bezares B, Undabeitia E, Torres C, Sáenz Y. Emergence of a multiresistant KPC-3 and VIM-1 carbapenemase-producing *Escherichia coli* strain in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(7):1792–5.
4. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):692–9.
5. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014;(December):4–16. Available from: [http://amr-review.org/sites/default/files/AMR_Review_Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations_1.pdf](http://amr-review.org/sites/default/files/AMR_Review_Paper_-_Tackling_a_crisis_for_the_health_and_wealth_of_nations_1.pdf)
6. Hiller S. Pan-Resistant New Delhi Metallo-Beta- Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* — Washoe County, Nevada, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(1):33.
7. Organisation WH. RAPID RISK ASSESSMENT Extensively drug-resistant (XDR) *Neisseria gonorrhoeae* in the United Kingdom and Australia Main conclusions and options for response. 2018;(May).
8. WHO. Global Tuberculosis Report 2017. Who. 2017. 1-262 p.
9. Zavascki AP, Bulitta JB. Combination therapy for Gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2013;11(12):1333–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.2013.845523>
10. de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med*. 2016;13(11):1–6.
11. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Rev Antimicrob Resist* [Internet]. 2016;(May):84. Available from: <https://amr-review.org>
12. Fuhrmann J. Antibiotic resistance: a challenge for the 21st century. *Soc Gen Microbiol*. 2015;1–11.
13. Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, Eisenstein BI, et al. Combating antimicrobial resistance: Policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis*. 2011;52(SUPPL. 5):397–428.
14. Cecchini M, Langer J, Slawomirski L. Resistance in G7 countries and beyond: economic issues, policies. 2015;(September). Available from: [https://imperiallondon-my.sharepoint.com/personal/ecastros_ic_ac_uk/Documents/Imperial_papers/AMR_Policy_Eval/Supporting literature/Antimicrobial-Resistance-in-G7-](https://imperiallondon-my.sharepoint.com/personal/ecastros_ic_ac_uk/Documents/Imperial_papers/AMR_Policy_Eval/Supporting_literature/Antimicrobial-Resistance-in-G7-)

- Countries-and-Beyond.pdf
15. ECDC. Last-line antibiotics are failing : options to address this urgent threat to patients and healthcare systems. *Ecdc Policy Brief*. 2016;
 16. Findings K. *Drug-Resistant Infections*. 2008;(Figure 2):1–4.
 17. Jackson LC, Machado LA, Hamilton ML. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. *Acta Medica Cordoba*. 1998;8(1):13–27.
 18. WHO. Antimicrobial resistance. Global report on surveillance. World Heal Organ [Internet]. 2014;61(3):383–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247201>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2536104&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 19. Alhomoud F, Aljamea Z, Almahasnah R, Alkhalifah K, Basalelah L, Alhomoud FK. Self-medication and self-prescription with antibiotics in the Middle East—do they really happen? A systematic review of the prevalence, possible reasons, and outcomes. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2017;57:3–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.01.014>
 20. Euro-Cdc. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union Antibiotic consumption in Europe. *Euro-Cdc*. 2012;19(November):1–8.
 21. Martínez-Martínez L, Calvo J. Development of resistances to antibiotic drugs: causes, consequences and importance to the public health system. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2010;28(SUPPL. 4):4–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(10\)70035-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70035-5)
 22. Vallin M, Polyzoi M, Marrone G, Rosales-Klintz S, Wisell KT, Lundborg CS. Knowledge and attitudes towards antibiotic use and resistance - A latent class analysis of a Swedish population-based sample. *PLoS One*. 2016;11(4):1–18.
 23. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: An environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2011;11(5):355–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70059-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70059-7)
 24. Kn G, Atlas C. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine. 4th Edition. *Can Vet J Rev Vet Can*. 2003;44(February):7817–7817.
 25. Hellen Gelband, Molly Miller-Petrie, Suraj Pant, Sumanth Gandra, Jordan Levinson, Devra Barter, Andrea White RL. the State of the World ' S Antibiotics. *State World ' S Antibiot*. 2015;8(2):30–4.
 26. Cabello FC. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: A growing problem for human and animal health and for the environment. *Environ Microbiol*. 2006;8(7):1137–44.
 27. Collignon P, Athukorala PC, Senanayake S, Khan F. Antimicrobial resistance: The major contribution of poor governance and corruption to this growing problem. *PLoS One*. 2015;10(3):1–13.
 28. Paul M, Andreassen S, Tacconelli E, Nielsen AD, Almanasreh N, Frank U, et al. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: Cluster randomized trial. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(6):1238–45.
 29. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic

- review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(11):4851–63.
30. Jonsen A. Bentham in a Box: Technology Assessment and Health Care Allocation'. *Law, Med Heal Care.* 1986;14:172–4.
 31. Leibovici L, Paul M, Ezra O. Ethical dilemmas in antibiotic treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(1):12–6.
 32. ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2015. 1-120 p. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>
 33. Carlet J. The world alliance against antibiotic resistance: consensus for a declaration. *Clin Infect Dis.* 2015;60(12):1837–41.
 34. Carlet J, Pulcini C, Piddock LJV. Antibiotic resistance: A geopolitical issue. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014;20(10):949–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12767>
 35. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro M V., Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(1):82–8.
 36. Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: Norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *Am J Infect Control* [Internet]. 2010;38(5 SUPPL.):S25–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2010.04.196>
 37. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. WHO Press [Internet]. 2015;1–28. Available from: http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/en/
 38. Knols BG, Smallegange RC, Tacconelli E, Magrini N, Kahlmeter G, Singh N. Global Priority List Of Antibiotic-Resistant Bacteria To Guide Research, Discovery, And Development Of New Antibiotics. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016;9(9):535–6. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309909702221>
 39. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: Risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(6):229–41.
 40. Nordmann P, Assouvie L, Prod'Hom G, Poirel L, Greub G. Screening of plasmid-mediated MCR-1 colistin-resistance from bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(11):1891–2.
 41. Gould IM, Bal AM, Gould IM, Bal AM. New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance. 2015;5594(December):185–91.
 42. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG. Bad Bugs

- Need Drugs: An Update on the Development Pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006;42(5):657–68. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/499819>
43. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008;46(2):155–64. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/524891>
 44. Levin BR, Baquero F, Johnsen PJ. A model-guided analysis and perspective on the evolution and epidemiology of antibiotic resistance and its future. *Curr Opin Microbiol*. 2014;19(1):83–9.
 45. RDC, Olivares G, Fonseca N, Zuloaga I, Guardo E, Marín A. Uso Controlado De Antibióticos Ayuda En La Disminución De La Resistencia Bacteriana En Una Institución De Cuarto Nivel De Complejidad (2004-2012). *Medicina (B Aires)*. 2012;36(2):110–9.
 46. Blanca M, Serrano M. Recomendaciones para la elaboración de los prospectos de los medicamentos. 2009;Panacea X:103–4.
 47. Sanitarios P. Dirección de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2012;1–12.
 48. Luby SP, Halder AK, Huda T, Unicomb L, Johnston RB. The effect of handwashing at recommended times with water alone and with soap on child diarrhea in rural Bangladesh: An observational study. *PLoS Med*. 2011;8(6).
 49. Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY. Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2014;78:3–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.08.003>
 50. Pucci MJ, Bush K. Investigational antimicrobial agents of 2013. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):792–821.
 51. Piddock LJ V. Teixobactin, the first of a new class of antibiotics discovered by chip technology? *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(10):2679–80.
 52. Reffuveille F, De La Fuente-Núñez C, Mansour S, Hancock REW. A broad-spectrum antibiofilm peptide enhances antibiotic action against bacterial biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5363–71.
 53. Landman D, Kelly P, Bäcker M, Babu E, Shah N, Bratu S, et al. Antimicrobial activity of a novel aminoglycoside, ACHN-490, against *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from New York city. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(2):332–4.
 54. Cass RT, Brooks CD, Havrilla NA, Tack KJ, Borin MT, Young D, et al. Pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of ACHN-490 injection administered intravenously in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(12):5874–80.
 55. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;48(1):1–12. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/595011>
 56. Lemaire S, Tulkens PM, Van Bambeke F. Contrasting effects of acidic pH on the

- extracellular and intracellular activities of the anti-gram-positive fluoroquinolones moxifloxacin and delafloxacin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(2):649–58.
57. Remy JM, Tow-Keogh CA, McConnell TS, Dalton JM, De Vito JA. Activity of delafloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Resistance selection and characterization. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(12):2814–20.
 58. Pucci MJ, Podos SD, Thanassi JA, Leggio MJ, Bradbury BJ, Deshpande M. In vitro and in vivo profiles of ACH-702, an isothiazoloquinolone, against bacterial pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2860–71.
 59. Pucci MJ, Ackerman M, Thanassi JA, Shoen CM, Cynamon MH. In vitro antituberculosis activities of ACH-702, a novel isothiazoloquinolone, against quinolone-susceptible and quinolone-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3478–80.
 60. Ansell S, Lesokhin A, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. New England Journal. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311–9.
 61. Zhao L, Seth A, Wibowo N, Zhao CX, Mitter N, Yu C, et al. Nanoparticle vaccines. *Vaccine* [Internet]. 2014;32(3):327–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.069>
 62. Michaelidis C, Zimmerman R. Cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy for outpatient management of acute respiratory tract infections in adults. *J Gen ...* [Internet]. 2014;7(5):11606. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11606-013-2679-7>
 63. Seng P, Drancourt M, Gouriet F, La Scola B, Fournier P, Rolain JM, et al. Ongoing Revolution in Bacteriology: Routine Identification of Bacteria by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;49(4):543–51. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/600885>
 64. Gupta SK, Padmanabhan BR, Diene SM, Lopez-Rojas R, Kempf M, Landraud L, et al. ARG-annot, a new bioinformatic tool to discover antibiotic resistance genes in bacterial genomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):212–20.
 65. El Houda Khennouchi NC, Loucif L, Boutefnouchet N, Allag H, Rolain JM. MALDI-TOF MS as a tool to detect a nosocomial outbreak of extended-spectrum- β -lactamase- and ArmA methyltransferase-producing *Enterobacter cloacae* clinical isolates in Algeria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):6477–83.
 66. Fournier PE, Raoult D. Suicide PCR on skin biopsy specimens for diagnosis of Rickettsioses. *J Clin Microbiol*. 2004;42(8):3428–34.
 67. Raoult D, Aboudharam G, Crubézy E, Larrouy G, Ludes B, Drancourt M. Molecular identification by “suicide PCR” of *Yersinia pestis* as the agent of medieval black death. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2000;97(23):12800–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058154>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC18844>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058154>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC18844>
 68. Ramasamy D, Mishra AK, Lagier JC, Padmanabhan R, Rossi M, Sentausa E, et al. A polyphasic strategy incorporating genomic data for the taxonomic description of novel bacterial species. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2014;64(PART 2):384–91.

69. Cohen-Bacrie S, Ninove L, Nougairède A, Charrel R, Richet H, Minodier P, et al. Revolutionizing clinical microbiology laboratory organization in hospitals with in situ point-of-care. *PLoS One*. 2011;6(7).
70. Sokhna C, Mediannikov O, Fenollar F, Bassene H, Diatta G, Tall A, et al. Point-of-Care Laboratory of Pathogen Diagnosis in Rural Senegal. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1).
71. Briers Y, Walmagh M, Puyenbroeck V Van, Cornelissen A, Cenens W, Aertsen A, et al. Engineered Endolysin Based “ Artilylins ” To Combat Multidrug Resistant GramNegative pathogens. *MBio*. 2014;5(4):1–10.
72. Abedon ST, Thomas-Abedon C. Phage therapy pharmacology. *Curr Pharm Biotechnol* [Internet]. 2010;11(1):28–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20214606>
73. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage* [Internet]. 2011;1(2):111–4. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/bact.1.2.14590>
74. Melo LDR, Sillankorva S, Ackermann HW, Kropinski AM, Azeredo J, Cerca N. Isolation and characterization of a new *Staphylococcus epidermidis* broad-spectrum bacteriophage. *J Gen Virol*. 2014;95(PART 2):506–15.
75. Jassim SAA, Limoges RG. Natural solution to antibiotic resistance: Bacteriophages “The Living Drugs.” *World J Microbiol Biotechnol*. 2014;30(8):2153–70.
76. Nigam A, Gupta D, Sharma A. Treatment of infectious disease: Beyond antibiotics. *Microbiol Res* [Internet]. 2014;169(9–10):643–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micres.2014.02.009>
77. Liu W-T, Yang Y-L, Xu Y, Lamsa A, Haste NM, Yang JY, et al. Imaging mass spectrometry of intraspecies metabolic exchange revealed the cannibalistic factors of *Bacillus subtilis*. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2010;107(37):16286–90. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1008368107>
78. Kristiansen JE, Amaral L. The potential management of resistant infections with non-antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(3):319–27.
79. Tyski S. Non-antibiotics - Drugs with additional antimicrobial activity. Vol. 60, *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2003. p. 401–4.
80. Bhardwaj AK, Vinothkumar K, Rajpara N. Bacterial quorum sensing inhibitors: attractive alternatives for control of infectious pathogens showing multiple drug resistance. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* [Internet]. 2013;8(1):68–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23394143>
81. Baquero F, Coque TM, De La Cruz F. Ecology and evolution as targets: The need for novel eco-evo drugs and strategies to fight antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(8):3649–60.