



**FACULTAD DE FARMACIA**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**DESARROLLO DE ANTIBIÓTICOS A LO  
LARGO DEL SIGLO XX: RESISTENCIAS Y  
ESTRATEGIAS.**

Autor: Carmen López Gallego

D.N.I.: 08367131-F

Tutor: Marta Jiménez Ferreres

Convocatoria: Junio

## ÍNDICE

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	2
OBJETIVOS.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	9
1- ANTIBIÓTICOS PARA COMBATIR RESISTENCIAS.....	9
2- SIGLO XXI: NUEVAS TERAPIAS ANTIINFECCIOSAS.....	12
3- ESTRATEGIAS FRENTE A LAS RESISTENCIAS.....	14
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

## **RESUMEN**

Tras la aparición de la penicilina, el número de muertes causadas por agentes infecciosos ha disminuido considerablemente. Este hecho ha sido gracias al esfuerzo de los científicos por encontrar una cura para todas aquellas enfermedades causadas por microorganismos.

A la penicilina le siguieron el descubrimiento de otros antimicrobianos (macrólidos, aminoglucósidos, glucopeptidos, etc) con mecanismos de acción diferentes, todos procedentes de microorganismos (la primera penicilina procedía del hongo *Penicillium notatum*) y encaminados a ampliar el arsenal terapéutico. Sería en los años 80 cuando comenzase la búsqueda de terapias nuevas que hiciesen frente a las resistencias emergentes que causaban fracasos terapéuticos, surgiendo así los antibióticos de síntesis. Además de la obtención química de estos nuevos antibióticos, las moléculas ya existentes comenzaron a modificarse, obteniéndose un gran abanico de tratamientos.

Uno de los factores que más ha influido en la aparición de resistencias ha sido el uso masivo y descontrolado de este grupo de fármacos, tanto a nivel clínico como en las prácticas ganaderas, ya que han sido empleados como promotores del crecimiento en animales desde su descubrimiento.

Para controlar el problema de las resistencias, las administraciones nacionales e internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Food and Drugs Administration (FDA), se han llevado a cabo reformas legislativas y campañas sanitarias, todas ellas encaminadas a evitar un retroceso en el tratamiento de estas enfermedades infecciosas, especialmente de las más graves.

## **INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

Desde la antigüedad las enfermedades infecciosas han sido un problema de salud sobre el que el hombre ha estudiado para intentar evitar la propagación y curar las enfermedades producidas por microorganismos. Pero sería a partir del siglo XX cuando el conocimiento sobre los microorganismos y las enfermedades que producen diera un paso de gigante cuando, casi paralelamente, surgieran la penicilina como antibiótico de origen natural y las sulfamidas como antibióticos de origen sintético (siendo los agentes del grupo de los colorantes los primeros agentes sintéticos utilizados). Durante la primera mitad del siglo XX, todos los antibióticos descubiertos procedían de

microorganismos y no se tenían en cuenta las resistencias, solo la necesidad de curar las enfermedades infecciosas.

Una vez descubierta la penicilina (Figura 1) por el bacteriólogo Alexander Fleming, la aparición de nuevos antibióticos, tanto naturales como de síntesis, se reprodujo como una onda expansiva. Estos descubrimientos fueron un gran paso en el tratamiento y curación de enfermedades infecciosas y, por tanto, un gran avance para la ciencia y la medicina.

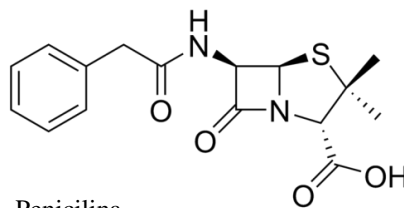


Figura 1. Penicilina

El primer grupo de antibióticos que se desarrolló fueron los betalactámicos. Su mecanismo de acción los ha posicionado en la primera línea de tratamiento para la mayoría de las enfermedades, puesto que son medicamentos seguros y específicos. Este mecanismo se basa en la diferencia que existe entre células procariontas y células eucariotas, teniendo las primeras una pared de peptidoglucano, la cual está compuesta por la repetición de unidades de ácido N-acetilmurámico (NAM) y ácido N-acetilglucurónico (NAG). El NAM tiene una cadena de 5 aminoácidos (L-alanina, D-glutamato, L-lisina, D-alanina, D-alanina), y la estructura de los betalactámicos es análoga al final de la cadena de aminoácidos (D-alanina, D-alanina).

Debido a dicha analogía, los betalactámicos se unen a las PBPs (Penicillin Binding Protein) que son enzimas transpeptidasas y endopeptidasas, impidiéndose la formación de la pared de peptidoglucano y provocando la muerte de la bacteria. Como consecuencia de este mecanismo se les clasificó como antibióticos bactericidas. Sin embargo, con el tiempo se vio que había especies en las que el antibiótico funcionaba como bacteriostático. Esto se debe a que hay muchos tipos de PBPs y que, además, hay especies que poseen más de un tipo. Un ejemplo de este proceso es el caso de la bacteria *E.coli*, la cual posee varios tipos de PBPs. Las que afectan al comportamiento bactericida/bacteriostático con las PBP<sub>1a</sub> y PBP<sub>1b</sub>. Si el antibiótico bloquea ambas enzimas tendrá una acción bactericida. Si, por el contrario, bloquea solo una de ellas, la acción será bacteriostática<sup>1</sup>. El paso de ser bactericida a bacteriostático se conoce como

tolerancia. La muerte de la bacteria se produce por la aparición de “agujeros” en la pared como consecuencia de la no formación de la misma. Aun así, se cree que además estos medicamentos tienen un mecanismo adicional consistente en la activación de una autolisina endógena bacteriana capaz de destruir el peptidoglicano. Este mecanismo aparece a concentraciones que superan 4 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI)<sup>2</sup>.

Al ser el primer grupo de antibióticos descubierto, también las resistencias asociadas a ellos fueron las primeras en aparecer. Encontramos 3 tipos de resistencias desarrolladas por los microorganismos a lo largo del tiempo:

- Disminución del número de porinas. Las porinas se encuentran en bacterias Gram negativas y son canales por donde pueden penetrar los antibióticos. Una disminución de estas conlleva una menor penetración de antibiótico.
- Variaciones genéticas: se han producido en genes que codifican PBPs. Al modificarse la enzima, el antibiótico ya no se une a ellas.
- Beta-lactamasas: es el principal mecanismo de resistencia desarrollado frente a antibióticos beta-lactámicos. Son enzimas cuyo mecanismo está basado en la desactivación de la estructura química. Estas enzimas poseen un resto de Serina y un resto de Glutamato en el centro activo de la enzima que, mediante una reacción química, ataca al anillo principal del beta-lactámico<sup>2</sup> y, posteriormente, la enzima se regenera. También hay tipos de betalactamas, algunas de las cuales poseen en su centro activo un resto de Fenilalanina en vez de un resto de Glutamato, lo que le quita a la enzima el poder de regeneración. Frente a estas se han desarrollado con el tiempo moléculas “suicidas” cuya única misión es inhibir a las betalactamasas<sup>3</sup> e impedir su regeneración como son el ácido clavulánico, sulbactama y tazobactama, las cuales se asocian a un antibiótico betalactámico para aumentar la probabilidad de éxito del tratamiento.

En 1944 comenzó a desarrollarse un nuevo grupo de antibióticos, los aminoglucósidos, siendo la primera molécula en descubrirse la estreptomina (Figura 2), obtenida de *Streptomyces griseus*. Las moléculas que componen este grupo se caracterizan por ser moléculas policatiónicas que contienen 2 o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un anillo de hexosa. Debido a esta estructura deben administrarse por vía intravenosa y no atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) ya que su mecanismo de

acción era novedoso pues se inhibía la síntesis de proteínas. Una vez entra en la bacteria, se une a la porción 30S del ribosoma, impidiendo la lectura del ARNm o induciendo errores en su lectura y, por consiguiente, se impide la formación de la proteína<sup>4</sup>. Además, presentan un efecto post-antibiótico importante favorecido por la presencia de neutrófilos, los cuales aumentan como consecuencia de la infección. Se clasifican como bactericidas.

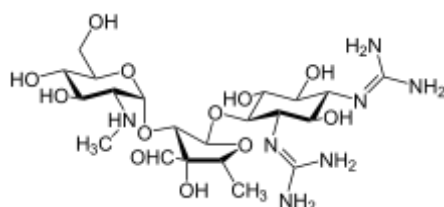


Figura 2. Estreptomicina

Sin embargo, la aparición de resistencia no se hizo esperar y en 1956 comenzaron los problemas con las resistencias clínicas. Se conocen 3 tipos de mecanismos desarrollados por las bacterias para evitar la acción de los aminoglucósidos, siendo la principal la inactivación por enzimas bacterianas. Las enzimas encargadas de inactivar las moléculas son acetilasas, adenilasas y fosfatasa y modifican grupos químicos de las moléculas provocando una disminución de la afinidad del antibiótico por los ribosomas. Los aminoglucósidos más importantes son inactivados por acetilación mediante 3'-N-acetiltransferasa y 6'-N-acetiltransferasa. Los genes que codifican para estas pueden ser adquiridos por plásmidos o por ADN en forma de trasposones.

Los microorganismos más resistentes son *S.aureus* y *Enterococcus spp* y, además estas moléculas son poco activas frente a Gram positivas. Sin embargo, presentan problemas de ototoxicidad, nefrotoxicidad y bloqueo muscular.

Casi a la par que surgían los aminoglucósidos apareció otro grupo de antibióticos con un mecanismo de acción similar a ellos. Este grupo es el de las tetraciclinas (Figura 3), obtenida de *Streptomyces rimosus* y que, al igual que los anteriores, también se unen a la subunidad 30S del ribosoma.

Una ventaja con respecto a sus coetáneos es que, debido a su carácter hidrófobo son capaces de entrar fácilmente al interior de la célula, y atravesar la BHE, por lo que son útiles en infecciones intracelulares para las que no funcionan otros antibióticos. Sin embargo, el uso descontrolado en humanos, en animales como promotores del

crecimiento e, incluso, en la agricultura, ha provocado la aparición de numerosas resistencias entre las que destacan:

- Alteración de la permeabilidad. De origen cromosómico, por modificación en las purinas y otras proteínas de la membrana externa. Esta resistencia está asociada a otros antibióticos.
- Protección ribosómica: por producción de una proteína citoplasmática que impide la unión de la tetraciclina.
- Modificaciones enzimáticas mediadas por plásmidos. Tiene poca relevancia clínica.
- “Eflujo” activo. Este mecanismo de resistencia es el más importante y está mediado por el gen tet(B). También puede deberse a una sobreexpresión de la bomba AcrAB.
  - Existen genes tet que codifican resistencias tanto para bombas de eflujo como para modificación ribosomal<sup>5</sup>.

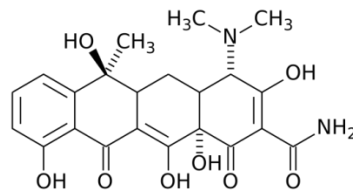


Figura 3. Tetraciclina

Años después al descubrimiento de la penicilina se descubrió una molécula que durante mucho tiempo sería la única representante de su grupo y que se plantearía como alternativa al tratamiento con beta-lactámicos. Esta molécula era la eritromicina (Figura 4), obtenida de *Streptomyces erythreus*, y conformaría el grupo de los macrólidos. En sus inicios no era muy utilizada, pero cuando empezaron a aparecer las resistencias a beta-lactámicos y la alergia de muchos pacientes a los mismos, así como el descubrimiento de los patógenos respiratorios denominados atípicos y de nuevos patógenos intestinales, aumentó su uso llegando a incluirse como medicamento de primera línea de tratamiento de enfermedades infecciosas en muchas guías farmacoterapéuticas (GFT).

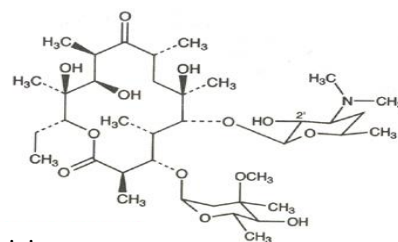


Figura 4. Eritromicina

El mecanismo de acción de este grupo es diferente al de los beta-lactámicos y, también, de los antibióticos descubiertos hasta la época. La eritromicina, así como las demás moléculas descubiertas años después, están compuestas de una lactona de entre 14-16 átomos unidos a azúcares, y se unían a la subunidad 23S que forma parte de la subunidad 50S del ribosoma, inhibiéndose la síntesis de proteínas, bien por bloqueo del proceso de translocación del peptidil-ARNt, o bien, por inhibición de la formación del enlace peptídico previo al proceso de translocación<sup>6</sup>. Este mecanismo podía darse debido a su naturaleza lipídica y, por tanto, a su fácil capacidad de penetrar hasta el citoplasma de las bacterias. La unión al ribosoma es reversible por lo que son bacteriostáticos, pudiendo llegar a ser bactericidas a altas concentraciones sobre bacterias en crecimiento y en situaciones de bajo inóculo bacteriano.

Al plantearse como una alternativa al grupo de los beta-lactámicos y por ser muy seguros, su uso se ha disparado en los últimos años, con lo que también han aparecido las resistencias. Estas llegan a límites alarmantes, especialmente en especies como *S.pneumoniae* y *S.pyogenes*, para los que han tenido casi que dejar de usarse por haber perdido la efectividad. Según el estudio SAUCE, el 35% de las cepas de *S.pneumoniae* es resistente a macrólidos. Además, el 44% de las cepas resistentes a penicilina también lo es a macrólidos. En el caso de *S.pyogenes*, el 24% presenta resistencia a este grupo, así como el 20% de los estafilococos. En el caso de *S.aureus*, la resistencia se eleva hasta el 80%<sup>6</sup>.

En el año 1956 apareció por primera vez la vancomicina (Figura 5), obtenida de *Streptomyces orientalis*, surgiendo así un nuevo grupo terapéutico llamado glucopéptidos dada su estructura glucopeptídica. Este grupo actúa, al igual que los beta-lactámicos, sobre la pared celular pero sobre la segunda fase de la síntesis de la pared en vez de sobre la tercera fase, lo que explicaría la ausencia de resistencia cruzada entre ambos grupos terapéuticos y su uso conjunto en ocasiones para aumentar la acción de ambos<sup>7</sup>. Por tanto, impiden la transferencia del disacárido pentapéptido, unido al transportador lipídico de la membrana citoplasmática, al receptor de la pared celular. Esto se debe a que estos compuestos recubren el extremo D-alanina-D-alanina del disacárido-pentapéptido, evitando así la acción de las glucosiltransferasas y transpeptidasas, y en consecuencia evitando la elongación del peptidoglucano<sup>8</sup>. También alteran la permeabilidad de la membrana citoplasmática de los protoplastos y pueden alterar la síntesis de ARN<sup>9</sup>.



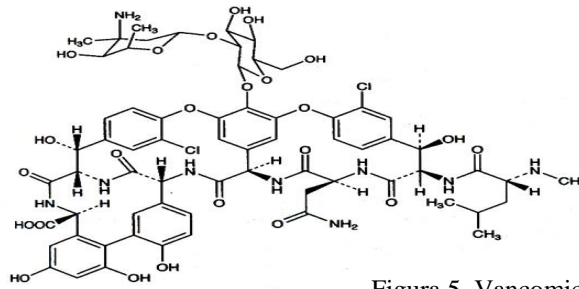


Figura 5. Vancomicina

Sin embargo, aunque al principio se pensó que no generarían resistencias, en 1988 aparecieron las primeras cepas de Enterococos resistentes a vancomicina (fenómeno que coincide con la administración de vancomicina para el tratamiento de SARM), siendo en 1997 cuando aparece el primer caso clínico de resistencia a vancomicina en Japón<sup>10</sup>. En 2002 aparecería un caso similar en Estados Unidos<sup>10</sup>. La resistencia a glucopéptidos está mediada por operones, de los cuales hay 8 descritos, denominados Van, siendo los más conocidos los operones VanA, VanB y VanC.

- VanA confiere elevada resistencia. Es una resistencia inducible, transferible y está localizada en plásmidos.
- VanB otorga una resistencia moderada con una CMI de entre 32-64mg/L (resistencia a vancomicina, sensible a teicoplanina). Está mediada por cromosomas y algunas cepas pueden transmitir esta resistencia por conjugación.
- VanC confiere baja resistencia a vancomicina y nada a teicoplanina. Es de origen cromosómico, constitutivo y no transmisible.
- Otros operones descritos son VanD, VanE, VanG, VanL, VanM y VanN.

Estos operones Van codifican para la modificación del pentapéptido de la pared celular D-ala-D-ala por D-ala-D-lac o por D-ala-D-ser.

Este grupo terapéutico surgió como alternativa para el tratamiento de enfermedades en caso de especies multirresistentes pero sus numerosas resistencias han hecho restringir su uso<sup>11</sup>.

## OBJETIVOS

- 1- Revisar la aparición de antibióticos y su evolución a partir del siglo XX con motivo de la aparición de resistencias provocadas por el propio uso de los mismos.
- 2- Revisar las medidas adoptadas por las diferentes administraciones para contener y evitar las resistencias mediante las buenas prácticas de prescripción, dispensación y uso de los antibióticos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo basado en la búsqueda bibliográfica en artículos y libros de texto publicados a partir de la aparición de la penicilina.

## RESULTADOS

### ANTIBIÓTICOS PARA COMBATIR RESISTENCIAS.

En los años 80s, tras el éxito de las terapias antibióticas y su posterior declive debido a la aparición de resistencias, se comenzó a tomar consciencia de la necesidad de buscar alternativas a los tratamientos antiinfecciosos existentes hasta la fecha. En 1962 se descubrió entre los subproductos de síntesis de la cloroquina (compuesto activo frente al agente que provoca la malaria) un compuesto activo frente a algunas bacterias Gram negativas. Este compuesto es el ácido nalidíxico<sup>12</sup>, el cual sería el primer representante del primer grupo que surgió de la búsqueda de alternativas para combatir las resistencias, y al que se le denominó grupo de las quinolonas (Figura 6). A partir de dicha molécula se trató de obtener moléculas más potentes, pidiéndoles además que fuesen activas frente a bacterias Gram positivas. A partir de 1978 se obtienen las primeras quinolonas fluoradas, conociéndose tales como quinolonas de segunda generación. Estas son más potentes y menos tóxicas que su predecesora, pero, aun así, no sería hasta 1990 cuando se comenzasen a usar a nivel clínico<sup>13</sup>. El mecanismo de acción de este grupo terapéutico se basa en la inhibición de la ADN girasa en bacterias Gram negativas (provoca la aparición de extremos libres de ADN favoreciendo la acción de la exonucleasa y, por tanto, la ruptura del ADN) y, a concentraciones mayores, en la inhibición de la topoisomerasa IV de bacterias Gram positivas (atrapa la enzima sobre el ADN), activándose finalmente el sistema SOS. Las fluoroquinolonas penetran de forma diferente en bacterias Gram negativas y Gram positivas, ya que en Gram negativas se introducen a través de porinas mientras que en Gram positivas atraviesan la membrana celular hasta llegar al citoplasma.

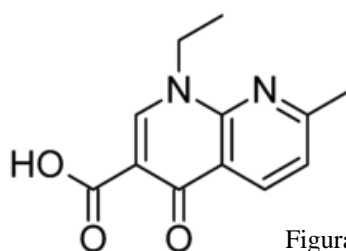


Figura 6. Quinolona.

A pesar de las experiencias pasadas con los anteriores antibióticos, las fluoroquinolonas se han usado ampliamente y sin control desde su puesta en circulación, lo que desencadenó una vez más la aparición de especies resistentes a las mismas.

#### 1. Resistencia a quinolonas en bacterias Gram negativas:

La ADN girasa es una proteína hetero-tetramérica formada por la unión de dos subunidades A y dos subunidades B, codificadas por los genes *gyrA* y *gyrB*, respectivamente cuyos genes se encuentran en una zona denominada QRDR (región determinante de resistencia a quinolonas)<sup>14</sup>. Esta enzima es la única capaz de introducir un superenrollamiento negativo en la cadena de ADN facilitando la separación de la doble hélice de ADN para mantener la estructura de la horquilla de replicación<sup>15</sup>. La mutación en cualquiera de los dos genes provoca un cambio de bases en el centro aminoacídico de la enzima, disminuyéndose la afinidad de la molécula por la enzima, siendo las más frecuentes las mutaciones en el codón 83 y, posteriormente en el codón 87 en el caso de *gyrA* y en el codón 426 y, a continuación, en el codón 447 en el caso de *gyrB*<sup>14</sup>, aunque, según la especie, el número de codón sobre el que se produce la mutación puede variar.

Las mutaciones más frecuentes y más relevantes son las provocadas sobre el gen *gyrA*.

#### 2. Resistencia a quinolonas en bacterias Gram positivas:

La Topoisomerasa IV también es una proteína hetero-tetramérica formada por la unión de dos subunidades A y dos subunidades B que están codificados por los genes *parC* y *parE*, respectivamente. Esta enzima es la responsable del desencadenamiento de las dos moléculas “hijas” al finalizarse la replicación del ADN, permitiendo la segregación de dos nuevos cromosomas bacterianos en dos nuevas células “hijas”<sup>15</sup>. Las mutaciones más frecuentes se producen en los codón 80 y 84 en el caso del *parC*<sup>16,17,18</sup>.

#### 3. Resistencia mediada por plásmido:

En los últimos años se ha descubierto un nuevo mecanismo de resistencia relacionado con la transferencia de genes mediante plásmidos. Estos genes se denominan *qnr* y codifican para diferentes proteínas (QnrA, QnrB, QnrC, QnrD, QnrS), las cuales se unen, bien a la ADN girasa o bien a la Topoisomerasa IV formando un complejo, disminuyendo la acción de las quinolonas<sup>16,19</sup>. Se impide así al fármaco interactuar con su diana y, por tanto, inhibir su acción. Este tipo de resistencia tiene un efecto menor que una mutación cromosómica pero sí incrementa el nivel de resistencia cuando se dan ambos casos conjuntamente<sup>19</sup>.

#### 4. Bombas de eflujo y acetiltransferasa:

Ambos mecanismos de resistencia están mediados por plásmidos y han sido descubiertos recientemente. Las bombas de eflujo están codificadas por un gen denominado QepA<sup>20,21</sup>, y confiere a la bacteria una resistencia baja. La enzima acetiltransferasa está codificada por un gen denominado aac(6')-Ib-cr y modifica la estructura del fármaco, inactivándolo<sup>17,21</sup>. Esta última se conoce desde 1999 y se ha diseminado ampliamente debido a la facilidad de *E.coli* de transferir plásmidos. Pero, a pesar de su amplia diseminación, confiere a la bacteria una resistencia baja<sup>20</sup>.

La aparición y desarrollo de las quinolonas surgió como consecuencia de la búsqueda de alternativas que hiciesen frente a las resistencias, pero la aparición de especies resistentes a vancomicina<sup>22</sup> tras 40 años de uso 100% eficaz de la misma frente a bacterias Gram positivas como *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes (SARM) o varias especies del género *Enterococcus* debido al uso de este fármaco como promotor del crecimiento de animales en varios países y al aumento del uso clínico debido a la aparición de especies resistentes a beta-lactámicos, motivó la búsqueda de fármacos que pudiesen utilizarse frente a estos tipos de bacterias.

De la búsqueda de nuevos fármacos derivó en la aparición del primer fármaco del grupo de las oxazolidinonas que sería el linezolid (Figura 7). El mecanismo de acción de este fármaco consiste en la inhibición de la síntesis proteica. Actúa en la fase de iniciación de la misma uniéndose a la fracción 23S de la subunidad 50S del ribosoma e interfiriendo en la formación del complejo de iniciación<sup>23,24</sup>. El descubrimiento de este fármaco supuso un nuevo avance en el tratamiento de enfermedades causadas por organismos Gram positivos, incluyendo SARM y *Enterococcus* meticilina resistentes, siendo aprobado por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el año 2001<sup>25</sup>. Sin embargo, los efectos adversos asociados a la administración del mismo limitaron su uso al ámbito hospitalario y solo a aquellos casos en los que el microorganismo fuese sensible y no hubiese otra alternativa terapéutica<sup>25</sup>. Además, pocos años después de su introducción en la práctica clínica aparecieron resistencias, achacándose la primera de ellas a una mutación en el gen que codifica para el ARNm 23S. En cambio, la primera resistencia que apareció en un microorganismo SARM se debía a un mecanismo diferente, la adquisición de genes *cfr*, los cuales también confieren resistencia a macrólidos, clindamicina, cloranfenicol y estreptograminas<sup>26</sup>.

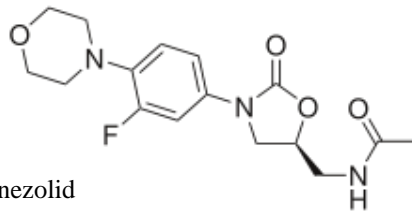


Figura 7. Linezolid

## SIGLO XXI: NUEVAS TERAPIAS ANTIINFECCIOSAS.

-Tras la aparición del linezolid como terapia frente a microorganismos Gram positivos multirresistentes, especialmente microorganismos SARM y VISA (*Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina), se han introducido en la práctica clínica nuevos antimicrobianos, derivados de los ya existentes, más potentes y menos tóxicos, activos frente a este tipo de bacterias, proporcionando al personal sanitario alternativas suficientes para combatir a estas bacterias. Estos nuevos fármacos que aparecieron poco después del linezolid eran la tigeciclina y la daptomicina, ambos de amplio espectro y activos frente a SARM<sup>27</sup>.

-Recientemente se ha descubierto un nuevo fármaco llamado teixobactina (Figura 8) usando un nuevo método denominado iChip, mediante el que se han podido aislar especies que hasta ahora no había sido posible. La especie aislada de la que se obtuvo la teixobactina es *Eleftheria terrae*, una especie nueva que no había sido aislada, ni, por tanto, genéticamente secuenciada anteriormente. El mecanismo de este fármaco que aún está en ensayos preclínicos se basa en la inhibición de la síntesis de la pared de peptidoglicano por unión al lípido II (peptidoglicano) y al lípido III (ácido teicoico), produciendo una acumulación del precursor undecaprenil-N-acetilmurámico-pentapéptido<sup>28</sup>. Es activo frente a bacterias Gram positivas, incluidas las especies más resistentes (SARM), las cuales aún no presentan resistencias frente a este fármaco. Sin embargo, no es activo frente a bacterias Gram negativas debido a las diferencias que existen entre la pared de ambos grupos de bacterias.

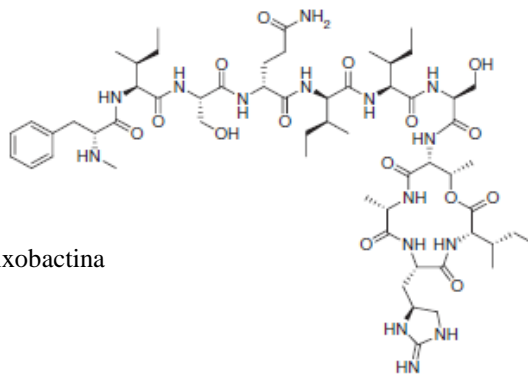


Figura 8. Teixobactina

El método iChip consiste en la utilización de un dispositivo con un gran número de canales donde se sitúan los microorganismos y el cual puede ser enterrado, utilizándose así un medio de cultivo más natural que los tanques de fermentación y el agar donde se cultivaban hasta ahora. Este método supone un avance en el descubrimiento de antibióticos, un avance en el descubrimiento de microorganismos y, por tanto, de técnicas de aislamiento de los mismos.

-En 1972 se descubrió que la bacteria *Vibrio fischeri*, al ser cultivada en grandes concentraciones producía luminiscencia<sup>29</sup>, y que era en aquellas ocasiones en las que estas bacterias se comunicaban mediante la producción de una sustancia química cuando se producía esa luminiscencia. Se le denominó a esta comunicación quorum sensing y, años después, se descubrió que las bacterias *Vibrio cholerae* solo producían enfermedad si estaban en cantidad suficiente y producían una sustancia química con la que se comunicaban entre ellas, como si de un ejército se tratase. Recientemente se ha descubierto una molécula capaz de inhibir esta comunicación en *Staphylococcus aureus* denominada Avellanina C, obtenida de la especie *Hamigera ingelheimensis*<sup>30</sup>. Este hecho abre una nueva puerta a la obtención de nuevos antimicrobianos que actúan sobre una nueva diana.

-Otra rama de investigación prometedora se basa en la “guerra biológica” que mantienen las bacterias con los bacteriófagos desde hace siglos. El ser humano lleva conviviendo con los bacteriófagos desde siempre sin que nos cause efectos secundarios ni enfermedades<sup>31</sup>, sin embargo, estos microorganismos son los que evitan una colonización bacteriana masiva. Por tanto, el uso de bacteriófagos como terapia antiinfecciosa, es decir, conseguir “educar” y “poner a los bacteriófagos de nuestro lado”, el problema de las resistencias sería menos o no existiría ya que, aunque las bacterias cambiasen su material genético volviéndose resistentes, los bacteriófagos mutarían para poder seguir infectando a las bacterias<sup>31</sup>, todo ello sin tener un efecto perjudicial sobre el ser humano.

-En la investigación de nuevas terapias contra el cáncer se ha visto que ciertos antibióticos como el moxifloxacino podrían utilizarse como coadyuvantes en la terapia anticancerígena. En 2006, I. Fabian *et al*, de la Universidad de Israel, publicaron un artículo en el que describían la terapia combinada de etopósido y moxifloxacino en el tratamiento del cáncer THP-I (leucemia) y frente a células Jurkat (células inmortalizadas de linfocitos T obtenidas de un niño con leucemia linfocítica aguda). El etopósido es un inhibidor de la topoisomerasa II de células eucariotas, al igual que el moxifloxacino. La

administración conjunta de ambos fármacos doblaba la citotoxicidad del uso del etopósido solo. Además, el moxifloxacino presenta una actividad antiinflamatoria, ya que inhibe a las citoquinas proinflamatorias, lo que contrarrestaría los efectos adversos del etopósido. Se abriría así un nuevo campo de uso de antimicrobianos así como el descubrimiento de nuevas terapias anticancerígenas.

#### ESTRATEGIAS FRENTE A LAS RESISTENCIAS.

La aparición de resistencias frente a los diferentes grupos de antibióticos ha ido de la mano del descubrimiento de esos mismos antibióticos. A pesar de que pronto se supo del efecto que estas resistencias provocaban en la terapia contra agentes infecciosos, no sería hasta las últimas décadas del siglo XX y comienzos del siglo XXI cuando se les reconociese la importancia que tenían y se tomaran medidas específicas para revertirlas o, al menos, frenarlas.

Las distintas organizaciones gubernamentales pusieron en marcha su maquinaria legislativa y comenzaron a redactar leyes encaminadas a controlar el uso de los distintos antibióticos a dos niveles diferentes:

1.Ganadería: en los años cincuenta se comenzaron a usar los antibióticos como promotores del crecimiento de animales de consumo, adicionándose a los piensos, cuando se vio que aves alimentadas con productos procedentes de la fermentación de *Streptomyces aureofaciens* mejoraban su desarrollo<sup>32</sup>. Aunque al principio no se contempló la posibilidad de que estas prácticas fuesen un motivo de la aparición de resistencias, en el año 1969 saltaron las alarmas cuando The Swann publicó un artículo sobre el uso de antibióticos en animales donde describía este fenómeno e instaba a usar como promotores del crecimiento antibióticos diferentes a los usados en humanos<sup>33,34</sup>. Un año después la antigua CEE publicaba la Directiva 70/524 en la que regulaba el uso de antibióticos en animales, usándose en estos antimicrobianos diferentes de los humanos y cuya eficacia como promotores del crecimiento estuviese demostrada<sup>29</sup>. A pesar de estas medidas, a mediados de los noventa se observó la diseminación de cepas de *Enterococcus* con alto nivel de resistencia a vancomicina en muestras de alimentos, aguas residuales y heces de humanos<sup>35,36,37,38</sup>, por lo que en los últimos años del siglo XX se promulgan dos Reglamentos sobre el uso de antibióticos como promotores del crecimiento en animales de consumo en los que se reduce el número de antimicrobianos que se pueden emplear con tal fin. Estos Reglamentos son:

- Reglamento (CE) nº 2821/98 del Consejo, de 17 de diciembre de 1998, por el que se modifica la directiva 70/524/CEE sobre los aditivos en la alimentación animal, en lo que respecta a la revocación de la autorización de determinados antibióticos.
- Reglamento (CE) 2562/1999 de la Comisión, de 3 de diciembre de 1999, por el que se vincula la autorización de determinados aditivos de piensos, pertenecientes al grupo de los antibióticos, a los responsables de su puesta en circulación.

2. Uso humano: el principal motivo por el que se desencadenan las resistencias es el uso inadecuado de antibióticos, siendo las causas más frecuentes:

- Prescripción del antibiótico más nuevo y de mayor espectro.
- Dosis excesivas o duración prolongada del tratamiento.
- Profilaxis inadecuada.
- Presión por parte del paciente.
- Complejidad del tratamiento de infecciones.

Para disminuir la incidencia de estas resistencias se han creado políticas cuyos objetivos finales son, la calidad de los tratamientos, evitar las resistencias y disminuir el coste económico. Estos objetivos tratan de conseguirse mediante un uso racional de los antimicrobianos<sup>39</sup>.

Las resistencias bacterianas a los antibióticos constituyen un fenómeno inevitable, ya que son el resultado de la utilización de los mismos sobre organismos capaces de desarrollar mecanismos eficaces de supervivencia frente a agresiones externas. Por ello, en 2001, la Organización Mundial de la Salud publicó un documento para contener las resistencias (WHO/CDS/CSR/2001)<sup>40</sup>, donde se recogen estrategias aplicables en diferentes ámbitos:

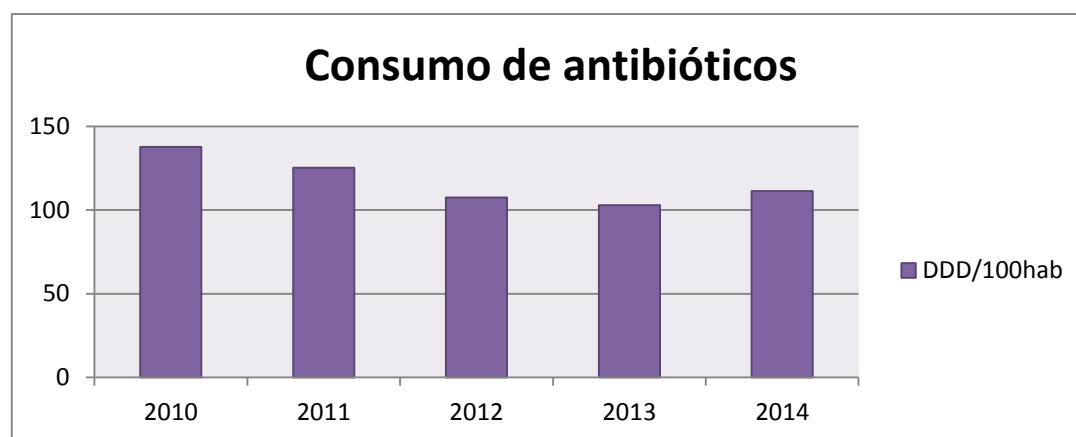
- Pacientes: se les debe educar sobre el uso adecuado de los antimicrobianos, así como enseñarles métodos sencillos para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas (lavado de manos, higiene alimentaria), fomentando su atención por la salud y la búsqueda de otras alternativas para aliviar sus síntomas. Actualmente, el 50% de los pacientes con enfermedad respiratoria cree necesitar un antibiótico salvo en el caso de un resfriado común<sup>41</sup>. En vista de estos datos, se debe cambiar su percepción de enfermedad infecciosa, haciéndoles ver que no todas necesitan el uso de un antibiótico



para su curación y también se debe inculcar al paciente la importancia de la adherencia al tratamiento, (el cumplimiento de la dosis y de la duración del mismo).

- Asistencia sanitaria (oficina de farmacia y centros de atención primaria): El 13.1% de los antibióticos dispensados fueron sin receta médica según un estudio previo a la entrada en vigor de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y uso racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios<sup>42</sup>. Por ello, se debe educar tanto a las personas que prescriben como a las personas que dispensan en el establecimiento de terapias correctas y coherentes y concienciarles de la importancia de sus actos como factores de riesgo de la aparición de resistencias. Se les debe animar a educar a sus pacientes en el correcto uso de este tipo de medicamentos e instruirles en las repercusiones que un mal uso de los mismos puede desencadenar.
- Hospital: El 50% de los antibióticos usados en el ámbito hospitalario son inadecuadamente prescritos<sup>43</sup>, muchas veces debido al alto volumen de trabajo, por lo que es vital realizar una correcta gestión. La OMS propone crear comités que vigilen y controlen el uso de antibióticos, actualizar las guías terapéuticas sobre la prescripción de antimicrobianos y monitorear de forma exhaustiva el uso de antibióticos, así como crear programas de control de infecciones nosocomiales que incluirían el desarrollo y aplicación de barreras de precaución apropiadas, la esterilización y desinfección correcta de equipos, el adiestramiento del personal sobre las técnicas correctas de esterilización y los procedimientos de control de infecciones, la vigilancia activa de las infecciones y las resistencias, y la investigación de brotes o conglomerados de infecciones. Otra de las medidas tomadas para controlar el uso de antibióticos desde los hospitales es el cálculo de las DDD (Dosis Diaria Definida).

A continuación se muestran los datos recogidos por el Hospital Universitario Clínico San Carlos desde el año 2010.



El cálculo de las DDD permite comparar el consumo de antibióticos entre servicios, hospitales y países, ya que es una forma de medida estandarizada y establecida por consenso, pudiéndose detectar si hay fluctuaciones y desviaciones que precisen una intervención.

## **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.**

A pesar de las muchas investigaciones que se han llevado y que se están llevando a cabo para tratar de encontrar una terapia eficaz contra los agentes infecciosos, el uso masivo, descontrolado y desconsiderado de los antibióticos está provocando el desarrollo acelerado de resistencias, un fenómeno inevitable ya que se trata de seres vivos capaces de defenderse y evolucionar. Además, dado que cuando se descubrió el primer antimicrobiano se pensó que por fin se había encontrado una cura definitiva contra las enfermedades de origen infeccioso, la idea que se transmitió a la comunidad fue una realidad distorsionada. Debido a que la importancia de las resistencias no se tuvo en cuenta hasta medio siglo después de la aparición de las mismas, los científicos se han visto obligados a buscar nuevas terapias, ya no para ampliar el arsenal terapéutico, sino para obtener nuevas moléculas que sustituyan a las que ya no funcionan.

Una vez reconocida la importancia de las resistencias por parte del mundo científico, había que concienciar a la población en general de este hecho y tratar de que los organismos gubernamentales de cada país se implicasen para desarrollar estrategias y para que promulgasen leyes que tratasen de contener el avance de dichas resistencias.

Año tras año, las organizaciones internacionales FDA y OMS proponen estrategias y promueven campañas para la contención de las resistencias y la concienciación de la población sobre la importancia de las mismas.

Sin embargo, la falta de acceso a la información y el desconocimiento, no solo por parte de los pacientes, sino también por parte del personal facultativo, suponen un hándicap al desarrollo de las estrategias y, por tanto, a la contención de las resistencias. A pesar de las estrategias propuestas, aún hay países donde se siguen usando antibióticos como promotores del crecimiento, suponiendo estas zonas un foco de desarrollo de resistencias.

No obstante, tanto desde la industria como desde las administraciones se sigue trabajando en la búsqueda de nuevos tratamientos contra los microorganismos patógenos proponiendo nuevas estrategias para la concienciación de la población sobre el problema de las resistencias y se redactan leyes para la contención de las mismas.

## BIBLIOGRAFÍA.

- 1.Santiago Cuellar Rodriguez. Antibióticos beta-lactámicos. Avances en Farmacología de las enfermedades infecciosas y Parasitarias. Ed. Acción Médica, S.A. Pag. 39-94.
- 2.Cristina Suárez y Francesc Gudiol. Antibióticos beta-lactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):116–129. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-antibioticos-betalactamicos-13133636>.
- 3.Mar Marín, Francesc Gudiol. Antibióticos beta-lactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(1):42-55. Disponible en: [http://external.elsevier.es/espacioformacion/eimc/eimc\\_docs/28v21n01a13042137pdf001.pdf](http://external.elsevier.es/espacioformacion/eimc/eimc_docs/28v21n01a13042137pdf001.pdf).
- 4.Julián Palomino, Jerónimo Pachón. Aminoglucósidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(2):105-15. Disponible en: [http://external.elsevier.es/espacioformacion/eimc/eimc\\_docs/28v21n02a13042869pdf001.pdf](http://external.elsevier.es/espacioformacion/eimc/eimc_docs/28v21n02a13042869pdf001.pdf)
- 5.Diego Vicente y Emilio Pérez-Trallero. Tretaciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(2):122–130. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=13146781&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=28&ty=130&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=28v28n02a13146781pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13146781&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=28&ty=130&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=28v28n02a13146781pdf001.pdf)
- 6.Nazaret Cobos-Trigueros *et al.* Macrólidos y cetólidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(7):412–418. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-macrolidos-cetolidos-13140303>
- 7.Álvaro Pascual, Jesús Rodríguez-Baño, Encarnación Ramírez de Arellano, José Mola, Luis Martínez-Martínez. Sensibilidad disminuida a vancomicina en cepas isogénicas de *Staphylococcus aureus* aisladas del mismo paciente. *MEDICINA CLÍNICA*. VOL. 117. NÚM. 11. 2001. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-sensibilidad-disminuida-vancomicina-cepas-isogenicas-13019530>
- 8.Jorge Calvo y Luis Martínez-Martínez. Mecanismo de acción de los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(1):44–52. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-mecanismos-accion-los-antimicrobianos-13132723>
- 9.J. M. Sierra y J. Vila. Mecanismo de acción y de resistencia a los antimicrobianos en bacterias Gram-positivas. Servicio de Microbiología, Hospital Clinic. Centro de Diagnóstico Biomédico IDIBAPS. Facultad de Medicina. Universitat de Barcelona. Disponible en: [http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2419/02.JMSO\\_ARTICLE\\_I.pdf;jsessionid=F2A15CED287B35B55B6C85C2BF1454A2.tdx1?sequence=2](http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2419/02.JMSO_ARTICLE_I.pdf;jsessionid=F2A15CED287B35B55B6C85C2BF1454A2.tdx1?sequence=2)
- 10.Carlos Andrés Rodríguez, Omar Vesga. *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina *Biomédica* 2005;25:575-87. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v25n4/v25n4a18>
- 11.Francisco López –Medrano, José María Aguado. *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina. Nuevos problemas para el clínico. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(4):160–161. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-istaphylococcus-aureus-i-con-sensibilidad-disminuida-13152216>
- 12.Liliam Cordiés Jackson *et al.* Quinolonas y terapia antimicrobiana. *ACTA MEDICA* 1998;8(1):58-65. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8\\_1\\_98/act08198.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act08198.pdf)
- 13.José Manuel Martínez-Martínez. Mecanismos de resistencia a quinolonas mediadas por plásmidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(1):25-31. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=13070406&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=28&ty=21&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=28v23n01a13070406pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13070406&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=28&ty=21&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=28v23n01a13070406pdf001.pdf)
- 14.Mery de la Fuente *et al.* Mutaciones en genes *gyrA* y *gyrB* en cepas de bacilos Gram negativos aisladas en hospitales chilenos y su relación con las resistencias a fluoroquinolonas. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 1103-1110. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872007000900002&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872007000900002&script=sci_arttext)
- 15.P. Lorenzo, A. Moreno, I. Lizasoain, J.C. Leza, M.A. Moro, A. Portolés. Velázquez; *Farmacología básica y clínica*. 18ª edición. Ed. Panamérica. Pag. 864.
- 16.Susan Mosquito *et al.* Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociada a diarrea. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(4):648-56. Disponible: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v28n4/a13v28n4.pdf>
- 17.Ahmed Abdel-Fattah Zayed *et al.* “Supermutators” found amongst highly levofloxacin-resistant *E.coli* isolates: a rapid protocol for the detection of mutation sites. *Emerging Microbes and Infections* (2015) 4, e4; doi:10.1038/emi.2015.4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317672/>
- 18.Shaoying Ly *et al.* Association of mutation patterns in *GyrA* and *ParC* genes with quinolone resistance levels in lactic acid bacteria. *The Journal of Antibiotics* (2014), 1–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25204345>
- 19.Fredrik Boulund *et al.* A novel method to discover fluoroquinolone antibiotic resistance (*qnr*) genes in fragmented nucleotide sequences. *BMC Genomics* 2012, 13:695. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/13/695/>
- 20.Uptodate. David C Hooper. Fluoroquinolonas. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/fluoroquinolonas?source=preview&search=quinolonas&language=en-US&anchor=H2&selectedTitle=1~150#H2>
- 21.Hai-Fei Yang *et al.* Detection of the plasmid-mediated quinolone resistance determinants in clinical isolates of *Serratia marcescens* in China. *The Journal of Antibiotics* (2012) 65, 531–533. Disponible en: <http://www.nature.com/ja/journal/v65/n10/full/ja201263a.html>

22. Armindo José Perozo Mena *et al.* Resistencia a Vancomicina en Cepas de *Enterococcus faecium* Aisladas en un Hospital Universitario. *Kasmera* 39(1): 7 - 17, 2011. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0075-52222011000100002&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0075-52222011000100002&script=sci_abstract)
23. Mark S. Butler, Karl A. Hasnford *et al.* Glycopeptide antibiotics: Back to the future. *The Journal of Antibiotics* (2014), 1–14. Disponible en: <http://www.nature.com/ja/journal/v67/n9/full/ja2014111a.html><sup>22</sup>
- Farmacología en Odontología. Fundamentos. Tripathi. 1ºed. Editorial Panamérica. Pág. 440-441.
24. Daniel N. Wilson. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Revista Nature*, Enero 2014, volumen 12. Disponible en: <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v12/n1/full/nrmicro3155.html%3Fstyle%3D0>
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64106/FT\\_64106.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64106/FT_64106.pdf)
26. Concepción Pérez-Jorge, María Carolina Isea-Peña, Sarah Heili y Jaime Esteban. Spread on *cfr* gene among *Staphylococci* conferring resistance to linezolid in a patient under treatment. *The Journal of Antibiotics* (2012) 65, 151–152. Disponible en: <http://www.nature.com/ja/journal/v65/n3/full/ja2011130a.html>
27. Francisco Javier Candel González. Daptomicina en el contexto de la resistencia a los antimicrobianos en bacterias Gram positivas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(Supl 1):10-16. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-daptomicina-el-contexto-resistencia-los-90140668>
28. Losee L. Ling *et al.* A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. doi:10.1038/nature14098. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v517/n7535/full/nature14098.html>
29. Gabriel Alberto March Roselló y José María Eiros Bouza. Quorum sensing en bacterias y levaduras. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(8):353–357. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-linkresolver-iquorum-sensing-i-bacterias-levaduras-90232519>
30. Yasuhiro Igarashi *et al.* Avellanin C, an inhibitor of quorum-sensing signaling in *Staphylococcus aureus*, from *Hamigera ingelheimensis*. *The Journal of Antibiotics* (2015), 1–4. Disponible en: <http://www.nature.com/ja/journal/vaop/ncurrent/full/ja201550a.html>
31. Concepción Ronda, Manuela Vázquez y Rubens López. Los bacteriófagos como herramienta para combatir infecciones en Acuicultura. *Revista AquaTIC*, nº 18, pp. 3-10. Año 2003. Disponible en: [http://www.revistaaquatic.com/aquatic/pdf/18\\_2.pdf](http://www.revistaaquatic.com/aquatic/pdf/18_2.pdf)
32. Carmen Torres y Miriam Zarazaga. Antibióticos como promotores del crecimiento en animales, ¿vamos por el buen camino? *Gac Sanit* 2002;16(2):109-12. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gv/v16n2/edit02.pdf>
33. Swann report. Use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. HC Deb 20 November 1969 vol 791 cc1525-31. Disponible en: <http://hansard.millbanksystems.com/commons/1969/nov/20/use-of-antibiotics-in-animal-husbandry>
34. Diario oficial de la Unión Europea. [http://ec.europa.eu/food/food/animalnutrition/feedadditives/docs/c\\_50\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/food/food/animalnutrition/feedadditives/docs/c_50_es.pdf)
35. Aarestrup FM. Occurrence of glycopeptide resistance among *Enterococcus faecium* isolates from conventional and ecological farms. *Microbial Drug Resistance* 1995;1: 255-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9158784>
36. Bates EM, Jordens JZ, Griffiths DT. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin resistant enterococcal infections in man. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:507-16. Disponible en: <http://jac.oxfordjournals.org.sci-hub.org/content/34/4/507.short>
37. Robredo B, Singh KV, Baquero F, Murray BE, Torres C. Vancomycin resistant enterococci isolated from animals and food. *Int J Food Microbiol*. 2000;54:197-204. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10777070>
38. Torres C, Reguera JA, SanMartín, MJ, Pérez-Díaz JC, Baquero F. VanA-mediated vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. in sewage. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:553-61. Disponible en: <http://jac.oxfordjournals.org.sci-hub.org/content/33/3/553.short>
39. V. Ausina Ruiz, S. Moreno Guillén. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica. Ed. Panamérica. Pág. 1543-1551
40. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. <http://www.who.int/drugresistance/en/SpGlobal2.pdf>
41. A. Branthwaite y J-C. Pechère. Pan-European survey of patient's attitudes to antibiotics and antibiotics use. *J Int Med Res*, 1996, 24:229–238. Disponible en: <http://imr.sagepub.com.sci-hub.org/content/24/3/229.short>
42. Barber-González *et al.* Demanda de medicamentos de prescripción sin receta médica. *Aten Primaria*. 2006;37(2):78-87. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-demanda-medicamentos-prescripcion-sin-receta-13084485>
43. Gemma L. Buckland Merret. Tackling Antibiotic Resistance for Greater Global Health Security. *GHS BP* 2013/02. Disponible en: <http://www.chathamhouse.org/publications/papers/view/194381>