

LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS, SIETE DÉCADAS DESPUÉS DE FLEMING

POR LA ACADÉMICA DE NÚMERO ELECTA
ILMA. SRA. DRA. D^a CARMEN TORRES MANRIQUE
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA EL
DÍA 31 DE OCTUBRE DE 2012

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO Y PRESIDENTE
EXCMO. SR. DR. D. MANUEL JOSÉ LÓPEZ PÉREZ



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2012

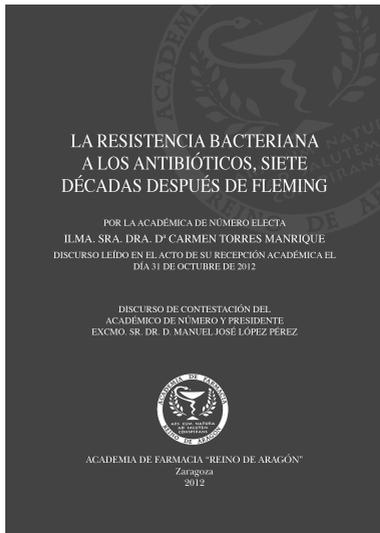
LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS, SIETE DÉCADAS DESPUÉS DE FLEMING

POR LA ACADÉMICA DE NÚMERO ELECTA
ILMA. SRA. DRA. D^a CARMEN TORRES MANRIQUE
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 31 DE OCTUBRE DE 2012

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO Y PRESIDENTE
EXCMO. SR. DR. D. MANUEL JOSÉ LÓPEZ PÉREZ



ZARAGOZA
2012



Edita:

Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Imprime:

Cometa, S.A.
Ctra. Castellón, Km. 3,400 – 50013 Zaragoza

Depósito Legal:

Z 2046-2012

Sumario

<i>Discurso de Recepción Académica</i>	
Ilma. Sra. Dra. D ^a Carmen Torres Manrique.....	7
Presentación y agradecimientos	9
LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS, SIETE DÉCADAS DESPUÉS DE FLEMING	13
1. Introducción	15
2. El descubrimiento de los antibióticos. Un hito histórico.....	15
3. Estrategias de uso y consumo de los antibióticos.....	18
4. Emergencia y propagación de la resistencia a los antibióticos.....	20
5. Mecanismos de resistencia a antibióticos y estrategias de adquisición y diseminación de los mismos	22
6. Efectos deseados e indeseados de los antibióticos. El microbioma humano y animal	24
7. La resistencia a los antibióticos. ¿Problema clínico o también ecoló- gico?	27
8. Posible transferencia animal-hombre de bacterias resistentes a antibió- ticos de importancia clínica. Algunos ejemplos.....	29
9. Origen de los genes de resistencia. El resistoma antibiótico	33
10. La resistencia a los antibióticos ¿Es un problema reversible?	36
11. Estrategias para abordar el problema de la resistencia a los antibióti- cos	37
12. Conclusión final	38
BIBLIOGRAFÍA.....	39
<i>Discurso de Contestación</i>	
Excmo. Sr. Dr. D. Manuel José López Pérez.....	45

Discurso de recepción Académica

Ilma. Sra. Dra. Doña Carmen Torres Manrique

Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular
Universidad de La Rioja

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”
y Rector Magnífico

Excelentísimos e Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos

Queridos familiares y amigos

Señoras y Señores:

Es para mí un gran honor ser recibida como Académica en esta Ilustre Academia de Farmacia “Reino de Aragón” y por ello quisiera expresar mi agradecimiento a su presidente, a los miembros fundadores y a los académicos que la constituyen, por haber considerado mi trayectoria académica e investigadora merecedora de esta distinción. Deseo manifestar la enorme satisfacción personal que supone para mí formar parte de ella, constituyendo al mismo tiempo una gran responsabilidad, que asumo con ilusión, ya que esta academia debe ser un referente nacional e internacional de los avances en las ciencias farmacéuticas, y anhelo poder contribuir con mi actividad al mismo. Mi sincero agradecimiento al Excmo. Sr. D. Manuel López por realizar la contestación a mi discurso de ingreso.

En este momento tan especial e importante de mi vida profesional, quisiera mostrar mi reconocimiento a todas aquellas personas e instituciones que han contribuido a que esté donde me encuentro en la actualidad.

En primer lugar quiero expresar mi más profunda gratitud al Dr. D. Fernando Baquero, Jefe del Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, durante muchos años, y, actualmente, Director de Investigación del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria. He tenido la gran fortuna de tenerlo como “maestro”, con mayúsculas, en lo científico y en lo profesional y de haber podido recibir de él la pasión por la ciencia y la curiosidad por conocer el microcosmos bacteriano. En el Hospital Ramón y Cajal obtuve la especialidad de Microbiología Clínica a través del sistema FIR bajo su tutela y él fue asimismo mi director de tesis doctoral, iniciándome en el tema de la resistencia a los antibióticos, que ha sido la línea prioritaria de mi investigación desde principios de los ochenta. Fernando, no tengo suficientes palabras para expresar mi gratitud por todo lo que me has transmitido, por tu continuo apoyo y por tu amistad. Has creado una escuela de pensamiento científico en el campo de la ecología microbiana, de reconocimiento internacional,

y he tenido la gran dicha de haberme formado en ella. Quisiera asimismo agradecer a todo el equipo del Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal, tanto los miembros de la época inicial con los que coincidí durante mi periodo de residencia, como los de más reciente incorporación, por la colaboración fructífera que hemos llevado a cabo a lo largo de estas tres décadas, y por todas las vivencias que hemos compartido.

Quisiera expresar también mi gratitud a los Dres. Josefina Morello, Stephen Lerner y Daniel Sahn por toda la ayuda recibida en mi estancia, durante 1985, en el Medical Center de la Universidad de Chicago y por sus enseñanzas en el campo de los aminoglucósidos.

Después de una etapa de trabajo como Facultativo en Microbiología Clínica, asociada al Hospital Severo Ochoa de Leganés en Madrid, que me permitió aplicar mis conocimientos en el diagnóstico de las infecciones, inicié una nueva etapa en mi vida profesional. En enero de 1988, me incorporé al mundo académico en el Área de Bioquímica y Biología Molecular, en el Campus Universitario de La Rioja, dependiente de la Universidad de Zaragoza, que más tarde, en 1992, pasaría a ser la Universidad de La Rioja. Los Profesores D. Carlos Gómez Moreno y D. Manuel López Pérez del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza, me dieron la bienvenida a su Departamento y me apoyaron totalmente en esta andadura que comenzaba por estas tierras del Valle del Ebro, lo cual agradezco mucho, porque han contribuido en gran medida al fortalecimiento en mi actividad académica. Asimismo, hago extensivas estas palabras al resto de miembros del Departamento por toda la ayuda recibida, y muy especialmente al Profesor D. Pedro Iñarrea, con el que compartí en Logroño mi primera etapa docente. También durante esos años comencé mi colaboración con el Profesor D. Rafael Gómez-Lus, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, al cual agradezco sus enseñanzas, ya que con ellas reforzó mi interés en el campo de la resistencia a los antibióticos, despertado algunos años atrás. Quisiera recordar a los distintos grupos de Microbiología de los hospitales de Zaragoza y de su Universidad con los que he colaborado durante todos estos años, y de una manera singular a los Dres. D. Javier Castillo, D^a Cristina Seral, D^a Carmen Aspiroz, D. Antonio Rezusta, D^a Carmen Simón y D. Carmelo Ortega, por su continuo estímulo y colaboración, que ha propiciado que avancemos conjunta y fructíferamente.

Es un placer recordar durante este acto a mis compañeras y estrechas colaboradoras del Área de Bioquímica y Biología Molecular de La Universidad de La Rioja, las Profesoras D^a Fernanda Ruiz, D^a Myriam Zarazaga, D^a Marta Dizey y D^a Carmen Tenorio, por haber conseguido formar entre todas un equipo unido en lo científico, docente y en lo humano. Igualmente, ha sido un gran honor haber acogido a un nutrido grupo de becarios, que han confiado en el grupo de investigación que dirijo, para hacer su tesis doctoral o realizar estancias de investigación en nuestro grupo. Ellos han dado lo mejor de sí mismos aportando la sabia fresca de su formación recibida en las distintas universidades de procedencia y su ilusión por aprender. Gracias por todo lo que nos habéis aportado al grupo y por el clima humano que se ha generado, fruto del esfuerzo de todos. Estas actividades se han desarrollado en el seno del Departamento de Agricultura y Alimentación de la Universidad de

La Rioja, a cuyos miembros también quiero tener presentes en este momento, así como también a la propia Universidad de La Rioja por haber facilitado mediante los medios materiales y humanos el clima de trabajo necesario para poder llevar a cabo toda esta tarea.

Desde el año 2008, entró en funcionamiento el Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), donde he tenido el privilegio de coordinar una de sus áreas de investigación, la de Microbiología Molecular. Quisiera agradecer la confianza del Gobierno regional que me encomendó esta tarea, a través de un convenio con la Universidad de La Rioja, así como a las investigadoras de este centro, Dra. Yolanda Sáenz y Dra. Beatriz Rojo y a las becarias que están desarrollando su actividad en el mismo, por la excelente labor que están acometiendo. La cooperación Universidad de La Rioja-CIBIR, en este campo, está permitiendo el obtener resultados de interés, y ello es gracias al empuje y actividad de todos sus miembros.

Asimismo, quiero reconocer también la fructífera cooperación científica con investigadores de distintas universidades, hospitales y centros de investigación españoles que ha facilitado el intercambio de ideas y el avance científico, así como también las estancias de nuestros investigadores en sus centros. Quisiera citar de manera especial la colaboración con los Doctores D. Rafael Cantón, D^a Teresa Coque, D^a Rosa del Campo, D. Luis Martínez, D^a Emilia Cercenado, D. Antonio Oliver, D. Jordi Vila, D. Joaquim Ruiz, D. Miguel Ángel Moreno, D^a Marta Lantero, y D^a Marta García Campello, entre otros.

Durante todos estos años, se ha ido tejiendo una red de relaciones internacionales unidas por el hilo conductor de la ecología de la resistencia a los antibióticos. Me gustaría citar de una manera especial al grupo de la Universidad de Túnez, liderado por el Profesor Boudabous. En este caso, he de agradecer el apoyo reiterado de la AECID, que ha consolidado con su patrocinio un grupo estable de trabajo en resistencia a los antibióticos con el que he colaborado estrechamente durante los últimos 10 años. También quisiera citar a los grupos de la Universidad de Vila Real (Portugal), BUAP de Puebla (Mexico), y a distintos grupos de investigación de EEUU, Dinamarca, Alemania, Francia, Italia, Brasil, Nigeria y Argelia con los que mantenemos un fluido intercambio de becarios, investigadores y profesores. Gracias a todos por la actitud abierta y colaboradora que ha permitido que nuestro grupo crezca en el contexto internacional y que nuestros becarios puedan realizar investigación en los distintos centros.

Buena parte de la investigación acometida ha recibido apoyos financieros de organismos regionales, del Fondo de Investigaciones Sanitarias y de distintos planes nacionales de I+D+i, así como de otras fuentes internacionales. Sin su apoyo toda esta actividad no hubiese sido posible, por lo que desde estas líneas muestro mi reconocimiento por el esfuerzo realizado para potenciar la investigación de nuestro grupo de trabajo.

Por último, quisiera dedicar una mención muy especial a mi familia, que ha sido un soporte fundamental durante toda mi vida y a la que quiero agradecer el cariño que siempre me han brindado. Mis padres siempre han sido un ejemplo de generosidad y de entrega, les agradezco los valores que me han inculcado y

que tanto me han servido para desenvolverme en la vida. Agradezco a mi marido Fernando y a mis hijos Fernando, Javier e Irene, por su cariño constante, por su complicidad y por haber podido compartir tantas vivencias juntos todos estos años; a Esperanza por su afecto, continuo apoyo y disposición para ayudarme en todo lo que he necesitado; a mis hermanos y resto de la familia por tejer entre todos los lazos que nos hacen sentir unidos.

En esta disertación intentaré analizar algunos aspectos relativos a la problemática de la resistencia a los antibióticos, que ha sido la línea de investigación en la que he desarrollado mi actividad científica en las últimas décadas, aportando algunos datos de las investigaciones llevadas a cabo por mi grupo de investigación y analizando la perspectiva clínica y ecológica del problema y, sobre todo, su dimensión global.

Gracias a todos los asistentes por su presencia en este acto.

*La Resistencia bacteriana a
los antibióticos, siete décadas
después de Fleming*

1. INTRODUCCIÓN

El alarmante incremento de la resistencia bacteriana a los antibióticos es, sin duda, uno de los mayores problemas actuales de salud pública ya que estos compuestos constituyen una de las principales herramientas para controlar y tratar las infecciones bacterianas, tanto en medicina humana como en veterinaria. Los investigadores, sociedades científicas y autoridades sanitarias han alertado sobre las graves consecuencias de este problema y han coincidido en la necesidad de analizar en profundidad este fenómeno de la resistencia. Ya en el año 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) apuntaba hacia el aspecto global de la resistencia a los antimicrobianos, definiéndolo como un problema complejo, impulsado por múltiples factores que exigía la búsqueda de respuestas multisectoriales (90). Parece que todas estas alertas no tuvieron los efectos esperados y sigue siendo una cuestión de flagrante actualidad. El pasado año 2011, la OMS seleccionó la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos como el tema del Día Mundial de la Salud y destacó la necesidad de establecer una estrategia común y coordinada y de buscar las causas relacionadas con la emergencia y extraordinaria diseminación de bacterias multirresistentes. Muy recientemente, en 2012, se ha publicado el documento “*The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action*” (91), que plantea de nuevo la apremiante necesidad de abordar este tema.

En esta exposición, analizaré el problema global que supone la resistencia a los antibióticos, los factores que pueden estar involucrados en su emergencia y diseminación, y las posibles estrategias de control, aspectos que constituyen la línea de investigación del grupo de “Ecología molecular de la resistencia a los antibióticos” que coordino en La Rioja.

2. EL DESCUBRIMIENTO DE LOS ANTIBIÓTICOS. UN HITO HISTÓRICO

Si hacemos un poco de historia, podemos remontarnos al científico alemán Paul Ehrlich, que en los primeros años del siglo XX, desarrolló el concepto de “*toxicidad selectiva*” (actividad selectiva frente a microorganismos, pero no frente a células humanas), y descubrió los primeros agentes quimioterapéuticos (anteriores a los antibióticos), de los cuales el salvarsán, compuesto por arsénico y usado para el tratamiento de la sífilis, fue el más famoso. Más tarde Gerhard Domagk,

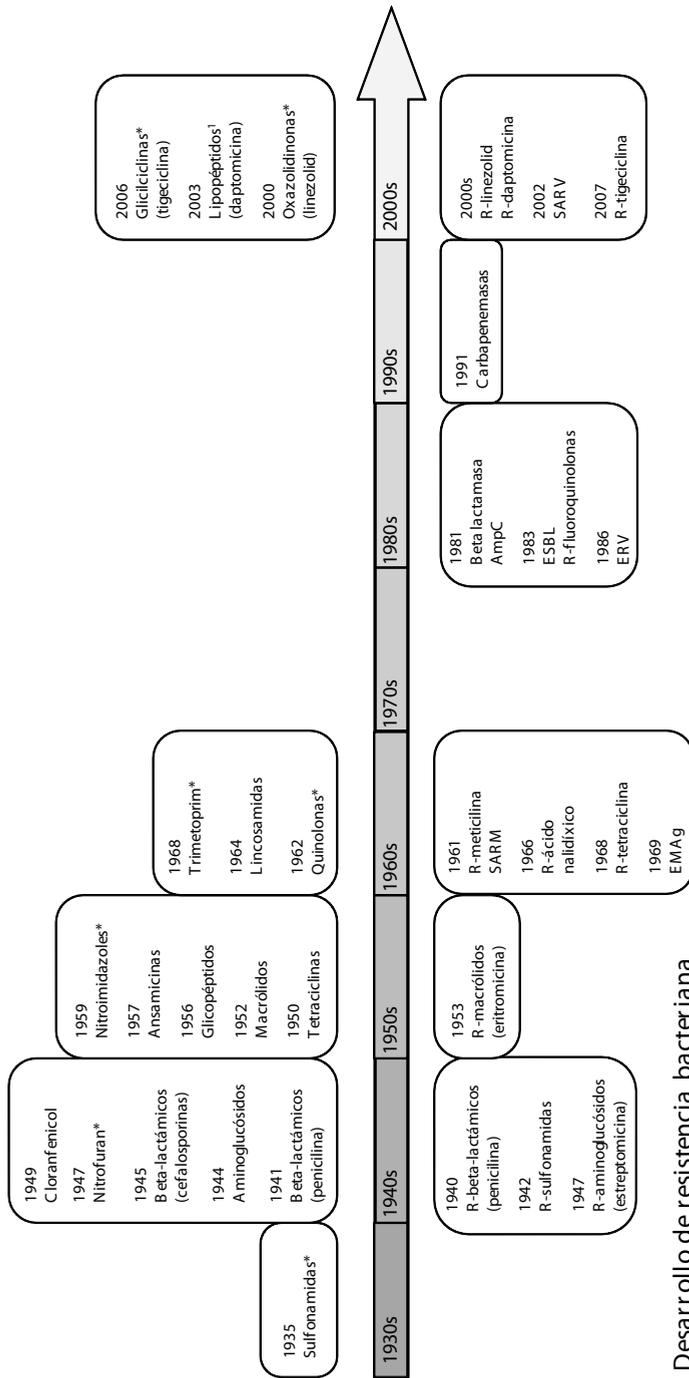
patólogo alemán, descubrió en 1932 la actividad del rojo Prontosil (precursor de las sulfamidas, antimicrobianos sintéticos) en el tratamiento de infecciones estreptocócicas. Dicho hallazgo, publicado en 1935, le hizo merecedor del Premio Nobel de Medicina en 1939.

En el año 1928, **Alexander Fleming**, un científico escocés (1881-1955), descubrió de manera fortuita la penicilina, observando cómo un moho que contaminaba una de sus placas de cultivo inhibía el crecimiento de *Staphylococcus aureus*. Fleming caracterizó el producto y como lo producía un hongo del género *Penicillium* le denominó penicilina. Este hallazgo fue publicado en el año 1929 en el *British Journal of Experimental Pathology*. Sin embargo, no fue hasta 1939 cuando los investigadores **Howard Florey** y **Ernst Chain** desarrollaron métodos para el análisis y ensayo de la penicilina y para su producción en gran escala. En aquel momento estaban muy preocupados por el problema de la II Guerra Mundial y por las infecciones que afectaban a los soldados de guerra, que eran de muy difícil curación. Por ello, en 1941 se consiguió disponer de penicilina a gran escala para su uso tanto a nivel militar como civil. Fleming compartió el Premio Nobel de Medicina en 1945, junto a Florey y Chain.

El descubrimiento de la penicilina, que fue el primer compuesto natural con actividad antibacteriana, supuso un hito en la historia de la Medicina y un antes y un después en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. La industria farmacéutica inició una carrera para obtener nuevas moléculas de antibióticos a partir de diferentes microorganismos, preferentemente del suelo, o derivados semisintéticos de los mismos. Se descubrieron una gran variedad de estos compuestos pertenecientes a muy diversas familias (beta-lactámicos, aminoglucósidos, tetraciclina, macrólidos, etc.). Fue la **era dorada** para estos fármacos y se creía que la **batalla** contra las enfermedades infecciosas estaba ya ganada (76). Asimismo, se investigó en el desarrollo de antimicrobianos sintéticos que fueron también empleados en terapéutica humana y animal. Disminuyó de manera muy importante la mortalidad y la morbilidad infantil. En la Figura 1 se presenta un diagrama de la incorporación al arsenal terapéutico de distintas familias de antibióticos de importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Como se puede observar, durante las décadas siguientes al descubrimiento de la penicilina, el ritmo en el descubrimiento y desarrollo de nuevas familias de antibióticos fue muy rápido, pero este ritmo se ha detenido, y en las últimas décadas muy pocas moléculas con actividades nuevas, o nuevas familias de antibióticos, se han incorporado al arsenal terapéutico (Figuras 1 y 2). Esto supone un importante problema, como se comentará posteriormente, sobre todo teniendo en cuenta el incremento alarmante en la resistencia a estos fármacos, que dificulta enormemente el tratamiento de muchas infecciones bacterianas. El consumo de los antibióticos constituye un factor importante en la emergencia de resistencias a los mismos, y por ello, analizaremos tanto las estrategias de uso, como su consumo en distintos ámbitos.

Los antibióticos han sido considerados tradicionalmente como los compuestos producidos de forma natural por microorganismos o derivados semisintéticos de los mismos, con actividad inhibitoria o bactericida específica frente a las bacterias. En la actualidad, se utiliza con frecuencia el término antibiótico en un sentido más amplio,

Introducción de nuevas familias de antibióticos



Desarrollo de resistencia bacteriana

Fig. 1. Introducción en el arsenal terapéutico de las distintas familias de antibióticos (se incluyen también los antimicrobianos de naturaleza sintética, marcados con un asterisco) y emergencia de resistencia (R) a los mismos. Asimismo se indican las fechas de detección de mecanismos de resistencia de especial relevancia clínica (BLEE; beta-lactamasas de espectro extendido; ERV; enterococos resistentes a vancomicina; EMAG; enzimas modificantes de aminoglucósidos; SARM; S. aureus resistente a meticilina; SARV; S. aureus resistente a vancomicina). El lipopéptido daptomicina se descubrió en los 80 pero no fue aprobado para su uso por la FDA hasta 2003.

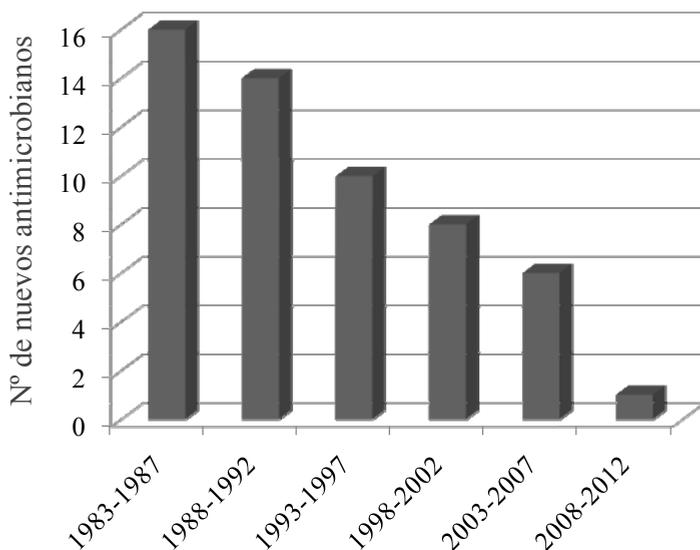


Fig. 2. Número de antimicrobianos aprobados desde 1983 hasta la actualidad según los datos de IDSA (Infectious Diseases Society of America).

incluyendo también a algunos antimicrobianos sintéticos con esta actividad. Este sentido más extenso del término antibiótico, será utilizado en esta exposición.

3. ESTRATEGIAS DE USO Y CONSUMO DE LOS ANTIBIÓTICOS

El uso de los antibióticos es requerido para el tratamiento, control y prevención de las enfermedades infecciosas de humanos y animales. Estos compuestos se emplean con estos fines principalmente en medicina humana y en veterinaria, pero se utilizan también, aunque en menor medida, en agricultura. Durante mucho tiempo (desde la década de 1950), los antibióticos también se han empleado como promotores del crecimiento de animales (especialmente para el engorde de aves y de cerdos), aunque este uso está totalmente prohibido desde 2006 en toda la Unión Europea (UE); sin embargo, todavía se utilizan con este fin en países de otros continentes.

Hagamos un poco de historia del uso de antibióticos en alimentación animal. La capacidad de los antibióticos para mejorar las tasas de crecimiento de los animales se conoce desde finales de los años cuarenta, cuando se observó que las aves alimentadas con productos de la fermentación de *Streptomyces aureofaciens*, que contenían tetraciclina, mejoraban su desarrollo. Más tarde, esta propiedad se identificó en múltiples antibióticos cuando eran usados en dosis subterapéuticas en el pienso de los animales de abasto. Desde la década de los cincuenta, la adición de antibióticos en pequeñas dosis al pienso de los animales fue una práctica habitual en muchos países para incrementar las producciones. A finales de los sesenta, surgieron las primeras voces de preocupación sobre el incremento de la resistencia en patógenos

humanos y la posible relación con el consumo de antibióticos como promotores del crecimiento en animales. En 1969, se publicó el informe británico Swann, donde se alertaba del posible riesgo de selección de bacterias resistentes en animales, que podrían ser transferidas al hombre. Dicho informe recomendaba que no se usasen como promotores del crecimiento de animales, antibióticos que estuviesen siendo utilizados en medicina humana, o antibióticos que seleccionasen resistencias cruzadas. En 1970 se publicó la Directiva Europea sobre los aditivos en la alimentación animal restringiendo el número de antibióticos que podían ser empleados con este fin, aunque todavía permitió un grupo importante de ellos (diferentes a los usados en humanos, pero con mecanismos de acción y de resistencia similares) (77, 80).

A mediados de la década de 1990, diferentes grupos europeos publicaron datos que permitían establecer relaciones entre el uso de antibióticos como promotores del crecimiento animal y el incremento de ciertas resistencias en bacterias de gran interés en Medicina (1, 7, 46, 67). Se inició un enorme debate en el seno de la UE, en el que también participó la OMS, lo que motivó que, en 1997, se iniciase la prohibición de algunos antibióticos como aditivos en alimentación animal y que, en 2006, se prohibiese en la UE el uso de todos los antibióticos con este fin, por sus posibles riesgos para la salud humana. En otros países, la normativa en alimentación animal ha sido más permisiva, este es el caso de Estados Unidos (EEUU), donde todavía se emplean los antibióticos en alimentación animal. No obstante, el debate también se ha iniciado en ese país, y hay grupos de científicos que urgen una normativa mucho más restrictiva, referente al uso de antibióticos con este fin. En este sentido la Food and Drug Administration (FDA) habla de periodo de transición y está implementando una estrategia voluntaria para promover el uso prudente en animales de antibióticos de importancia médica (34).

Un tema de gran interés es conocer la **magnitud del consumo** de antibióticos en humanos y en animales para poder hacer estimaciones acerca de su posible implicación en la resistencia. Aunque los datos de consumo de antibióticos no están suficientemente documentados, se considera que, en la actualidad, aproximadamente la mitad de los mismos se consumen en medicina humana y la otra mitad en veterinaria (44, 59), contribuyendo en ambos casos de una manera importante a la selección de bacterias resistentes a estos compuestos.

En lo que respecta al **consumo de antibióticos en humanos**, en España, el 90% de los mismos se consumen en el ámbito extrahospitalario, mientras que el 10% restante se usan en el medio hospitalario. Si nos centramos en el consumo de antibióticos a nivel extrahospitalario, España estaría situada en la segunda posición de países europeos más consumidores, después de Francia (si se utilizan datos de ventas de antibióticos a través de las Estadísticas de Salud Medica Internacional); sin embargo, si se obtienen los datos de consumo de antibióticos a través de los reingresos a la Seguridad Social, España se situaría en una posición intermedia (10 de 27) en cuanto a los países consumidores de antibióticos (18, 84). En cualquier caso, y con independencia de los datos que se utilicen para analizar y comparar los consumos de antibióticos en los distintos países europeos, destaca el mayor consumo de estos fármacos en los países mediterráneos y el menor consumo en los países del Norte de Europa, lo cual se correlaciona, como veremos más adelante, con los patrones

y porcentajes de resistencia a antibióticos en patógenos de relevancia clínica. Por otro lado, cuando se estudia la prevalencia de automedicación y de almacenaje en el hogar, hay diferencias claras entre los países mediterráneos (mayor) y los países nórdicos y centroeuropeos (menor) (45).

La regulación y el consumo de antibióticos en animales varía mucho según el país de que se trate y la información sobre este consumo ha sido muy escasa hasta hace muy poco tiempo y aún sigue siéndolo. De acuerdo con algunos de los datos publicados hasta la fecha, más de la mitad de los antibióticos fueron destinados en la UE para uso no-humano, lo cual incluiría fundamentalmente el empleo en animales y una mínima cantidad que se usa en la agricultura (44, 59). Si consideramos sólo los antibióticos empleados en veterinaria en la UE, más del 80% se utilizaron en animales de abasto y el resto en animales de compañía (59, 83). En el caso de EEUU los datos no son claros y se estima, según la fuente consultada, que el consumo de antibióticos en animales con fines no terapéuticos podría ser superior a la cantidad administrada para usos terapéuticos (57). Los antibióticos se usan asimismo de manera intensiva en acuicultura, aunque existen pocos datos acerca del tipo y cantidad utilizada de los mismos (17).

Debido a la dificultad para disponer de datos claros y precisos sobre el consumo de antibióticos en animales, la Comisión Europea de Vigilancia del Consumo de Antimicrobianos en Veterinaria inició en 2009 un proyecto para la obtención de dichos datos en los países de la UE. El primer informe de este proyecto, publicado el año pasado (33), presenta datos de 9 países europeos en el periodo 2005-2009. Se detectan diferencias significativas de consumo de antibióticos en los distintos países, observándose un patrón Norte-Sur en el consumo de los mismos, similar a lo evidenciado en el caso del consumo en humanos. Por otro lado, aunque se observa una tendencia a la baja en el total de ventas de antibióticos en el periodo analizado, se produce un incremento en el consumo de ciertos antibióticos considerados como críticamente importantes en medicina humana (tales como las cefalosporinas de 3ª o 4ª generación y las fluoroquinolonas) (33). Se dispone, por otro lado, de algunos datos de consumo de antibióticos en animales en la UE y EEUU correspondientes a 2010, pero no se aprecia una tendencia a la baja en los mismos (35, 87).

4. EMERGENCIA Y PROPAGACIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

La emergencia de bacterias resistentes a los antibióticos ha ido paralela a la incorporación de los mismos al arsenal terapéutico (Figura 1). La industria farmacéutica fue modificando la estructura química de las moléculas de antibióticos ya conocidos y buscó, asimismo, nuevos antibióticos que fuesen esquivando los mecanismos de resistencia adquiridos por las bacterias. Sin embargo, aunque estas nuevas moléculas fueron eficaces durante unos años, las bacterias de nuevo desarrollaban nuevos mecanismos que incluían la resistencia a estos nuevos antibióticos. Ha existido durante décadas una verdadera batalla entre los investigadores y la industria farmacéutica en su deseo de buscar nuevas moléculas activas frente a las bacterias y las propias bacterias, en su afán por defenderse de la agresión de estas moléculas

que ponían en peligro su supervivencia. Esta “batalla” la han ganado casi siempre las bacterias. La resistencia a los antibióticos es un extraordinario modelo de evolución biológica y en el apartado siguiente se analizarán las distintas estrategias que disponen las bacterias para hacerse resistentes a estos fármacos

En muchas bacterias de interés clínico se han producido cambios importantes en los fenotipos de resistencia a los antibióticos, y este fenómeno ha sido especialmente relevante en los últimos años para algunas asociaciones bacteria-antibiótico. En este sentido, cabe destacar los problemas clínicos derivados de la emergencia y diseminación a nivel hospitalario o comunitario de enterobacterias resistentes a cefalosporinas de amplio espectro o a carbapenémicos por producción de diferentes tipos de beta-lactamasas; de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y recientemente a linezolid o vancomicina; de *Enterococcus* resistente a vancomicina; de *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* pan-resistentes, incluyendo la producción de muy diversas carbapenemasas, entre otros muchos. Actualmente existen, por ejemplo, cepas de *P. aeruginosa* o de *Acinetobacter* que son resistentes a la mayor parte de los antibióticos disponibles por lo que se plantean serios problemas terapéuticos y, en ocasiones, se tiene que recurrir a antibióticos muy antiguos que son a veces los únicos eficaces para tratar determinados patógenos, como por ejemplo la colistina (65).

La Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antimicrobianos (EARS-Net) realiza el seguimiento anual de la evolución de la resistencia a determinados antibióticos en aislados invasivos de ciertas bacterias de gran importancia clínica, analizando los datos aportados por los distintos países (29). Se detecta un patrón Norte-Sur en lo que respecta a la prevalencia de resistencia a antibióticos para la mayoría de los microorganismos analizados, con mayores tasas de resistencia en los países mediterráneos y menores en los nórdicos, lo cual concuerda con los datos de consumo de antibióticos anteriormente indicados. En el periodo 2002-2009 se observa un alarmante incremento en la proporción, por ejemplo, de cepas de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de amplio espectro en la mayor parte de los países europeos y, asimismo, se observa un incremento en la proporción de cepas de *E. coli* resistentes a 2, 3 o 4 familias de antibióticos de gran relevancia clínica (aminopenicilinas, cefalosporinas de amplio espectro, fluoroquinolonas o aminoglucósidos) (38).

El seguimiento y el control de la diseminación de clones bacterianos multiresistentes es un objetivo prioritario tanto a nivel hospitalario como comunitario (y como veremos más adelante, también en el ámbito animal). En este sentido, destaca lo mucho que se ha avanzado en el desarrollo de técnicas de tipado molecular, y especialmente el interés de la técnica de “multi-locus-sequence-typing” (MLST), entre otras, que permite realizar estudios poblacionales para conocer la evolución de clones multiresistentes en diferentes ámbitos, y la detección de clones epidémicos que se pueden diseminar en distintos hospitales (56, 68).

La resistencia a los antibióticos supone un problema clínico, pero también se traduce en un problema económico. Según un informe del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades y la Agencia Europea del Medicamento, se estima que en Europa se producen alrededor de 25.000 muertes al año causadas por un grupo seleccionado de bacterias multiresistentes (*S. aureus*, *Enterococcus faecium*,

Streptococcus pneumoniae, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp y *Pseudomonas aeruginosa*), y las infecciones causadas por estos microorganismos podrían suponer alrededor de 1,5 billones de euros al año (30).

5. MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS Y ESTRATEGIAS DE ADQUISICIÓN Y DISEMINACIÓN DE LOS MISMOS

Un antibiótico necesita alcanzar su diana de acción, en una concentración suficiente y durante el tiempo adecuado, para poder inhibir el crecimiento o causar la muerte bacteriana. Las bacterias pueden utilizar diferentes mecanismos generales para hacerse resistentes a la acción de los antibióticos (Figura 3):

- 1) Evitar que el antibiótico entre en la bacteria. En este sentido, las bacterias pueden modificar su pared celular o su membrana haciéndola impermeable a la entrada del antibiótico.
- 2) Producir enzimas que modifican o inactivan al antibiótico. Este es el caso por ejemplo de las beta-lactamasas, enzimas de gran importancia implicadas en la inactivación de los antibióticos beta-lactámicos.
- 3) Modificar la diana de acción del antibiótico, de tal manera que este compuesto no pueda ejercer su acción inhibitoria.
- 4) Expulsar el antibiótico al exterior de la bacteria, a través de la actuación de unas bombas de flujo, que eliminan el antibiótico fuera de la célula.
- 5) Proteger la diana o el antibiótico evitando la interacción entre ambos.

Por otro lado, los mecanismos de resistencia que presentan las bacterias pueden ser de naturaleza **intrínseca** (es decir, lo poseen todas las bacterias de la misma especie o grupo bacteriano de manera innata) o bien de naturaleza **adquirida** (solo lo poseen ciertas bacterias de la especie e implica adquisición de los mismos).

La siguiente cuestión sería: ¿qué estrategias utilizan las bacterias para hacerse resistentes o adquirir nuevos mecanismos de resistencia? En este sentido, podemos considerar:

A) Mutaciones. Las bacterias pueden hacerse resistentes a un determinado antibiótico mediante mutaciones en genes que codifican la síntesis de proteínas importantes para que el antibiótico actúe, bien por estar implicadas en su transporte, en su diana de acción, en su expulsión, etc. Las bacterias se dividen muy rápidamente (cada 20-30 minutos, en el caso de algunas bacterias patógenas para el hombre) y poseen una elevada tasa de mutación. Si debido al azar, una de estas mutaciones le permite a la bacteria sobrevivir en presencia del antibiótico, la misma presión selectiva de éste va a favorecer la aparición de una población bacteriana resistente, mientras que la población bacteriana sensible morirá (76). Desde el punto de vista evolutivo, las mutaciones supondrían no solo “un error útil”, sino una “estrategia evolutiva de adaptación”. Hoy día se sabe que los antibióticos no se limitan a favorecer la selección de bacterias resistentes a los mismos, sino que también son capaces de incrementar la tasa de mutación de las bacterias, acelerando la variabilidad genética y aumentando, por tanto, las posibilidades de adquisición de resistencia (11).

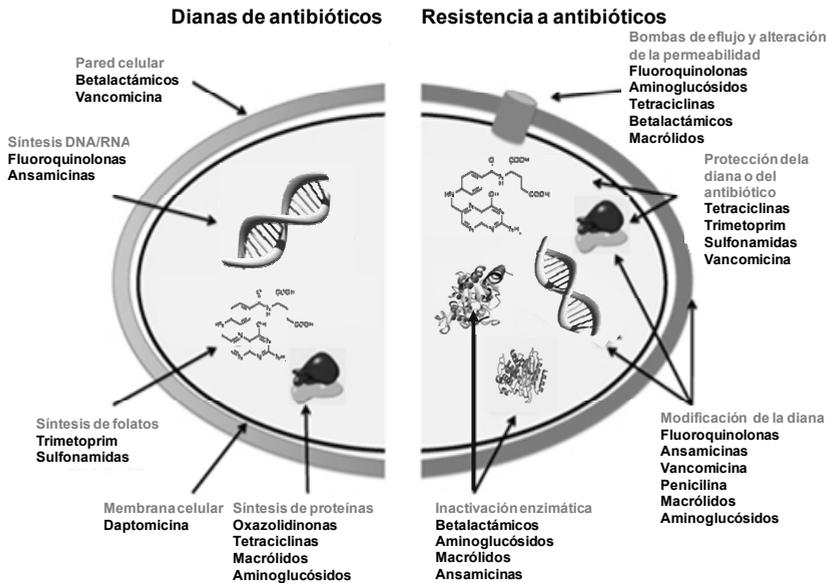


Fig. 3. Dianas de acción de los antibióticos y mecanismos de resistencia (modificada de referencia 94).

Cuando la resistencia a antibióticos se debe a las mutaciones en genes intrínsecos, tiene menor implicación epidemiológica, ya que sólo se transfiere por vía vertical (de progenitores a células hijas), pero no por transferencia horizontal. Este es el caso, por ejemplo, de la resistencia a quinolonas por mutación en las dianas de unión del antibiótico (topoisomerasas) que afectan a la replicación del DNA (71).

B) Adquisición y movilización de genes de resistencia exógenos mediante determinadas plataformas genéticas. Las bacterias utilizan sistemas, algunos de ellos complejos, en primer lugar, para acumular genes de resistencia a antibióticos (los integrones) y, posteriormente, para movilizarlos y diseminarlos a otras bacterias, incluso de géneros muy diferentes (plásmidos y transposones) (Figura 4).

Los *plásmidos*, son elementos genéticos extracromosómicos capaces de replicarse de forma autónoma, los cuales contienen genes que, en general, no son vitales para la bacteria (por lo cual pueden sobrevivir sin ellos), pero que le permiten tener ventajas para mantenerse en medios adversos. De esta forma, muchos de estos plásmidos contienen genes de resistencia que permiten a la bacteria sobrevivir en presencia del antibiótico. Los transposones, por su parte, son secuencias de DNA con gran capacidad de movimiento pudiendo saltar a diferentes partes del genoma de una célula. Por ello, si los genes de resistencia están localizados en plásmidos o en transposones conjugativos representan una seria amenaza, por su facilidad de diseminación entre bacterias de muy diversos ecosistemas, con la posibilidad de diseminación global de la resistencia.

Los integrones son, por otro lado, unos sistemas tremendamente eficaces para la captación y acumulación de múltiples genes de resistencia a antibióticos. Se caracte-

rizan por presentar una enzima que permite integrar de manera consecutiva genes en forma de casetes génicos, en su mayor parte de resistencia a antibióticos, los cuales se pueden expresar conjuntamente cuando la bacteria los necesita, por estar en presencia de alguno de los antibióticos. La mayor parte de los integrones contienen más de un gen de resistencia (algunos de ellos pueden albergar más de 10), que afectan a muy diversas familias de antibióticos, y que su expresión está regulada por distintos tipos de promotores (70, 85). Estos integrones pueden estar incluidos en transposones y, posteriormente, éstos en plásmidos, que serán plásmidos de “multi-resistencia”. Además, estos plásmidos tienen la capacidad de transferirse fácilmente entre bacterias (Figura 4). Existen, también, otros sistemas de movilización que favorecen la diseminación de genes de resistencia, como es el caso de las islas genómicas, las secuencias de inserción comunes (ISCR) o la movilización mediada por fagos. Se sabe, además, que cuanto más material genético exógeno posee una bacteria, mayor es su capacidad para seguir adquiriendo nuevo material genético. Todo ello, favorecido por los procesos selectivos a los que se ve sometida la bacteria. Algunos autores han denominado a este fenómeno “*capitalismo genético*” (9).

Gracias a todas estas plataformas genéticas, los genes de resistencia pueden ser transferidos entre diferentes bacterias por transferencia horizontal. La transferencia de plásmidos o de transposones conjugativos (que pueden contener integrones) entre bacterias, ocurre fundamentalmente en aquellos ecosistemas en los que hay muchas bacterias y estas se encuentran muy próximas unas de otras, mediante el proceso de conjugación bacteriana. Uno de los entornos en los cuales las bacterias se encuentran en contacto físico muy íntimo, es el intestino grueso. De esta forma, la microbiota intestinal de las personas y los animales puede ser, como veremos más adelante, un medio idóneo para que ocurran todos estos procesos de transferencia de genes de resistencia, lo cual tiene una gran importancia epidemiológica y evolutiva (74). Otro medio idóneo para los procesos de transferencia de genes de resistencia es el medio acuático, donde las bacterias intestinales liberadas a través de las heces pueden entrar en contacto con las bacterias acuáticas y se puede producir un fructífero intercambio genético, importante en el proceso evolutivo de la resistencia a los antibióticos (13).

6. EFECTOS DESEADOS E INDESEADOS DE LOS ANTIBIÓTICOS. EL MICROBIOMA HUMANO Y ANIMAL

Los antibióticos se usan para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, tanto en las personas como en los animales, y tienen un efecto bactericida (causando la muerte) o bacteriostático (inhibiendo el crecimiento) sobre el patógeno que se pretende erradicar. No obstante, los antibióticos también tienen un efecto secundario, no deseado, ya que actúan ejerciendo una presión selectiva sobre las bacterias que componen la compleja microbiota de las personas y de los animales, favoreciendo la selección de bacterias resistentes. Este aspecto será analizado a continuación.

Los seres humanos están constituidos no sólo por sus propias células, sino también por una gran cantidad de microorganismos (en gran medida bacterias) que nos acompañan, e interaccionan con nuestras células, siendo necesarios para el

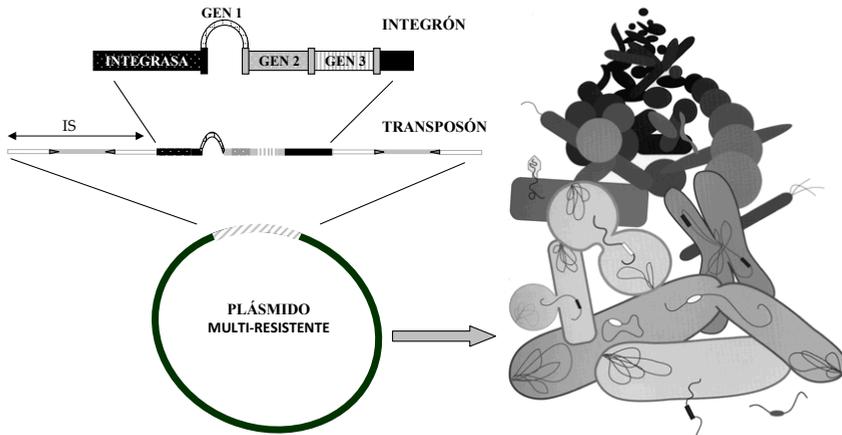


Fig. 4. Representación de los integrones que pueden ser incorporados en transposones y posteriormente en plásmidos los cuales pueden ser movilizados de una bacteria a otra por conjugación, especialmente en ambientes con elevada población microbiana, como es el caso del intestino (tomado de referencia 76).

adecuado equilibrio y estado de salud de los individuos. A este conjunto de microorganismos que forma parte del organismo humano, las comunidades microbianas que constituyen y los genomas que albergan, se le ha denominado recientemente el **microbioma**. El microbioma humano ha despertado un enorme interés por parte de los científicos y numerosos grupos de investigación están tratando de descifrar su complejidad, apoyándose en las nuevas tecnologías de la metagenómica, para analizar sus estrechas relaciones con la salud (82). Algunos autores consideran al microbioma el último “*órgano humano*” por investigar (14). El proyecto microbioma humano es una extensión del proyecto genoma humano, que intenta caracterizar las comunidades microbianas encontradas en diversas localizaciones del cuerpo humano para determinar las posibles correlaciones entre los cambios en dicho microbioma y el estado de salud. Dentro del microbioma humano, el intestinal posee unas características especialmente relevantes por su diversidad y complejidad. Las bacterias del ecosistema intestinal están continuamente expuestas al medio externo y en definitiva, a bacterias de otros ecosistemas y a muy diversas sustancias químicas (los antibióticos, entre otras muchas), que a través de los alimentos o del agua llegan a dicho medio; por otro lado, las bacterias intestinales y los antibióticos no absorbidos pueden ser liberadas al exterior a través de las heces.

Cuando nacemos, nuestro organismo está libre de bacterias pero rápidamente nos vemos expuestos a una gran diversidad de microorganismos, procedentes de nuestra propia madre, de otros individuos, de los alimentos o del ambiente. Se va produciendo la colonización de ciertas áreas del organismo: primero, de una manera transitoria y, posteriormente, de forma más estable, mediante el establecimiento de comunidades microbianas complejas y específicas de cada localización. Las áreas de nuestro organismo más densamente pobladas y que presentan las comunidades microbianas más complejas son el colon y la cavidad oral (76). Veamos algunos datos para darnos

cuenta de la importancia de las bacterias para el ser humano. En un individuo de unos 70 Kg, el componente microbiano (en su mayor parte constituido por bacterias) representa 1,25 Kg. En términos de número de células, los datos aún son más sorprendentes, ya que el número de células microbianas (10^{14}) es 10 veces superior al de células humanas del organismo (10^{13}), y el número total de genes no repetidos de estas comunidades microbianas puede ser de más de 3 millones (150 veces superior al del huésped humano), lo que representa un enorme potencial metabólico (82). Se estima que el colon puede estar colonizado por 500-1000 microorganismos diferentes y que un tercio del material fecal está compuesto por microorganismos (40). Por ello, la co-evolución del ser humano con las comunidades microbianas que habitan su tracto intestinal (y de otras localizaciones), supone un excelente ejemplo de simbiosis, en el cual tanto el ser humano como los microorganismos obtienen beneficios. Es muy importante que la compleja microbiota intestinal se mantenga estable, ya que esto supone una barrera para la proliferación de microorganismos patógenos y perjudiciales, ejerciendo un efecto beneficioso en el individuo. Una situación parecida acontece en el caso de los animales que también poseen complejas comunidades microbianas en su tracto gastrointestinal.

Cuando los antibióticos se usan en humanos o en animales (especialmente por vía oral), pueden tener efectos indeseados en la microbiota intestinal como pueden ser:

1) Inhibición de especies o géneros bacterianos sensibles a los antibióticos, con el posible sobrecrecimiento de otras especies o géneros, que de manera natural son resistentes al antibiótico, ocasionando un desequilibrio de dicha microbiota intestinal. Puede por ejemplo, disminuir la proporción de bacterias lácticas beneficiosas del género *Lactobacillus* sensibles al antibiótico y aumentar la proporción de levaduras o de otros géneros de bacterias resistentes al antibiótico y no beneficiosas para el organismo.

2) Selección de bacterias de una determinada especie resistentes al antibiótico usado (por ej. *E. coli* resistente a ampicilina), eliminando las de la misma especie sensibles al antibiótico; en este caso, la proporción de especies no se modifica pero sí se modifica la sensibilidad a los antibióticos de determinadas especies bacterianas de la microbiota intestinal.

3) Las bacterias resistentes seleccionadas en el intestino pueden transferir los genes de resistencia a otras bacterias, tanto patógenas como no patógenas del intestino, incrementando el problema de la resistencia. Asimismo, los antibióticos o las bacterias resistentes pueden ser eliminados al ambiente a través de las heces contaminando las aguas, tierras etc. Los antibióticos inalterados en el ambiente pueden a su vez contribuir a la selección de bacterias resistentes en medios naturales, en el periodo en el que son activos. Además, estos compuestos pueden crear un desequilibrio en la microbiota de los ecosistemas naturales (13).

Por último, es importante señalar que con frecuencia, las infecciones son causadas por las propias bacterias del microbioma humano, y por tanto, cuanto más elevada sea la tasa de resistencia a los antibióticos del mismo, mayores problemas se pueden derivar para el tratamiento de dichas infecciones.

7. LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS. ¿PROBLEMA CLÍNICO O TAMBIÉN ECOLÓGICO?

Desde mediados de la década de 1990, y muy especialmente en los últimos años, los científicos han comenzado a concienciarse sobre una nueva dimensión del problema de la resistencia a los antibióticos. Como acabamos de ver, la resistencia no afecta solo a las bacterias patógenas de interés clínico, que se aíslan a partir de procesos infecciosos en el hombre y en los animales, sino que afecta también a las bacterias comensales (no patógenas), que forman parte de la microbiota de humanos y animales (especialmente de la intestinal) y de otros ecosistemas (alimentos, aguas, suelo, etc) y que se ven expuestas al uso masivo de los antibióticos en los distintos ámbitos. Además, algunos mecanismos de resistencia altamente preocupantes podrían haber surgido en ecosistemas naturales y, posteriormente, podrían haber pasado al ambiente hospitalario (19, 20, 58). Existe un continuo flujo e intercambio de bacterias resistentes y de genes de resistencia entre los diferentes ecosistemas (humano, animal, acuático, terrestre, etc). Por otro lado, con mucha frecuencia, las personas y los animales viajan, a veces a sitios muy lejanos, con lo que la posibilidad de intercambio de bacterias resistentes y de genes de resistencia se amplifica enormemente. Estamos en un mundo globalizado y la resistencia a los antibióticos no escapa a este concepto. Esto abre la posibilidad de aproximarse al estudio de la resistencia de los antibióticos desde una nueva dimensión: la ecológica. En la Figura 5 se puede observar las rutas de diseminación de las bacterias resistentes en los diferentes nichos ecológicos.

Hace unos años el interés de la comunidad científica se centraba básicamente en la realización de programas de vigilancia de la resistencia a los antibióticos en bacterias patógenas aisladas en procesos infecciosos en humanos o animales, pero en la actualidad, la situación ha cambiado. Existe un enorme interés en el ámbito internacional por la realización de programas de vigilancia de la resistencia a los antibióticos en bacterias tanto patógenas como comensales de los más diversos ecosistemas (animal, humano, alimentario, ambiente), con el objetivo de conocer de forma global el grado de diseminación de las bacterias resistentes y de los mecanismos de resistencia, y así poder predecir su evolución y establecer estrategias para su control. En estos programas de vigilancia es crucial, seleccionar bacterias que estén muy diseminadas en muchos ecosistemas y que puedan actuar tanto como *comensales* como patógenas, para de este modo analizar la presión selectiva de los antibióticos en los distintos ambientes. Las bacterias *E. coli* y *Enterococcus* cumplen los requisitos anteriormente mencionados y además son representantes de los dos grandes grupos de bacterias que conocemos, Gram-negativas y Gram-positivas, respectivamente. Por ello, estos dos tipos de bacterias son excelentes candidatos para los estudios de vigilancia, y son considerados como bacterias “*centinelas de la resistencia*”.

Nuestro grupo de investigación de “Ecología Molecular de la Resistencia a los Antibióticos” de la Universidad de La Rioja ha sido uno de los primeros en nuestro país en abordar esta nueva dimensión de la resistencia a los antibióticos. El grupo inició sus estudios de ecología de la resistencia a comienzos de la década de 1990 y ha realizado la caracterización de la resistencia a los antibióticos en muy diversos microorganismos (*E. coli*, *Enterococcus*, *S. aureus*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Klebsiella*,

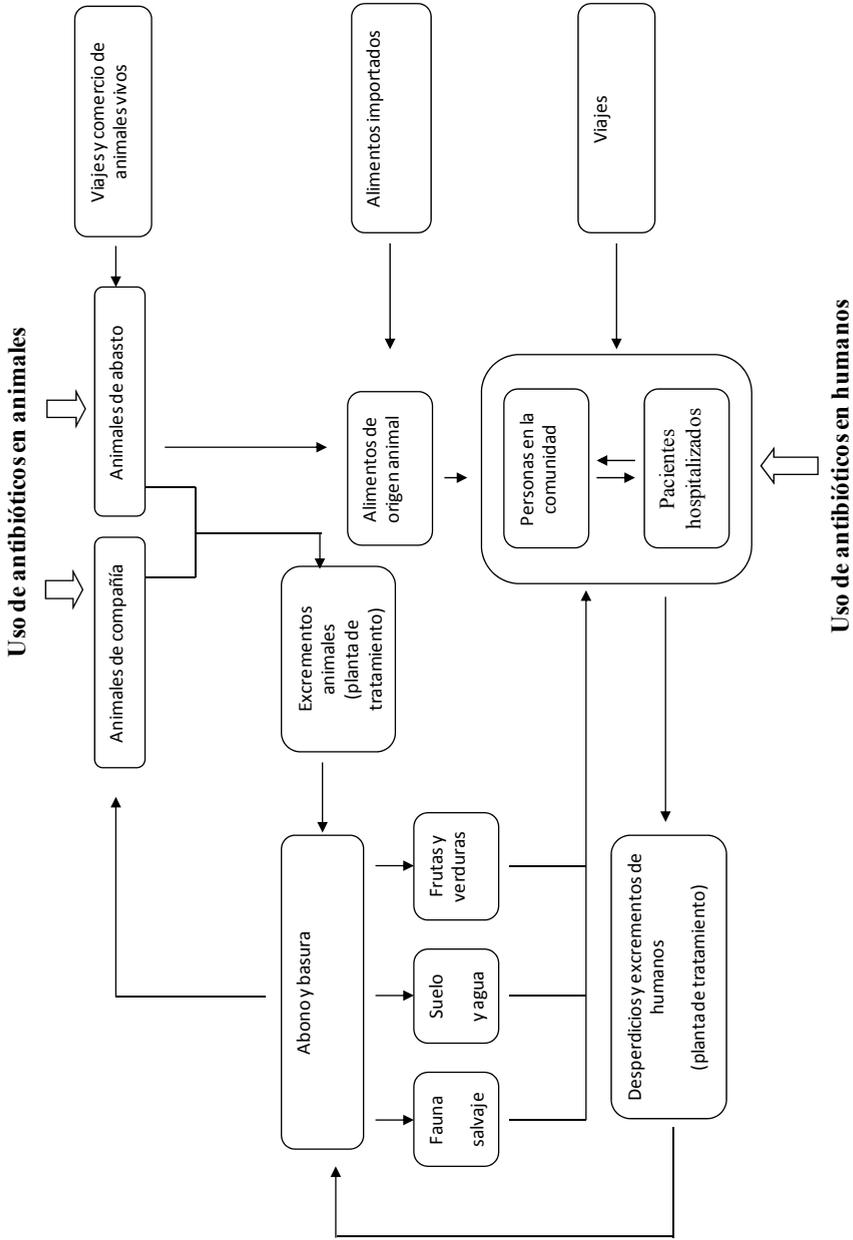


Fig. 5. Rutas de diseminación en diferentes ecosistemas de bacterias resistentes a antibióticos y de genes de resistencia (modificada de referencia 2).

etc.) representantes de bacterias “*centinelas de la resistencia*”, y también de zoonóticas y patógenas de humanos y de animales, procedentes de los más diversos nichos ecológicos (agua, alimentos, muestras fecales de animales de consumo, animales de compañía o salvajes, humanos sanos y enfermos, etc) y de las más variadas localizaciones geográficas, tanto de nuestro país como de otros países europeos y de otros continentes, con distintas políticas de uso de los antibióticos en medicina y en veterinaria. Los trabajos realizados por el grupo han permitido: i) conocer la prevalencia de algunas bacterias multirresistentes de interés clínico tanto en humanos como en animales, alimentos y ecosistemas ambientales; ii) detectar y caracterizar genéticamente nuevos mecanismos de resistencia en bacterias de diferentes ecosistemas; iii) analizar algunas de las estrategias que usan las bacterias para adquirir y transferir a otros microorganismos de su entorno los genes de resistencia a los antibióticos, realizando la identificación y caracterización de plásmidos e integrones; iv) realizar estudios poblacionales para determinar la presencia y diseminación de algunos clones bacterianos multirresistentes de interés tanto a nivel hospitalario como en otros ecosistemas (3, 16, 23, 27, 28, 43, 48, 53, 55, 61, 63, 69, 72, 86, 89). Los estudios llevados a cabo por el grupo en este campo, han puesto en evidencia que la microbiota intestinal de personas sanas y de animales puede ser un reservorio muy importante de muchos genes de resistencia a los antibióticos de gran importancia clínica, como es el caso de genes de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), o genes de resistencia a glucopéptidos, macrólidos o tetraciclinas, entre otros muchos, como se verá más adelante.

8. POSIBLE TRANSFERENCIA ANIMAL-HOMBRE DE BACTERIAS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA. ALGUNOS EJEMPLOS

Las barreras en la diseminación de bacterias multirresistentes entre el animal y el hombre son cada vez más difusas y veremos tres ejemplos representativos en los que esta transferencia se ha podido producir.

1) *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) de la línea genética ST398

S. aureus es un importante patógeno nosocomial implicado en múltiples infecciones hospitalarias, aunque también puede colonizar las fosas nasales de personas sanas sin causar enfermedad. Las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (cepas SARM) son especialmente relevantes porque la resistencia a la meticilina implica resistencia a la mayor parte de los antibióticos beta-lactámicos y con frecuencia también se asocia a resistencia a otros grupos de antibióticos, con lo cual supone un importante problema clínico. Las cepas SARM se han detectado fundamentalmente en infecciones hospitalarias habiéndose descrito, gracias a las técnicas de tipado molecular, diferentes clones, muchos de ellos, capaces de diseminarse por diversas aéreas geográficas. Según datos publicados por la Red Europea EARS-NET, la prevalencia de SARM entre los aislados invasivos de *S. aureus* es superior al 25% en muchos países europeos (incluido España). La epidemiología de este microorganismo ha

cambiado en los últimos años describiéndose cada vez con más frecuencia asociado a infecciones en pacientes de la comunidad, sin relación con el ámbito sanitario.

Hasta el año 2005 existían muy escasas referencias acerca de la detección de SARM en animales. La situación cambió drásticamente con la detección de una nueva línea genética de SARM denominada ST398, muy prevalente como colonizadora en animales de granjas, especialmente en cerdos (5, 88). Se trata de cepas que suelen presentar resistencia a múltiples antibióticos, además de a los beta-lactámicos, siendo, casi siempre, resistentes a tetraciclina. Además, se han detectado genes de resistencia nuevos o inusuales en cepas de esta variante genética lo que lleva a pensar en que SARM ST398 actúa como reservorio y donador de los mismos con el consiguiente riesgo que ello conlleva.

Dada la elevada prevalencia de SARM ST398 en animales sanos de producción, era de esperar que personas en contacto directo con estos animales tuvieran un mayor riesgo de colonización, y consecuentemente de infección (5). Son cada vez más los casos de transmisión animal-hombre descritos, algunos de ellos reportados por nuestro grupo de investigación (6, 51) y aunque en su mayoría se trata de lesiones cutáneas, se han detectado casos de suma gravedad en pacientes inmunocomprometidos (52). Se ha observado, también, su incorporación en el medio hospitalario detectándose cada vez con más frecuencia entre los aislados clínicos (54), lo que exige una monitorización futura para conocer las implicaciones de SARM ST398 en salud. Por otra parte, también se han aislado cepas SARM de la nueva variante ST398 en alimentos (26, 36) y, aunque, a priori, la presencia de SARM en alimentos es baja, es importante monitorizarla ya que puede contribuir a la expansión de este microorganismo resistente de tanta relevancia clínica.

El origen de la variante genética ST398 no está muy claro, pero estudios recientes sugieren que SARM ST398 podría provenir inicialmente de cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina (SASM) ST398 de origen humano (64). Se cree que esta variante pudo pasar posteriormente a los animales (especialmente al cerdo) y adaptarse al ecosistema animal, adquiriendo en este medio la resistencia a la meticilina y también a la tetraciclina. Conviene mencionar que la tetraciclina es un antibiótico ampliamente usado en animales, especialmente en ganado porcino, lo cual pudo contribuir a la selección y diseminación de SARM ST398 en animales. También se ha sugerido que compuestos de zinc, los cuales se usan a menudo para prevenir o tratar diarrea en cerdos, podrían haber contribuido a la emergencia de este clon en animales (21). De esta forma, los metales pesados podrían constituir un factor de co-selección de cepas resistentes a antibióticos. Recientemente, nuestro grupo ha descrito un plásmido en una cepa de *S. aureus* ST398 que además de albergar el gen de resistencia a macrólidos *erm*(T) albergaba un operón de resistencia al cadmio (42). Por tanto, las cepas SARM ST398 se están diseminando en el medio animal y también en el humano y estos microorganismos podrían actuar como reservorio de genes de resistencia debido a su gran capacidad para captar y transferir elementos genéticos móviles.

2) *Escherichia coli* productora de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs)

E. coli es un microorganismo que forma parte de la microbiota intestinal de personas y de animales sanos y al mismo tiempo es un importante patógeno nosocomial implicado en múltiples procesos infecciosos. Las BLEEs son enzimas que hidrolizan las cefalosporinas de amplio espectro (como es el caso de la cefotaxima y la ceftazidima), antibióticos de gran importancia clínica. En la última década se ha producido un incremento alarmante en la prevalencia de cepas clínicas de *E. coli* productoras de BLEEs aisladas en nuestros hospitales (22), siendo especialmente importante la emergencia de enzimas de tipo CTX-M, sobre todo en pacientes con infección urinaria y de la comunidad. Las cepas de *E. coli* productoras de BLEEs suelen presentar un fenotipo de multirresistencia que incluye otros antibióticos de gran relevancia clínica como son las fluoroquinolonas.

En estudios llevados a cabo por distintos grupos, incluido el nuestro (32, 49, 81), se ha puesto de manifiesto que esta situación a nivel hospitalario ha ido en paralelo a la emergencia de cepas de *E. coli* productoras de BLEEs de tipo CTX-M en la microbiota intestinal de personas y de animales sanos (especialmente en animales de abasto) y en alimentos de origen animal. Se ha constatado con frecuencia una concordancia entre las variantes genéticas de enzimas CTX-M detectadas en humanos, animales y alimentos y aún más, se ha demostrado similitud entre los plásmidos que portan los genes de estas beta-lactamasas en cepas de los tres orígenes. Sin embargo, el tipo de clones de *E. coli* que contienen estos plásmidos son muy diversos. Todo ello hace pensar que se ha producido la emergencia y amplia diseminación de cepas de *E. coli* productoras de beta-lactamasas de tipo CTX-M de manera paralela en el ámbito humano y animal, gracias a la inclusión de los genes codificantes de estas enzimas en plásmidos con alta capacidad de diseminación en muy diversos clones de *E. coli*, que con frecuencia también portan genes de resistencia para otros grupos de antibióticos. Por tanto, la microbiota intestinal de personas y de animales sanos y los alimentos constituyen un reservorio importante de este tipo de genes de resistencia, y es muy probable que exista un flujo de estas bacterias multirresistentes entre el animal y el hombre y que la cadena alimentaria pueda desempeñar un papel importante en esta transferencia. Otro ejemplo de diseminación de bacterias de *E. coli* productora de BLEEs (en concreto de la variante CTX-M-15) a través de la cadena alimentaria es el reciente brote causado en Alemania por una cepa de *E. coli* O104:H4 multirresistente productora de toxina shiga, causante del síndrome urémico hemolítico (60).

Se ha demostrado que los genes codificantes de enzimas CTX-M detectados en plásmidos en cepas de *E. coli*, tienen su origen en genes procedentes del cromosoma de una bacteria del suelo, concretamente de *Kluyvera* (20). Recientes investigaciones ponen de manifiesto la presencia de cepas de *E. coli* productoras de BLEEs del tipo CTX-M en heces de animales salvajes (23, 62), lo cual evidencia que otros factores, además del uso de antibióticos, pueden estar contribuyendo a la diseminación de este tipo de resistencia en algunos ecosistemas naturales.

3) *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV)

En el año 1988 se detectaron las primeras cepas de *Enterococcus* con resistencia adquirida a vancomicina (con el genotipo *vanA*) en dos hospitales europeos (de Francia y Reino Unido) y en los años siguientes se siguieron detectando nuevos aislamientos de *Enterococcus* con genotipo *vanA*, pero siempre a nivel hospitalario. Este tipo de resistencia presenta una gran importancia clínica sobre todo por la posibilidad de que pudiese ser transferida a cepas de SARM. La sorpresa surgió cuando se detectaron las primeras cepas de *Enterococcus vanA* fuera del ámbito hospitalario, y en concreto en animales o aguas residuales en Reino Unido o en España (15, 78). A partir de estos primeros estudios, nuevos trabajos llevados a cabo en distintos grupos de investigación, incluido el nuestro (46, 66), pusieron de manifiesto la emergencia de cepas ERV con genotipo *vanA* en animales y alimentos en distintos países de la UE. Este hecho se relacionó con el uso de avoparcina (antibiótico muy similar a la vancomicina utilizada en humanos) como promotor del crecimiento en animales de abasto (especialmente pollos y cerdos). Por todo ello, se prohibió en la UE el uso de avoparcina en animales con este fin en 1997 (en algunos países europeos esta prohibición se produjo con anterioridad). A través de un modelo animal en pollos, nuestro grupo demostró que el uso de avoparcina en animales favorecía la selección de cepas de *Enterococcus* con genotipo *vanA* en el intestino de los pollos (67). La avoparcina fue el primer antibiótico que se prohibió como promotor del crecimiento animal en la UE, y secuencialmente, se fueron eliminando otros hasta que, en 2006 se produjo la prohibición total de todos ellos, como se ha comentado anteriormente. A partir de la prohibición de la avoparcina en animales se evidenció una disminución en la frecuencia de detección de cepas ERV (46), aunque se han seguido detectando dichas cepas resistentes tanto en animales de abasto como también en animales salvajes (46, 79). Probablemente existe un proceso de co-selección, porque los plásmidos que portan el gen *vanA*, también contienen otros genes de resistencia a antibióticos que se utilizan con fines terapéuticos o profilácticos en animales (46).

Como hemos visto, numerosos estudios han detectado bacterias resistentes a antibióticos de gran relevancia clínica en animales de abasto o en alimentos y de hecho, hoy en día, se considera a la transferencia de bacterias multirresistentes del animal al hombre, a través de la cadena alimentaria, como un problema de seguridad alimentaria. Por ello, la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha promovido el desarrollo de dos grupos de trabajo para evaluar el riesgo que puede suponer para el hombre, la frecuente detección de cepas de *E. coli* productoras de BLEEs o bien de cepas de SARM de la línea genética ST398 en animales o alimentos (31, 32). Por tanto, el concepto de la resistencia a los antibióticos como un problema más global, que escapa al ámbito exclusivamente clínico, va cobrando cada vez más fuerza, incluyendo este nuevo ámbito de la Seguridad Alimentaria. En este sentido, investigadores del campo clínico, veterinario y de la microbiología alimentaria están aunando esfuerzos en investigación en esta área, para profundizar en todos estos aspectos, desde una perspectiva amplia y global.

9. ORIGEN DE LOS GENES DE RESISTENCIA. EL RESISTOMA ANTIBIÓTICO

Durante mucho tiempo, el principal objetivo en investigación en el área de la resistencia a los antibióticos estaba relacionado con la emergencia en patógenos humanos y su epidemiología. Sin embargo, la presencia de genes de resistencia en las bacterias patógenas solo supone, como veremos más adelante, una mínima parte del total presente en el mundo microbiano.

La hipótesis más aceptada durante mucho tiempo acerca del origen de muchos de estos genes de resistencia ha sido que los propios microorganismos productores de antibióticos los poseían como mecanismos de defensa frente a estos compuestos que ellos mismos sintetizaban, los cuales podrían ser posteriormente transferidos a las bacterias patógenas. En la última década, diversos grupos de investigación han demostrado que las bacterias ambientales, especialmente las procedentes del suelo, contienen una gran diversidad de genes de resistencia, algunos similares a los detectados en las bacterias patógenas y muchos otros nuevos (19, 24, 37). Por otro lado, se ha observado grandes semejanzas estructurales entre algunos antibióticos y otras moléculas que participan en el metabolismo microbiano. Por ello, es posible que algunos genes de resistencia tengan una doble función: inactivar a los antibióticos y actuar en procesos celulares (detoxificación, como señalizadores en la comunicación intercelular o en procesos biosintéticos, entre otros) (11, 92). Todo esto hace pensar que el origen de los genes de resistencia es un tema mucho más complejo de lo inicialmente considerado, lo cual ha permitido iniciar nuevas líneas de investigación en este campo.

En este contexto, muy recientemente ha surgido el concepto del **resistoma antibiótico** que comprende el conjunto de todos los genes que contribuyen directa o indirectamente a la resistencia a los antibióticos. Dicho resistoma antibiótico estaría constituido por: a) los genes de resistencia de los microorganismos ambientales, muchos de ellos procedentes del suelo, tanto productores como no productores de antibióticos (**resistoma ambiental**); b) los genes de resistencia de las bacterias patógenas (**resistoma clínico**); c) los genes intrínsecos presentes en los cromosomas bacterianos que contribuyen a la resistencia (**resistoma intrínseco**); y d) los genes que codifican proteínas metabólicas pero que podrían ser los precursores de genes de resistencia a los antibióticos a través de procesos evolutivos y que han sido denominados genes de **protorresistencia** (93). La Figura 6 representa el resistoma antibiótico y la posible contribución de los distintos nichos al mismo. Puede observarse que el conjunto de genes de resistencia detectados en las bacterias patógenas representa una mínima parte del resistoma antibiótico global.

La resistencia a los antibióticos ha ocurrido en la naturaleza desde muy antiguo (25), mucho antes de la era antibiótica y lo que ha hecho el hombre en las 7 décadas de uso masivo de los antibióticos ha sido acelerar tremendamente el proceso evolutivo. Se estima que en el planeta puede haber alrededor de 5×10^{30} procariotas, y solo una fracción mínima está relacionada con enfermedades infecciosas en el hombre (93). Los microorganismos, muchos de ellos del suelo, están expuestos a la acción selectiva de los antibióticos producidos por otros microorganismos o



Fig. 6. El resistoma antibiótico y los distintos ámbitos implicados en el mismo (modificado de referencia 93).

liberados al medio tras su uso en humanos, animales o plantas (o a la acción de otros compuestos tóxicos, entre ellos metales pesados, biocidas etc, de diversos orígenes), y por ello han tenido que desarrollar estrategias de defensa frente a todos estos compuestos. Todos estos genes del resistoma ambiental pueden ser movilizados por mecanismos de transferencia horizontal a bacterias (tanto patógenas como no patógenas) de otros ecosistemas, incluyendo el compartimento humano, animal o el acuático entre otros. Al conjunto de todas estas plataformas de movilización de genes de resistencia (y con otras funciones) que existe en la naturaleza se le denomina **moviloma**. Los microorganismos ambientales constituyen el origen evolutivo de los genes de resistencia a los antibióticos y existe una enorme cantidad y diversidad de los mismos en la naturaleza.

El estudio del resistoma, entendido desde esta **perspectiva global**, es complejo pero permitirá entender las bases moleculares de la resistencia, su origen y su evolución, así como comprender porque la resistencia es tan prevalente y emerge tan rápidamente después de la incorporación de los antibióticos en la clínica. El siguiente paso sería estudiar en mayor profundidad los mecanismos de movilización por transferencia horizontal de estos genes del resistoma ambiental a las bacterias patógenas.

Con todo lo anteriormente expuesto, podemos decir que la emergencia y evolución de la resistencia a los antibióticos es un proceso tremendamente complejo y multifactorial (10) que depende de: 1) **la presión selectiva de los antibióticos** de diferente procedencia (medicina, veterinaria, agricultura o sintetizados por los microorganismos productores) sobre el conjunto de microorganismos que componen el microbioma ambiental, humano y animal. Es posible que otros **compuestos no antibióticos** (biocidas, detergentes, metales pesados etc) también influyan

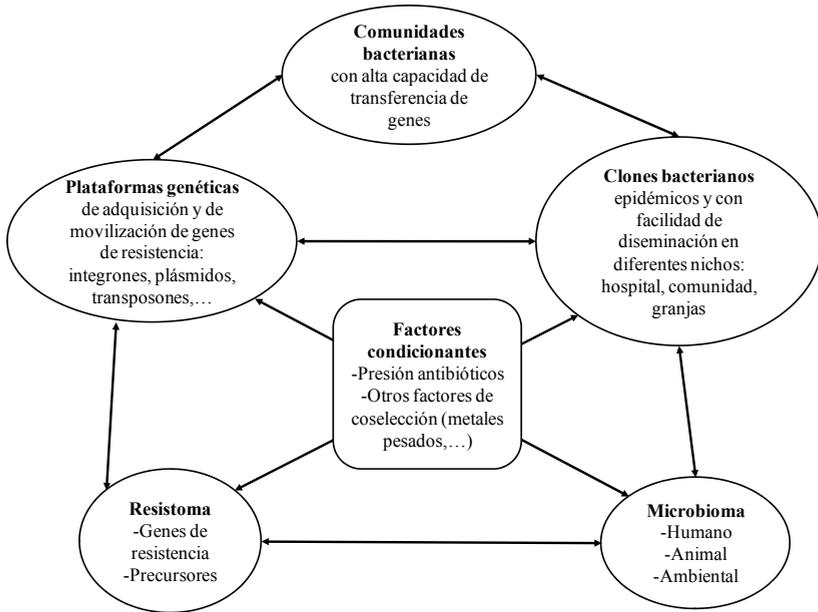


Fig. 7. La resistencia a los antibióticos y la complejidad de factores implicados en su emergencia, diseminación y evolución.

en este proceso selectivo; 2) la existencia de un **complejo resistoma** que contiene un “*pool*” de genes de resistencia muy diverso y abundante en continua evolución; 3) la presencia de **plataformas genéticas** eficaces que permiten la captación de los genes de resistencia (por ejemplo integrones) y su posterior movilización (como los plásmidos, transposones, fagos etc); 4) la incorporación de los genes de resistencia en **clones bacterianos epidémicos** que presenten facilidad para diseminarse en diferentes nichos (hospital, comunidad, granjas, etc); 5) la posibilidad de que los clones bacterianos se encuentren en **comunidades microbianas** con alta capacidad de transferencia de genes (Figura 7). Las nuevas herramientas de la metagenómica están permitiendo abordar el estudio de todas estas piezas que intervienen en el proceso de la resistencia y posiblemente, en un futuro, tengamos un mayor conocimiento de las rutas de evolución. Todos estos conocimientos son fundamentales, asimismo, para poder predecir en un futuro como puede evolucionar la resistencia ante la incorporación de nuevos antibióticos. Además, serán de gran utilidad para el diseño de nuevos fármacos utilizando la **estrategia eco-evo**, la cual tiene en cuenta el resistoma antibiótico y los aspectos evolutivos de la resistencia (10).

Hoy día vamos avanzando en el conocimiento de los factores que están involucrados en la evolución de la resistencia en los distintos compartimentos. No obstante, quedan muchos interrogantes por resolver: 1) ¿Qué funciones tienen muchos de los genes del resistoma antibiótico para los microorganismos ambientales? 2) ¿Qué concentración de antibióticos hay en el ambiente y si estas concentraciones son suficientes para seleccionar bacterias resistentes? 3) ¿Qué factores están involucrados

en la inducción de las plataformas genéticas que movilizan los genes de resistencia en el ambiente? 4) ¿Que rutas se siguen para transferir los genes de resistencia de los microorganismos ambientales a las bacterias patógenas?

10. LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS ¿ES UN PROBLEMA REVERSIBLE?

Esta es una pregunta que se realizan muchos científicos y responsables de políticas de uso de antibióticos en distintos ámbitos. Hay numerosos trabajos que relacionan el consumo de antibióticos con los niveles de resistencia a los mismos y se conocen ejemplos en que la reducción en el consumo de un determinado antibiótico se ha visto traducida en la disminución en la resistencia (46, 73). Sin embargo, en muchas ocasiones, esta correlación no existe. Vamos a analizar este aspecto para establecer cuáles son las causas de los diferentes comportamientos (4, 47):

A) Un concepto muy importante que debemos introducir es el de la *co-selección*. Con frecuencia, las bacterias son resistentes a varios antibióticos a la vez y los genes de resistencia están contenidos en el mismo plásmido, el cual se expresa y se transfiere a otras bacterias. En esta situación, se puede seleccionar la resistencia a un determinado antibiótico por el uso de otros antibióticos no relacionados, ya que sus genes de resistencia están localizados en el mismo plásmido. Por ello, a veces, la restricción en el uso de un determinado antibiótico, no se traduce en la disminución en la tasa de resistencia de las bacterias al mismo, porque quizás se está usando otro antibiótico que co-selecciona ambas resistencias. Por otro lado, hoy día se sabe que se puede producir co-selección de bacterias resistentes a antibióticos por efecto de compuestos que no son de tipo antibiótico, como es el caso de los metales pesados, detergentes, biocidas etc (8, 39, 41). Existen plásmidos que contienen de manera conjunta genes de resistencia a antibióticos y de resistencia a metales pesados (42), o a otros compuestos (biocidas, detergentes etc.), por lo que el contacto con dichos agentes puede co-seleccionar bacterias resistentes a antibióticos.

B) Por otro lado, la adquisición de un mecanismo de resistencia a antibióticos, le supone frecuentemente a la bacteria un *“coste biológico”*, que se traduce en una reducción en la velocidad de crecimiento. Cuando la bacteria resistente está en presencia del antibiótico, tiene ventaja sobre la bacteria sensible porque aunque crezca más despacio, al menos puede vivir (cosa que la bacteria sensible no puede hacer). En teoría, si el antibiótico desaparece (por ejemplo por una política restrictiva respecto a dicho antibiótico), las bacterias sensibles irían poco a poco reemplazando a las bacterias resistentes por poseer una mayor velocidad de crecimiento. Sin embargo, en muchas ocasiones no ocurre esta sustitución de poblaciones resistentes por poblaciones bacterianas sensibles en ausencia de antibiótico. Esto a veces es debido a la producción, al azar, de *“mutaciones compensatorias”* en la bacteria resistente que permiten compensar su mayor *“coste biológico”*, incrementándose su velocidad de crecimiento. En este caso, en ausencia de antibiótico, la bacteria resistente no estaría desfavorecida respecto a la bacteria sensible.

El uso de los antibióticos en medicina y en veterinaria es necesario para el tratamiento de las enfermedades infecciosas y, por ello, la resistencia a los mismos es

una consecuencia inevitable de dicho uso. Sin embargo, el uso responsable de los mismos es la mejor estrategia para que esta “situación inevitable” no alcance dimensiones incontrolables. La selección y diseminación de la resistencia en el mundo bacteriano es un proceso rápido, pero su reversión es compleja y mucho más lenta. Por ello, es tremendamente importante establecer políticas de uso de antibióticos adecuadas en todos los sectores para controlar dicho problema.

11. ESTRATEGIAS PARA ABORDAR EL PROBLEMA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Ante el grave problema clínico originado por el alarmante incremento de la resistencia a los antibióticos, hay autores que plantean la gran paradoja de estos compuestos “*cómo las drogas milagrosas están destruyendo el milagro*” (50). Ante esta situación, ¿qué estrategias se pueden llevar a cabo?

- 1) En primer lugar, es fundamental abordar la resistencia a los antibióticos como un problema global, tanto por los ámbitos profesionales que se ven involucrados, como los nichos ecológicos que se ven afectados, como también por su dispersión mundial. Por ello, se requiere un abordaje **multidisciplinar** del problema, a escala internacional, que implique a: los responsables del uso de los antibióticos en medicina y veterinaria, las autoridades sanitarias, los científicos, la industria farmacéutica y los propios pacientes. En los últimos años, y por primera vez, se han sentado en la misma mesa profesionales del sector médico, farmacéutico y veterinario, junto con los científicos y autoridades sanitarias para abordar el problema de forma conjunta, para buscar las causas y, sobre todo, vías de avance para evitar su propagación (76). Por otro lado, cada vez es más claro que en el tema de la resistencia bacteriana a los antibióticos no existen barreras, ni de especie, ni de nicho, ni geográficas, por lo que el abordaje debe ser a nivel mundial. En esta línea, ya existen pasos positivos con la estrategia transatlántica de lucha contra la resistencia que implica a la UE y EEUU (75).
- 2) Es necesario llevar a cabo **Programas de Vigilancia** de la resistencia a los antibióticos en bacterias de origen humano y animal e incluso ambiental y, asimismo, controlar la diseminación de clones bacterianos epidémicos que puedan propagarse en diferentes nichos y que puedan tener implicaciones en salud pública. El uso de las nuevas tecnologías de epidemiología molecular serán de gran utilidad en este campo. Por otro lado, extremar las medidas de higiene en todos los ámbitos es un aspecto de enorme importancia para evitar la propagación de bacterias resistentes.
- 3) Es fundamental el diseño de **Políticas adecuadas de uso prudente de antibióticos** tanto en medicina humana como en veterinaria (77). Uso prudente no significa sólo reducción en el consumo de antibióticos sino también prevención en el mal uso o sobreuso de los mismos y un buen diagnóstico de las infecciones para poder adoptar las terapias más adecuadas. El uso prudente de un antibiótico es especialmente útil cuando los niveles de resistencia al mismo son todavía bajos ya que, cuando se incrementan en

exceso, es complicada su reversión. La persistencia de la resistencia tiene mucha relación, como hemos visto, con el coste biológico que le suponga a la bacteria mantener ese gen y también con la posibilidad de que el mecanismo de resistencia esté ligado genéticamente a otros no relacionados y que puedan existir problemas de co-selección.

- 4) Llevar a cabo **Programas de concienciación** a todos los niveles (sector sanitario, pacientes, etc) sobre el problema de la resistencia a los antibióticos y las implicaciones de su mal uso. En este sentido, desde el año 2006 se están realizando campañas de concienciación en toda la UE, y se ha declarado el día 18 de noviembre como el día europeo para el uso prudente de los antimicrobianos. Algunos países de otros continentes se están sumando a esta iniciativa con la idea de poderlo convertir en el día mundial de concienciación del problema.
- 5) **Promover la Investigación** en diversos campos. En primer lugar en el desarrollo de nuevos antibióticos, especialmente enfocados a las bacterias gramnegativas multiresistentes que están suponiendo un verdadero problema clínico y frente a las cuales hay, actualmente, escasas alternativas terapéuticas. El uso de las nuevas tecnologías de la metagenómica y la biología estructural y la utilización de una estrategia eco-evo serán claves en la búsqueda de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas (12). Es importante, asimismo, la investigación en nuevos tratamientos “no antibióticos”, mediante el uso de probióticos, péptidos antimicrobianos, o fagos, entre otros. Por otro lado, es fundamental la investigación en nuevas estrategias de tratamiento y dosificaciones de antibióticos en humanos y en animales, que minimicen la selección de resistencia y en programas de control de la infección para evitar la propagación de clones bacterianos multiresistentes en el ámbito humano y animal. El avance en otros aspectos como las vacunas, especialmente en veterinaria, puede contribuir asimismo a reducir el uso de estos fármacos.

12. CONCLUSION FINAL

El fenómeno de la resistencia a los antibióticos es una amenaza global, que afecta a todos los ámbitos (medicina, veterinaria, seguridad alimentaria y medioambiente) y es una preocupación de carácter mundial y por ello se requiere la adopción de medidas armonizadas y globalizadas para su control. Las bacterias disponen de un gran arsenal de estrategias para defenderse del efecto de los antibióticos, que han sido modeladas a lo largo de millones de años de evolución y nosotros, con nuestra escasa experiencia de algo más de siete décadas de uso de los antibióticos, debemos utilizar otras estrategias para poder tener una buena posición en esta *batalla* desigual y conseguir controlar el problema de la resistencia a los antibióticos que tanta repercusión clínica posee.

He dicho.

REFERENCIAS

1. Aarestrup FM (1995). Occurrence of glycopeptides resistance among *Enterococcus faecium* isolates from conventional and ecological farms. *Microb Drug Resist*, 1:255-257.
2. Aarestrup FM (2006). Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. ASM Press, Washington D.C.
3. Alouache S, Kada M, Messai Y, Estepa V, Torres C, Bakour R (2012). Antibiotic resistance and extended-spectrum beta-lactamases in isolated bacteria from seawater of Algiers beaches (Algeria). *Microb Environ*, 27:80-86.
4. Andersson DI, Hughes D (2011). Persistence of antibiotic resistance in bacterial population. *FEMS Microbiol Rev*, 35:901-911.
5. Armand-Lefevre L, Ruimy R, Andremont A (2005). Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs. *Emerg Infect Dis*, 11:711-714.
6. Aspiroz C, Lozano C, Vindel A, Lasarte JJ, Zarazaga M, Torres C (2010). Skin lesion caused by ST398 and ST1 MRSA, Spain. *Emerg Infect Dis*, 16:157-159.
7. Bager F, Madsen M, Christensen J, Aarestrup FM (1997). Avoparcin used as growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev Vet Med*, 31:95-112.
8. Baker-Austin C, Wright MS, Stepanauskas R, McArthur JV (2006). Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends Microbiol*, 14:176-182.
9. Baquero F (2004). From pieces to patterns: evolutionary engineering in bacterial pathogens. *Nat Rev Microbiol*, 2:510-518.
10. Baquero F (2012). Metagenomic epidemiology: a public health need for the control of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect*, 18:67-73.
11. Baquero F, Blázquez J, Martínez JL (2002). Mutación y resistencia a antibióticos. *Investigación y Ciencia*, 315:72-78.
12. Baquero F, Coque TM, de la Cruz F (2011). Ecology and evolution as targets: the need for novel eco-evo drugs and strategies to fight antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 55:3649-3660.
13. Baquero F, Martínez JL, Cantón R (2008). Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr Opin Biotechnol*, 19:260-265.
14. Baquero F, Nombela C (2012). The microbiome as a human organ. *Clin Microbiol Infect*, 18:2-4.
15. Bates J, Jordens JZ, Selkon JB (1993). Evidence for an animal origin of vancomycin resistant-enterococci. *Lancet*, 342:490-491.
16. Briñas L, Moreno MA, Zarazaga M, Porrero C, Sáenz Y, García M, Domínguez L, Torres C (2003). Detection of the CMY-2, CTX-M-14 and SHV-12 β -lactamases in *Escherichia coli* isolates recovered from faecal samples of healthy chickens. *Antimicrob Agents Chemother*, 47:2056-2058.
17. Cabello CF (2006). Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environ Microbiol*, 8:1137-1144.
18. Campos J, Ferech M, Lázaro E, de Abajo F, Oteo J, Stephens P, Goossens H (2007). Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother*, 60:698-701.

19. Canton R (2009). Antibiotic resistance genes from the environment: a perspective through newly identified antibiotic resistance mechanisms in the clinical setting. *Clin Microbiol Infect*, 15:20-25.
20. Cattoir V, Poirel L, Aubert C, Soussy CJ, Nordmann P (2008). Unexpected occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in environmental *Aeromonas* spp. *Emerg Infect Dis*, 14:231-237.
21. Cavaco LM, Hasman H, Aarestrup FM (2011). Zinc resistance of *Staphylococcus aureus* of animal origin is strongly associated with methicillin resistance. *Vet Microbiol*, 150:344-348.
22. Coque TM, Baquero F, Canton R (2008). Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Euro Surveill*, 13:pii:19044.
23. Costa D, Poeta P, Sáenz Y, Vinué L, Rojo-Bezares B, Jouini A, Zarazaga M, Rodrigues J, Torres C (2006). Detection of *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases of the CTX-M, TEM and SHV classes in faecal samples of wild animals in Portugal. *J Antimicrob Chemother*, 58:1311-1312.
24. D'Costa VM, Griffiths E, Wright GD (2007). Expanding the soil antibiotic resistome: exploring environmental diversity. *Curr Opin Microbiol*, 10:481-489.
25. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, Froese D, Zazula G, Calmels F, Debruyne R, Golding GB, Poinar HN, Wright GD (2011). Antibiotic resistance is ancient. *Nature*, 477:457-61.
26. de Boer E, Zwartkruis-Nahuis JT, Wit B, Huijsdens XW, de Neeling AJ, Bosch T, van Oosterom RA, Vila A, Heuvelink AE (2009). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. *Int J Food Microbiol*, 134:52-56.
27. de Toro M, Rojo-Bezares B, Vinué L, Undabeitia E, Torres C, Sáenz Y (2010). In vivo selection of *aac(6)-Ib-cr* and mutations in the *gyrA* gene in a clinical *qnrS1*-positive *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* DT104B strain recovered after fluoroquinolone treatment. *J Antimicrob Chemother*, 65:1945-1949.
28. de Toro M, Sáenz Y, Cercenado E, Rojo-Bezares B, García-Campello M, Undabeitia E, Torres C (2011). Genetic characterization of the mechanisms of resistance to amoxicillin/clavulanate and third-generation cephalosporins in *Salmonella enterica* from three Spanish hospitals. *Int Microbiol*, 14:173-181.
29. EARS-NET, European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (2008). European Antimicrobial Resistance Surveillance Program. EARSS Annual Report 2008 (http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2008_EARSS_Annual_Report.pdf)
30. ECDC/EMA report (2009). The bacterial challenge: time to react. Available from http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
31. EFSA, European Food Safety Authority (2009). Assessment of the Public Health significance of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in animals and foods. *EFSA Journal*, 993:1-73.
32. EFSA, European Food Safety Authority (2011). Panel on biological hazards (BIOHAZ); Scientific opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum beta-lactamases and/or AmpC beta-lactamases in food and food-producing animals. *EFSA Journal*, 9:2322.
33. EMA, European Medicines Agency (2011). Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries (2005-2009) (EMA/238630/2011). Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/09/WC500112309.pdf

34. FDA, Food and Drug Administration (2010). The judicious use of medically important antimicrobial drugs in food-producing animals (Guidance #209). Available from (<http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM216936.pdf>)
35. FDA, *Food and Drug Administration* (2011). Summary report on antimicrobials sold or distributed for use in food-producing animals. Available from <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/AnimalDrugUserFeeActADUFA/UCM277657.pdf>.
36. Feßler AT, Kadlec K, Hassel M, Hauschild T, Eidam C, Ehrlich R, Monecke S, Schwarz S (2011). Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from food and food products of poultry origin in Germany. *Appl Environ Microbiol*, 77:7151-7157.
37. Forsberg KJ, Reyes A, Wang B, Selleck EM, Sommer MO, Dantas G (2012). The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science*, 337:1107-1111.
38. Gagliotti C, Balode A, Baquero F, Degener J, Grundmann H, Gür D, Jarlier V, Kahlmeter G, Monen J, Monnet DL, Rossolini GM, Suetens C, Weist K, Heuer O, EARS-Net Participants (Disease Specific Contact Points for AMR) (2011). *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*: bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009. *Euro Surveill*, 16:19819.
39. Gaze WH, Abdoulsam N, Hawkey PM, Wellington EMH (2005). Incidence of Class 1 Integrons in a quaternary ammonium compound-polluted environment. *Antimicrob Agents Chemother*, 49:1802-1807.
40. Gest H (2003). *Microbes, an invisible universe*. ASM Press, Washington D.C.
41. Gilbert P, McBain AJ (2003). Potential impact of increased use of biocides in consumer products on prevalence of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev*, 16:189-208.
42. Gómez-Sanz E, Kadlec K, Feßler AT, Billerbeck C, Zarazaga M, Schwarz S, Torres C (2012). Analysis of a novel *erm(T)*- and *cadDX*-carrying plasmid from methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* ST398-t571 of human origin. *J Antimicrob Chemother*, en prensa.
43. Gómez-Sanz E, Torres C, Lozano C, Fernández-Pérez R, Aspiroz C, Ruiz-Larrea F, Zarazaga M (2010). Detection, molecular characterization, and clonal diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 and CC97 in Spanish slaughter pigs of different age groups. *Foodborne Pathog Dis*, 7:1269-1277.
44. Grave K, Torren-Edo J, Mackay D (2010). Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. *J Antimicrob Chemother*, 65:2037-2040.
45. Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp FM, Burherhof GM, Mechtler R, Deschepper R, Tambic-Andrasevic A, Andrajati R, Monnet DL, Cunney R, di Matteo A, Edelstein A, Valinteliene R, Alkerwi A, Scicluna EA, Grzesiowski P, Bara A-C, Tesar T, Cizman M, Campos J, Stålsby Lundborg C, Birkin J (2010). Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis*, 12:452-459.
46. Hammerum AM, Lester CH, Heuer OE (2010). Antimicrobial-resistant enterococci in animals and meat: a human health hazard? *Foodborne Pathog Dis*, 7:1137-1146.
47. Johnsen PJ, Townsend JP, Bøhn T, Simonsen GS, Sundsfjord A, Nielsen KM (2009). Factors affecting the reversal of antimicrobial-drug resistance. *Lancet Infect Dis*, 9:357-364.
48. Jouini A, Vinué L, Slama KB, Sáenz Y, Klibi N, Hammami S, Boudabous A, Torres C (2007). Characterization of CTX-M and SHV extended-spectrum beta-lactamases and associated resistance genes in *Escherichia coli* strains of food samples in Tunisia. *J Antimicrob Chemother*, 60:1137-1141.
49. Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-Zandbergen A, Platteel T, Fluit AC, van de Sande-Bruinsma N, Scharinga J, Bonten MJ, Mevius D J, National ESBL surveillance group (2011). Dutch patients, retail chicken

- meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect*, 17:873-880.
50. Levy SB (2002). The antibiotic paradox. How the misuse of antibiotics destroy their curative powers. *Int Microbiol*, 5:155-156.
 51. Lozano C, Aspiroz C, Charlez L, Gómez-Sanz E, Toledo M, Zarazaga M, Torres C (2011a). Skin lesion by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398-t1451 in a Spanish pig-farmer. Possible transmission from animals to humans. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 11:605-607.
 52. Lozano C, Aspiroz C, Ezpeleta AI, Gómez-Sanz E, Zarazaga M, Torres C (2011b). Empyema caused by MRSA ST398 with atypical resistance profile, Spain. *Emerg Infect Dis*, 17:138-140.
 53. Lozano C, Aspiroz C, Sáenz Y, Ruiz-García M, Royo G, Gómez-Sanz E, Ruiz-Larrea F, Zarazaga M, Torres C (2012). Genetic environment and location of the *lnu(A)* and *lnu(B)* genes in MRSA and other staphylococci from animal and human origin. *J Antimicrob Chemother*, en prensa.
 54. Lozano C, Rezusta A, Gómez P, Gómez-Sanz E, Báez N, Martín-Saco G, Zarazaga M, Torres C (2012). High prevalence of *spa* types associated with the clonal lineage CC398 among tetracycline-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in a Spanish hospital. *J Antimicrob Chemother* (doi: 10.1093/jac/dks320)
 55. López M, Kadlec K, Schwarz S and Torres C (2012). First detection of the staphylococcal trimethoprim resistance gene *dfrK* and the *dfrK*-carrying transposon Tn559 in enterococci. *Microb Drug Res*, 18:13-18.
 56. López M, Rezusta A, Seral C, Aspiroz C, Marne C, Aldea ML, Ferrer I, Revillo MJ, Castillo FJ and Torres C (2012). Detection and characterization of a ST6 clone of *vanB2-Enterococcus faecalis* from three different hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 31:257-260.
 57. Marshall BM, Levy SB (2011). Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clin Microbiol Rev*, 24:718-733.
 58. Martínez, JL (2009). The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. *Proc R Soc B*, 276: 2521-2530.
 59. Moulin G, Cavalié P, Pellanne I, Chevance A, Laval A, Millemann Y, Colin P, Chauvin C, Antimicrobial Resistance ad hoc Group of the French Food Safety Agency (2008). A comparison of antimicrobial usage in human and veterinary medicine in France from 1999 to 2005. *J Antimicrob Chemother*, 62:617-625.
 60. Muniesa M, Hammerl JA, Hertwig S, Appel B, Brüssow H (2012). Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4: a new challenge for microbiology. *Appl Environ Microbiol*, 78:4065-4073.
 61. Poeta P, Costa D, Rodrigues J, Torres C (2005). Study of faecal colonization by *vanA*-containing *Enterococcus* strains in healthy humans, pets, poultry and wild animals in Portugal. *J Antimicrob Chemother*, 55:278-280.
 62. Poeta P, Radhouani H, Igrejas G, Gonçalves A, Carvalho C, Rodrigues J, Vinué L, Somalo S, and Torres C (2008). Seagulls of Berlengas Natural Reserve of Portugal as carriers of faecal *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases of the CTX-M and TEM classes. *Appl Environ Microbiol*, 74:7439-7441.
 63. Portillo A, Ruiz-Larrea F, Zarazaga M, Alonso A, Martínez JL, Torres C (2000). Macrolide resistance genes in *Enterococcus* spp. *Antimicrob Agents Chemother*, 44:967-971.
 64. Price LB, Stegger M, Hasman H, Aziz M, Larsen J, Andersen PS, Pearson T, Waters AE, Foster JT, Schupp J, Gilcece J, Driebe E, et al (2012). *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *MBio*, 3:e00305-11.

65. Pulcini C, Bush K, Craig WA, Frimodt-Møller N, Grayson ML, Mouton JW, Turnidge J, Harbarth S, Gyssens IC, ESCMID Study Group for Antibiotic Policies (2012). Forgotten antibiotics: an inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia. *Clin Infect Dis*, 54:268-274.
66. Robredo B, Singh KV, Baquero F, Murray BE, Torres C (2000). Vancomycin-resistant enterococci isolated from animals and food. *Int J Food Microbiol*, 54:197-204.
67. Robredo B, Singh KV, Murray BE, Baquero F, Torres C (1999). From *vanA Enterococcus hirae* to *vanA Enterococcus faecium*: a study of supplementation with avoparcin and tylosin in young chickens. *Antimicrob Agents Chemother*, 43:1137-1143.
68. Ruiz E, Rojo-Bezares B, Sáenz Y, Olarte I, Esteban I, Rocha-Gracia R, Zarazaga M, Torres C (2010). Outbreak caused by a multi-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain of new sequence type ST341 carrying new genetic environments of *aac(6')-Ib-cr* and *qnrS1* genes in a neonatal intensive care unit in Spain. *Int J Med Microbiol*, 300:464-469.
69. Ruiz E, Sáenz Y, Zarazaga M, Rocha-Gracia R, Martínez-Martínez L, Arlet G, and Torres C (2012). *qnr*, *aac(6')-Ib-cr* and *qepA* genes in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.: genetic environments and plasmid and chromosomal location. *J Antimicrob Chemother*, 67:886-897.
70. Sáenz Y, Vinué L, Ruiz E, Somalo S, Martínez S, Rojo-Bezares B, Zarazaga M, Torres C (2010). Class I integrons lacking *qacEDelta1* and *sull* genes in *Escherichia coli* isolates of food, animal and human origins. *Vet Microbiol*, 144:493-497.
71. Sáenz Y, Zarazaga M, Briñas L, Ruiz-Larrea F, Torres C (2003). Mutations in *gyrA* and *parC* genes in nalidixic acid resistant *Escherichia coli* isolates obtained from fecal products, humans and animals. *J Antimicrob Chemother*, 51:1001-1005.
72. Sáenz Y, Zarazaga M, Lantero M, Gastañares MJ, Baquero F, Torres C (2000). Antibiotic resistance of *Campylobacter* spp in strains isolated from animals, foods and humans Spain in 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother*, 44:267-271.
73. Seppala H, Klauka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P (1997). The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotic use on erythromycin resistance in group A *Streptococcus* in Finland. *N Eng J Med*, 337:441-446.
74. Sommer MO, Dantas G, Church GM (2009). Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microbiota. *Science*, 325:1128-1131.
75. TATFAR, Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (2011). Recommendations for future collaboration between the U.S. and EU. Available from (<http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/tatfar/pages/index.aspx>)
76. Torres C. (2007). La resistencia bacteriana a los antibióticos ¿Cuestión de inteligencia o de azar? Lección inaugural del curso académico 2007-2008. Servicio Publicaciones de la Universidad de La Rioja.
77. Torres C, Moreno MA, Zarazaga M (2010). Prudent use of antimicrobial agents: not just for humans. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 28:669-71.
78. Torres C, Reguera JA, San Martín MJ, Baquero F (1994). *VanA* mediated vancomycin resistance in *Enterococcus* isolated in sewage. *J Antimicrob Chemother*, 33:553-561.
79. Torres C, Tenorio C, Portillo A, García M, Martínez C, Del Campo R, Ruiz-Larrea F, Zarazaga M (2003). Intestinal colonization by *vanA*- or *vanB2*-containing enterococcal isolates of healthy animals in Spain. *Microb Drug Resist*, 9 (Suppl 1): S47-52.
80. Torres C, Zarazaga C (2002). Antibióticos como promotores del crecimiento en animales. ¿Vamos por el buen camino? *Gac Sanit*, 16:109-112.
81. Torres C, Zarazaga M (2007). BLEE en animales y su importancia en la transmisión a humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 25:29-37.

82. Triggler DJ (2012). Nous sommes toutes bacteries: implications for medicine, pharmacology, and public health. *Biochem Pharmacol*, pii:S0006-2952(12)00541-2.
83. Ungemach FR, Müller-Bahrtd D, Abraham G (2006). Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *Int J Med Microbiol*, 296:33-38.
84. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, Ferech M, European Antimicrobial Resistance Surveillance System Group (2008). European surveillance of antimicrobial consumption project group. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis*, 14:1722-1730.
85. Vinué L, Jové T, Torres C, Ploy MC (2011). Diversity of class 1 integron gene cassette Pc promoter variants in clinical *Escherichia coli* strains and description of a new P2 promoter variant. *Int J Antimicrob Agents*, 38:526-529.
86. Vinué L, Sáenz Y, Rojo-Bezars B, Olarte I, Undabeitia E, Somalo S, Zarazaga M, Torres C (2010). Genetic environment of *sul* genes and characterization of integrons in *Escherichia coli* isolates from blood origin in a Spanish Hospital. *Int J Antimicrob Agents*, 35:492-496.
87. VMD, Veterinary Medicines Directorate (2011). Sales of antimicrobial products authorized for use as veterinary medicines in the UK in 2010. Available from <http://www.vmd.defra.gov.uk/pdf/salesanti10.pdf>.
88. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis*, 11:1965-1966.
89. Wendlandt S, Lozano C, Kadlec K, Gómez-Sanz E, Zarazaga M, Torres C, Schwarz S (2012). The enterococcal ABC transporter gene *lsa(E)* confers combined resistance to lincosamides, pleuromutilins and streptogramin A antibiotics in methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* (doi: 10.1093/jac/dks398).
90. WHO, World Health Organization (2001). Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance, OMS (WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2).
91. WHO, World Health Organization (2012). The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. Available from: <http://www.who.int/patientsafety/implementation/amr/publication/en/index.htm>.
92. Wright GD (2007). The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Microbiol*, 5:175-186.
93. Wright GD (2010). The antibiotic resistome. *Expert Opin Drug Discov*, 5:779-788.
94. Wright GD (2010). Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biol*, 8:123.

Discurso de Contestación

Excmo. Sr. Dr. D. Manuel J. López Pérez

Presidente de la Academia de
Farmacia “Reino de Aragón”

Profesora Torres, nueva académica de número de esta Academia de Farmacia “Reino de Aragón”, mi más sincera felicitación por su trabajo y por ese discurso realizado que es toda una revisión y reflexión sobre el conocimiento actual en la resistencia a los antibióticos, su importancia social y clínica, y el futuro en su investigación y en sus consecuencias epidemiológicas y ambientales.

He tenido oportunidad de seguir personalmente la trayectoria académica de la Prof. Torres desde Madrid a La Rioja, y allí ya en el trabajo realizado con su grupo de la Universidad de La Rioja sobre el tema en cuestión. He visto como iba consolidándose alrededor suyo un grupo de investigación sólido, activo, innovador y de calidad, donde sus dotes humanas sabían imprimir un buen ambiente y una inquietud rigurosa. Basta echar un vistazo al Web of Knowledge para comprobar el fuerte impacto de sus publicaciones y la relevancia de las mismas y esto hecho en su mayor parte desde la Universidad de La Rioja.

Enhorabuena y muchas gracias por la voluntad de ser académica de nuestra Institución. Con la Prof. Torres la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” cumple con esta voluntad de no ser exclusivamente aragonesa, de atender al entorno en donde la Universidad de La Rioja, hermana y vinculada fuertemente a la Universidad de Zaragoza, ocupa un lugar fundamental. Además ella trae a nuestra Academia el conocimiento profundamente farmacéutico de la Microbiología y con un tema tan importante en la terapéutica antibacteriana como es la resistencia a los antibióticos.

Prof. Torres, en nuestra Academia tenemos mucho que hacer. Sin prisas y sin pausas, poco a poco, vamos teniendo un elenco de académicos muy serio y prestigioso cubriendo todas las materias de interés farmacéutico. Estamos seguros que con Vd. ampliamos capacidad y profundizamos en nuestras decisiones.

Bienvenida; es una satisfacción contar con Vd. en nuestra Academia.

