

Resistència als antimicrobians

Guillem Puigsech-Boixeda,^{1,2,3} Nieves Larrosa^{1,2,3,4} i Juan José González-López^{1,2,3,4}

¹ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

² Institut de Recerca Vall d'Hebron, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona

³ Departament de Genètica i Microbiologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona

⁴ Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Correspondència: Juan José González-López. Servei de Microbiologia, Hospital de la Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. juanjo.gonzalez@vallhebron.cat.

DOI: 10.2436/20.1501.02.235

ISSN (ed. impresa): 0212-3037

ISSN (ed. digital): 2013-9802

<https://revistes.iec.cat/index.php/TSCB>

Rebut: 09/04/2024

Acceptat: 15/04/2024

Resum

La resistència als antimicrobians és una amenaça greu per a la salut pública, reconeguda com una emergència mundial. Tot i ser eclipsada per la pandèmia de la COVID-19, continua sent un problema crucial, amb milions de morts anuals per infeccions causades per bacteris resistents als antibiòtics. Aquesta resistència té impactes econòmics enormes, amb costos de salut i pèrdues de productivitat. L'ús inadequat d'antibiòtics, tant en humans com en animals de producció, contribueix a aquesta situació. La resistència als antimicrobians es veu agreujada per factors com el canvi climàtic i el moviment global de persones. L'enfocament una sola salut (*one health*) és clau en aquesta lluita, ja que integra la salut humana, animal i ambiental per abordar la resistència antimicrobiana de manera holística. A Espanya, el Pla Nacional de Resistència als Antibiótics (PRAN) ja inclou el medi ambient com a part de les seves estratègies, i els Programes d'Optimització de l'Ús dels Antibiótics (PROA) s'implimenten per millorar la prescripció d'antibiòtics i controlar-ne la resistència.

Paraules clau: resistència als antimicrobians, resistència als antibiòtics, antibiòtics, bacteris multiresistents.

1. Introducció

La resistència als antimicrobians representa una amenaça molt seriosa per a la salut pública que ha anat en augment en els darrers anys, fins al punt que s'ha convertit en una emergència segons totes les agències internacionals de salut. Encara que aquesta problemàtica, considerada com la «pandèmia silenciosa», ha estat eclipsada recentment per l'enorme impacte de la pandèmia del SARS-CoV-2, està emergint novament com un dels problemes més significatius degut al seu creixent impacte, especialment en el sector de la salut, però també en l'àmbit econòmic.

L'impacte de la resistència antimicrobiana és tan important que recentment s'ha estimat que l'any 2019, globalment, 4,95 milions de morts van estar associades a infeccions per bacteris multiresistents. Als Estats Units d'Amèrica (EUA) es produeixen més de 2,8 milions d'infeccions per bacteris resistents als antibiòtics cada any i, segons l'Informe de Resistència als Antibiótics del 2019 dels Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), més de 35.000 persones van acabar morint. Pel

que fa a Europa, s'estima que l'any 2015 els bacteris multiresistents van causar al voltant de 33.000 morts anuals i 874.000 anys de vida ajustats per discapacitat, que representa el nombre d'anys de vida saludable perduts. Pel que fa a Espanya, un estudi recent realitzat per la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) ha estimat que durant l'any 2023 hi va haver més de 150.000 infeccions per bacteris multiresistents i més de 20.000 persones van morir en els 30 dies següents al diagnòstic de la infecció. Si aquesta problemàtica segueix progressant, s'estima que l'any 2050 un total de 10 milions de morts a tot el món seran atribuïbles a infeccions per bacteris amb resistència als antimicrobians, xifra que supera el nombre de morts esperades per moltes altres patologies que en l'actualitat són les més prevalents, com, per exemple, el càncer (WHO, 2021; SEIMC, 2023; Cassini *et al.*, 2019).

D'altra banda, en un context econòmic, la Unió Europea ha estimat que el cost total associat a la resistència als antimicrobians és d'aproximadament 7.000 milions d'euros anuals en

costos de salut i pèrdues de productivitat. A més, un estudi va revelar que, a Espanya, els costos econòmics totals només de les infeccions nosocomials causades per bacteris gramnegatius resistents a carbapenems van ser d'uns 472 milions d'euros l'any 2017 (Cantón *et al.*, 2021).

Aquesta important problemàtica ha anat sobretot en augment des que el consum total d'antibiòtics globalment va augmentar un 65 % entre el 2000 i el 2015, període en el qual la taxa de consum d'aquests fàrmacs va créixer un 39 %. Aquestes tendències reflecteixen tant un millor accés als antibiòtics per als qui els necessiten com increments en el seu ús inadequat. Així mateix, els nivells de resistència a antimicrobians continuen augmentant arreu del món i són variables entre països, però s'observa una clara tendència que demostra que són més alts en els països d'ingressos baixos, probablement degut al fet que l'adquisició d'antibiòtics està molt poc regulada i la conscienciació del que pot provocar el seu mal ús és mínima. Addicionalment, en aquests països les taxes de resistència més altes coincideixen

Resistance to antimicrobials

Abstract

Antimicrobial resistance poses a serious threat to public health and has been recognized as a global emergency. Despite being overshadowed by the COVID-19 pandemic, it remains a crucial problem, with millions of deaths annually caused by antimicrobial-resistant bacteria. This resistance has enormous economic impacts, with health costs and lost productivity. The inappropriate use of antibiotics, both in humans and in production animals, contributes to this situation. Antimicrobial resistance is exacerbated by such factors as climate change and the global movement of people. The One Health program is key to this fight, integrating human, animal and environmental health to address antimicrobial resistance holistically. In Spain, the National Antibiotic Resistance Plan (PRAN) already includes the environment as part of its strategies, and Antibiotic Use Optimization Programs (AUOP) are implemented to improve the prescription of antibiotics and the monitoring of resistance.

Keywords: antimicrobial resistance, antibiotic resistance, antibiotics, multi-resistant bacteria.

xen amb les classes d'antimicrobians més utilitzades en producció animal: tetraciclins, sulfonamides i penicil·lines; pel que fa a antimicrobians d'importància crítica, les taxes de resistència més altes es troben en la ciprofloxacina i l'eritromicina (20-60 %) (Laxminarayan *et al.*, 2020; Boeckel *et al.*, 2019).

Diverses raons podrien haver contribuït al ràpid augment de la resistència als antimicrobians durant les últimes dècades, entre les quals consten factors relacionats amb els mateixos microorganismes tals com la seva ràpida evolució, factors socials (moviments poblacionals com migracions, catàstrofes i guerres, globalització, turisme...), el canvi climàtic, l'ús inadequat dels antibiòtics (tractaments excessius i/o extensos, especialment en zones del món amb escàs control de les infeccions i amb processos diagnòstics més precaris), la percepció i el comportament humà (compres sense prescripció i/o automedicació) o la reticència a la vacunació i el consegüent augment d'infeccions. Però, sens dubte, un dels factors que més contribueix a la selecció i la disseminació de resistències als antimicrobians és l'ús excessiu d'aquests compostos en l'agricultura i la ramaderia.

Es calcula que el 73 % dels antimicrobians que es venen en el planeta s'utilitzen en animals de producció i s'estima que només un 20 % amb objectius terapèutics, mentre que el 80 % restant s'usa com a metafil·làctic d'infeccions. Més concretament, el major ús en aquest àmbit es dona en producció porcina i avícola, en les quals la mitjana de consum d'antimicrobians en els animals se situava, l'any 2010, en 172 i 148 mg/PCU (unitat de correcció poblacional, de l'anglès *population correction unit*), respectivament (Boeckel *et al.*, 2015).

Als anys cinquanta es va descobrir que l'administració de dosis subterapèutiques d'antibiòtics als animals durant llargs períodes de temps provocava un augment del seu pes. Aquest procediment era utilitzat rutinàriament en els animals de producció, però, degut a la seva possible relació amb la generació de resistència, aquesta pràctica està completament prohibida i penalment perseguida a la Unió Europea (UE) des de l'1 de gener de 2006. Als Estats Units, el gener de 2018 es van prohibir els antibiòtics que s'utilitzen en medicina humana com a promotors de creixement. Malgrat tot, encara hi ha països que permeten aquesta pràctica (Casewell *et al.*, 2003).

Recentment, s'ha incorporat el medi ambient en aquesta lluita, ja que se sap que la ma-

joria dels antibiòtics administrats a pacients, siguin animals o humans, no són totalment absorbits pel cos, sinó que en part se secreten de forma activa tant per orina com per via gastrointestinal. Alguns d'aquests antibiòtics són molt estables en el medi ambient i continuen exercint pressió selectiva en les aigües residuals, on les femtes dels pacients tractats contenen milions de bacteris i gens de resistència. Per tant, les aigües residuals es converteixen en un còctel de bacteris, gens de resistència i antibiòtics que permet l'intercanvi genètic entre bacteris, genera una pressió selectiva i, per tant, la generació, la multiplicació i la disseminació de bacteris multiresistents als antibiòtics. Investigadors del Vall d'Hebron Institut de Recerca van publicar l'any 2017 els resultats de l'anàlisi de l'aigua d'un riu de l'àrea metropolitana de Barcelona, on es van trobar diverses espècies de l'ordre Enterobacterales productores de carbapenemes dels tipus KPC, VIM i IMI (Piedra-Carrasco *et al.*, 2017). A més, aquests antibiòtics i bacteris multiresistents es poden dispersar a través d'animals que puguin accedir a aquestes aigües i, potencialment, reinfectar humans i altres animals, tancant el cicle de transmissió de bacteris multiresistents entre humans, animals i el medi ambient. Diversos estudis han demostrat l'important paper que tenen els animals en la dispersió de bacteris multiresistents presents en ambients contaminats per l'activitat humana. Un exemple és un estudi publicat l'any 2020 que va avaluar la presència d'*Escherichia coli* resistent a cefalosporines i colistina en cigonyes blanques (*Ciconia ciconia*) amb nius pròxims a un abocador de residus urbans sòlids, que va mostrar que el 8,8 % del total d'espèimens estudiats contenien *E. coli* resistents a cefalosporines a la seva cloaca (Höfle *et al.*, 2020).

Per tots aquests motius es va crear el concepte *una sola salut* (*one health*), un enfocament unificador que té com a objectiu equilibrar i optimitzar la salut de les persones, els animals i el medi ambient i que implica els sectors de la medicina humana, la veterinària i la salut pública i ambiental. Aquest enfocament és particularment rellevant per a la seguretat alimentària i de l'aigua, la nutrició, el control de les zoonosis (malalties infeccioses que poden propagar-se entre animals i humans), la gestió de la contaminació i la lluita contra la resistència als antimicrobians. Des de fa dècades se sap que els microorganismes flueixen entre éssers humans, animals i el medi ambient i que, per lluitar contra malalties en l'és-

ser humà, moltes vegades no és suficient amb el tractament dels individus malalts o portadors o amb les mesures de prevenció, sinó que hem d'actuar al nínxol mediambiental. Els exemples clàssics són la lluita contra la pesta negra, que es va arribar a controlar amb mesures higienicosanitàries, i el control de la ràbia, que es realitza mitjançant la vacunació massiva dels animals domèstics (WHO, 2023; Hernando-Amado *et al.*, 2019).

En l'àmbit espanyol, el medi ambient es va començar a tenir en compte l'any 2019 al Pla Nacional de Resistència als Antibiòtics (PRAN),¹ i ja s'ha publicat el primer informe del medi ambient i la resistència antimicrobiana a Espanya. A més, el PRAN té entre els seus objectius la implementació dels Programes d'Optimització de l'Ús dels Antibiòtics (PROA) tant en l'àmbit hospitalari com en el d'atenció primària, que incideixen en l'optimització de la prescripció d'antibiòtics per millorar el pronòstic dels pacients que els necessiten, minimitzar els efectes adversos, controlar l'aparició de resistència i garantir l'ús de tractaments cost-efectius (PRAN).

2. Mecanismes d'adquisició de la resistència antimicrobiana

La resistència bacteriana a un antimicrobià pot ser natural (resistència intrínseca) o adquirida. En el cas de les resistències adquirides existeixen diversos mecanismes pels quals un bacteri pot esdevenir resistent a un antibiòtic, com són canvis mutacionals en la diana sobre la qual actua l'antibiòtic o bé per adquisició de gens exògens que codifiquen proteïnes que bloquegen la penetració de l'antibiòtic, l'inactiven o l'expulsen. En el cas de l'adquisició de gens de resistència exògens s'han descrit diferents mecanismes: conjugació, transformació i transducció (Blair *et al.*, 2015).

La conjugació representa el mecanisme d'intercanvi genètic entre bacteris més freqüent, i consisteix en la transferència de gens mediada per plasmidis o altres elements genètics transferibles. Els plasmidis són molècules d'ADN autònomes capaces de transmetre's entre cèl·lules, i també poden mobilitzar part del cromosoma mitjançant un procés anomenat *recombinació d'alta freqüència*. Els gens conjugatius o de transferència que contenen permeten l'inici del transport d'ADN de la cèl·lula donadora a la cèl·lula receptora a través d'un porus de transferència especialitzat. L'adquisició de nous gens per plasmidis que conte-

1. Vegeu: <https://resistenciaantibioticos.es/es>.

nen elements genètics mòbils, com transposons o seqüències d'inserció, i la seva capacitat de replicar-se en una àmplia gamma d'hostes els fan els vectors idonis per a la propagació de la resistència a antimicrobians. Per tant, la identificació de les característiques dels plasmidis i el seu comportament en els diferents bacteris proporciona coneixements fonamentals sobre la transmissió de la resistència als antimicrobians (Frost *et al.*, 2005).

La transformació va ser el primer mecanisme de transferència horitzontal de gens en procarotes que es va identificar. Aquest procés implica la transferència d'ADN lliure en el medi entre bacteris estretament relacionats (generalment procedent del cromosoma d'un bacteri lliure) i està mediada per proteïnes codificades cromosòmicament que es troben en alguns bacteris naturalment transformables (Frost *et al.*, 2005).

Finalment, la transducció està mediada per virus bacterians anomenats *bacteriòfags* (o *fags*). Amb baixa freqüència, els bacteriòfags poden empaquetar accidentalment segments d'ADN de l'hoste bacterià dins la seva càpsida i injectar aquest ADN a un nou hoste, on pot recombinar-se amb el cromosoma cel·lular i integrar-s'hi, de manera que fomenta el pas d'informació genètica entre bacteris (Frost *et al.*, 2005).

3. Principals espècies implicades en la resistència

Entre els sis patògens amb major rellevància clínica per a l'ésser humà destaquen, en ordre decreixent en importància, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa* (Murray *et al.*, 2022; Mestrovic *et al.*, 2022).

Paral·lelament, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va publicar l'any 2017 una llista d'espècies bacterianes per a les quals es necessiten urgentment nous antibiòtics degut a l'augment de la resistència als fàrmacs emprats per al tractament de les infeccions que produeixen, i les va classificar en diferents categories segons la gravetat quant a les resistències antimicrobianes detectades en les diferents espècies esmentades (taula 1) (WHO, 2017).

3.1. Enterobacteriales

Aquest grup de bacteris, amb *E. coli* al capdavant, és un dels responsables més habituals d'infecció oportunista en els humans, i el tracte digestiu és el seu principal reservori. A més, també es poden trobar al tub digestiu de nom-

↓ Taula 1. Classificació de les espècies i les famílies bacterianes considerades prioritàries per l'OMS degut a la seva implicació en la multiresistència als antibiòtics. Elaboració pròpia a partir de les dades de WHO (2017).

Prioritat 1: CRÍTICA	Prioritat 2: ELEVADA	Prioritat 3: MITJANA
<ul style="list-style-type: none"> — <i>Acinetobacter baumannii</i>, resistent a carbapenems — <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, resistent a carbapenems — Enterobacteriales, resistents a carbapenems i productors de betalactamases d'espectre estès (BLEE) 	<ul style="list-style-type: none"> — <i>Enterococcus faecium</i>, resistent a vancomicina — <i>Staphylococcus aureus</i>, resistent a meticil·lina — <i>Helicobacter pylori</i>, resistent a claritromicina — <i>Campylobacter</i> spp., resistent a fluoroquinolones — <i>Salmonellae</i>, resistent a fluoroquinolones — <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, resistent a cefalosporines i fluoroquinolones 	<ul style="list-style-type: none"> — <i>Streptococcus pneumoniae</i>, resistent a penicil·lina — <i>Haemophilus influenzae</i>, resistent a ampicil·lina — <i>Shigella</i> spp., resistent a fluoroquinolones

brósos animals, en vegetals i en superfícies (Pitout, 2008).

La seva resistència progressiva als antimicrobians s'ha convertit en un dels problemes sanitaris més rellevants actualment. En determinats llocs del món, la resistència a les cefalosporines de tercera generació és superior al 10% en el total d'Enterobacteriales aïllats com a causants d'infecció nosocomial, i d'un 30% tenint en compte només els aïllats en unitats de cures intensives. Com a dades més recents, l'estudi ATLAS (2017-2019) ha mostrat que el percentatge d'aïllats productors de betalactamases d'espectre estès (BLEE) és molt alt, amb valors que superen el 20% en l'espècie *E. coli* i del 35% en *K. pneumoniae*, amb la incidència més alta a Àfrica i Orient Mitjà. Aquesta resistència sol ser produïda per l'adquisició de plasmidis que contenen, a més de gens codificants de BLEE, gens que codifiquen la resistència a altres antimicrobians com els aminoglucòsids (*aac(6')-Ib-cr*), les sulfonamides o les fluoroquinolones (*qnr*). La introducció de noves classes de betalactàmics ha estat directament seguida per l'emergència de noves betalactamases capaces de degradar-los, un exemple paradigmàtic de l'evolució bacteriana en el context d'un ambient selectiu que canvia molt ràpidament. Això fa que actualment s'hagin descrit més de set-cents tipus de betalactamases i que, per tant, es consideri el grup d'enzims de resistència més heterogeni. A l'ambient hospitalari, el principal vector de transmissió són les mans del personal sanitari, i el cos del pacient colonitzat n'és el reservori fonamental (Pitout, 2008; Duin i Doi, 2016; Gales *et al.*, 2023).

Els plasmidis transportadors dels gens que codifiquen les betalactamases sovint també transporten gens codificadors de resistència a altres famílies d'antimicrobians, com els aminoglucòsids, el cloramfenicol, les quinolones,

les sulfonamides i les tetraciclins, entre altres. La coexistència d'aquests mecanismes de resistència amb la pèrdua de porines de la membrana externa d'aquests bacteris (canals que permeten el pas de substàncies hidrofíliques, com, per exemple, els antibiòtics) contribueix sens dubte a l'augment de la multiresistència bacteriana (Pitout, 2008; Duin i Doi, 2016; Gales *et al.*, 2023).

Les BLEE, les cefalosporinases de tipus AmpC de codificació plasmídica i les carbapenemases són les betalactamases de més transcendència clínica, tant pel seu perfil hidrolític com per la disseminació global que han tingut al llarg dels darrers anys. Les BLEE, enzims de codificació plasmídica que hidrolitzen les oximinocefalosporines, es van descriure per primera vegada a Alemanya el 1983. Els primers tipus descrits van ser les TEM i les SHV, que a la dècada dels noranta van assolir la seva màxima expansió. Actualment, les més rellevants són els enzims del tipus CTX-M, que van ser descrits per primer cop el 1986 al Japó i dels quals ja es coneixen més de cent setanta tipus. Recentment, s'han descrit altres nous tipus d'enzims, entre els quals cal esmentar SFO, BES, BEL, TLA, GES/IBC, PER i VEB, i certs OXA. La difusió d'aquests mecanismes de resistència és complexa i combina l'expansió d'elements genètics mòbils amb la disseminació de determinats clons (Pitout i Laupland, 2008; Naas *et al.*, 2008).

Les betalactamases de tipus AmpC són cefalosporinases codificades al cromosoma de la majoria d'Enterobacteriales i altres grups de bacteris com *P. aeruginosa*, *A. baumannii* i algunes espècies d'*Aeromonas*. Al llarg de l'evolució, el gen cromosòmic codificador d'aquests enzims s'ha integrat en plasmidis amb capacitat de transmissió. Aquest fet ha afavorit que els bacteris que no tenien aquest tipus d'enzims, com *K. pneumoniae* o *Proteus mirabilis*,

↓ Taula 2. Famílies de betalactamases de tipus AmpC de localització plasmídica. Elaboració pròpia a partir de Philippon *et al.* (2002). Dades actualitzades a partir de «Pathogen Detection. Reference Gene Catalog» (en línia), National Institutes of Health, National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, Bethesda, EUA, <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/refgene>> (consulta: 9 octubre 2024).

Bacteri d'origen	Família d'AmpC	Enzims
<i>Citrobacter freundii</i>	CIT	CMY més de 190 variants LAT-1 CFE-1
<i>Morganella morganii</i>	DHA	Més de 30 variants
<i>Hafnia alvei</i>	ACC	Més de 8 variants
<i>Aeromonas media</i>	FOX	Més de 20 variants
<i>Aeromonas caviae</i>	MOX	Més de 25 variants
<i>Enterobacter cloacae</i> i <i>E. asburiae</i>	EBC	ACT més de 100 variants MIR més de 30 variants

en puguin adquirir el mecanisme. Les betalactamases de tipus AmpC aporten resistència a les cefalosporines de primera generació, a les cefamicines, com la cefoxitina (principal diferència amb les BLEE), i a la majoria de penicil·lines, soles o amb la majoria de combinacions amb els inhibidors específics de les betalactamases. Les cefalosporines de quarta generació, com la cefepima, i els carbapenèmics solen conservar la seva activitat (Jacoby, 2009; Philippon *et al.*, 2002; Harris i Ferguson, 2012).

Encara que hi ha indicis de la seva existència des de l'any 1976, va ser el 1989 quan es va descriure de manera inequívoca la transmissió d'aquest tipus de resistència de *K. pneumoniae* a *E. coli* en una soca procedent de Corea del Sud, i l'enzim responsable es va denominar CMY-1 per la seva activitat cefamicinasa. Vegeu la resta de famílies a la taula 2 (Philippon *et al.*, 2002).

A Espanya, la primera AmpC de codificació plasmídica va ser detectada l'any 1999. Actualment, aquest mecanisme està estès per tot el país, i les més predominants són les de tipus CMY (CMY-2), seguides de les de tipus DHA. Fins ara, les resistències plasmídiques per AmpC són menys freqüents que les produïdes per BLEE (Navarro *et al.*, 2001; Rivera *et al.*, 2014; Miró *et al.*, 2013; Husičková *et al.*, 2011).

Les carbapenemases són les betalactamases amb el perfil de substrat més ampli, ja que abasten la major part de betalactàmics, inclosos els carbapenèmics. La primera que es va detectar va ser SME-1 l'any 1982 a Londres, abans del llançament al mercat de l'imipenem el 1985. Es classifiquen en tres classes moleculars denominades A, B i D (taula 3) (Martínez-Martínez i González-López, 2014).

Entre les carbapenemases de classe A, l'enzim que es troba amb més freqüència és KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*). Les carbapenemases de classe B són metalobeta-

lactamases, i les més prevalents són les de tipus IMP, VIM i NDM. Aquestes últimes hidrolitzen tots els betalactàmics, exceptuant l'aztreonam. En el grup de carbapenemases de classe D, les més habituals entre els Enterobacterales són les de tipus OXA-48, que hidrolitzen aminopenicil·lines, ureidopenicil·lines i carbapenèmics a nivell baix, i que, en general, no confereixen resistència a les cefalosporines d'ampli espectre (Martínez-Martínez i González-López, 2014; Nordmann *et al.*, 2011).

L'any 2003 es van detectar els primers Enterobacterales productors de carbapenemasa (EPC) a Espanya. Concretament, es tractava d'una *E. coli* i una *K. pneumoniae* productors de VIM-1 que es van trobar a Barcelona. En l'actualitat, segons dades del Centre Nacional de Microbiologia, del projecte EuSCAPE 2015 (European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae) i del projecte CARB-ES-19, les famílies predominants al nostre país i als països del nostre entorn són les de tipus OXA-48, seguides de VIM-1, KPC-2 i NDM-1. La prevalença d'aquests enzims s'ha anat incrementant al llarg dels últims anys. Així, per exemple, mentre que el 2014 es va detectar una endèmia o una disseminació interregional d'Enterobacterales productors de carbapenemases en un 15% de països europeus, el 2015

aquesta xifra va augmentar fins al 34%. La transcendència d'aquestes dades es deu al fet que els carbapenèmics, a la pràctica clínica, són l'últim recurs per al tractament de les infeccions causades per bacteris multiresistents productors de BLEE o de betalactamases de tipus AmpC plasmídica (Tórtola *et al.*, 2005; ECDC, 2015; Cañada-García *et al.*, 2022).

La colistina (polimixina E) es va introduir a la pràctica clínica als anys cinquanta del segle passat per tractar les infeccions provocades per bacteris gramnegatius i es va abandonar als setanta per la seva alta nefrotoxicitat i neurotoxicitat, i perquè van aparèixer nous antimicrobians que tenien menys efectes adversos. A partir del final de la dècada dels noranta, amb l'augment d'infeccions causades per bacteris extremament resistents, i en els últims anys per l'increment d'EPC, s'ha tornat a introduir (Ortwine *et al.*, 2015; CDC, 2013).

Es coneixen dos mecanismes de resistència a la colistina: d'una banda, trobem una resistència cromosòmica que produeix modificacions en l'estructura del lípid A (diana de l'antibiòtic) que configura el lipopolisacàrid (LPS) bacterià, la qual cosa permet disminuir l'eficiència de la unió amb el fàrmac. Fonamentalment, això és conseqüència de mutacions en els gens *pmrA*, *pmrB*, *pop*, *phoQ* o *mgrB*. D'altra banda, també s'ha detectat un mecanisme de resistència transferible mediat per plasmidis conjugatius i codificat pel gen *mcr*. Aquest mecanisme, inicialment detectat en soques d'*E. coli* d'origen animal a la Xina, també s'ha trobat en altres Enterobacterales d'origen humà i ambiental en diversos països, entre els quals, el nostre. De moment, les taxes de prevalença d'aquest mecanisme de resistència semblen baixes, per sota de l'1%. No obstant això, la resistència per mutacions cromosòmiques en països amb un alt predomini d'EPC, com Itàlia o Grècia, on hi ha un ús més extensiu d'aquest antibiòtic i, per tant, una pressió selectiva més alta, ha estat superior

↓ Taula 3. Classificació dels tipus enzimàtics de les carbapenemases més freqüents. Elaboració pròpia a partir de Martínez-Martínez i González-López (2014).

Classe molecular	Tipus enzimàtics	Inhibidors
A	SME	Àcid clavulànic, tazobactam, sulbactam i relebactam
	NMC-A	
	IMI	
	GES	
	KPC	
B	IMP	Àcid clavulànic, tazobactam, sulbactam, avibactam i àcid borònic
	VIM	
	NDM	
D	OXA-48 i derivats	NaCl

al 30 % (Kline *et al.*, 2008; Liu *et al.*, 2016; Quesada *et al.*, 2016; Prim *et al.*, 2016; Schwarz i Johnson, 2016; Ah *et al.*, 2014; Papadimitriou-Olivgeris *et al.*, 2014).

Pel que fa a la resistència dels Enterobacteriales a les quinolones, aquesta es deu principalment a mutacions en els gens de les topoisomerases de tipus II i és un procés seqüencial, de manera que l'aparició d'una primera mutació al gen *gyrA* afavoreix l'aparició de noves mutacions al gen *parC* i al *gyrA* que comporten un augment de la concentració mínima inhibidora (CMI) de ciprofloxacina. La resta de mecanismes de resistència coneguts, que comprenen des de la reducció de la permeabilitat bacteriana a mecanismes de codificació plasmídica, entre els quals es troben els gens *qnr*, les acetilases AAC(6)-Ib-cr i les bombes d'expulsió QepA i OqxAB, confereixen per si mateixos un baix nivell de resistència que no arriba a superar els punts clínics de tall establerts per les agències internacionals. Les quinolones han estat i són una família d'antibiòtics àmpliament utilitzats en la pràctica clínica, sobretot en l'àmbit comunitari; i és probable que per això els nivells de resistència que trobem actualment siguin tan elevats. Les dades de l'EARS-Net al nostre país mostren que, en *E. coli* invasiu, la taxa de resistència a les fluoroquinolones ha passat d'un 17,3 % el 1998 a un 28,6 % el 2021. En *K. pneumoniae*, un 10,2 % de les soques invasives eren resistents l'any 2010, mentre que el 2021 aquesta taxa va arribar al 27 % (Hooper i Jacoby, 2015; ECDC, 2022).

3.2. *Acinetobacter baumannii*

A. baumannii és un patògen nosocomial que ha emergit com una amenaça global degut als alts nivells de resistència que presenta a la majoria d'antibiòtics, especialment a aquells considerats dels últims recursos disponibles, com els carbapenems. Aquesta espècie sovint causa infeccions nosocomials, principalment la pneumònia per aspiració i la bacterièmia associada a catèters, però també pot provocar infeccions en teixits tous i en el tracte urinari (Wong *et al.*, 2017).

La seva capacitat per créixer en un ampli ventall de temperatures i de pHs, com també de sobreviure en qualsevol superfície (humidificadors, monitors...), el fan un bacteri molt difícil d'eliminar un cop s'ha instal·lat en un centre. Abans de la dècada dels setanta del segle passat, aquest bacteri era molt sensible als antibiòtics, però a partir de llavors ha anat incrementant la seva resistència, i ara se'n poden trobar soques panresistents (Bonnin *et al.*, 2013).

A. baumannii produeix betalactamases de codificació cromosòmica de tipus AmpC i OXA. A més, s'han descrit diverses betalactamases adquirides, entre les quals es troben les BLEE de tipus PER, GES i VEB, i les carbapenemases de tipus OXA. D'aquestes últimes, l'OXA-23 és la més estesa en la gran majoria dels països, mentre que altres com l'OXA-24 i l'OXA-58 sembla que són dominants en regions específiques (Hamidian i Nigro, 2019).

Adicionalment, aquest microorganisme posseeix diverses bombes d'expulsió (AdeABC, AdeIJK i AdeFGH) que poden experimentar mutacions que impliquin canvis en la seva regulació i que comportin la resistència a diversos antibiòtics, com la ceftazidima, l'amikacina, el meropenem, les fluoroquinolones i la rifampicina, entre altres. A més, també s'han descrit mutacions a les topoisomerases en *A. baumannii*, les quals li confereixen una resistència d'alt nivell a les fluoroquinolones. La resistència als aminoglicòsids es deu a l'adquisició de plasmidis portadors d'enzims inactivants, com AAC(3)-I i AAC(6)-Ib i APH(3)-VI, o a la producció de la metilasa ArmA. Finalment, també s'ha descrit resistència a la colistina per modificacions o pèrdua completa del lipopolisacàrid (Potron *et al.*, 2015).

3.3. *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa presenta una capacitat remarkable per desenvolupar resistència als antibiòtics mitjançant la mutació de gens cromosòmics. El principal mecanisme de resistència a les penicil·lines antipseudomòniques, cefalosporines d'ampli espectre i aztreonam són les mutacions que intervenen en la regulació de l'expressió del gen codificant de la seva AmpC cromosòmica. A més, la inactivació de la porina OprD pot conferir resistència a l'imipenem, i la hiperproducció d'alguna de les quatre bombes d'expulsió intrínseques que posseeix contribueix a la disminució de la sensibilitat als beta-lactàmics, les fluoroquinolones i els aminoglicòsids. La resistència a les fluoroquinolones es produeix també com a conseqüència de mutacions de les topoisomerases. De manera esporàdica, s'ha descrit resistència a la colistina a causa de modificacions de l'LPS (El Zowalaty *et al.*, 2015; Prats *et al.*, 2002).

Tot i que el principal mecanisme de resistència d'aquesta espècie sigui mutacional, també pot adquirir gens de resistència per transferència horitzontal, entre els quals destaquen les BLEE i les carbapenemases. Les BLEE detectades en *P. aeruginosa* amb més freqüèn-

cia són les de classe D i algunes de classe A, com PER, VEB, GES, BEL i PME. Entre les carbapenemases adquirides, les més habituals són les de classe B, com ara VIM i IMP. Al nostre país, la primera soca de *P. aeruginosa* productora de VIM-2 va ser aïllada a Barcelona el 1996 i, des d'aleshores, la presència d'aquests aïllats ha anat augmentant progressivament. D'altra banda, l'adquisició d'enzims modificadors i metilases que aporten resistència a aminoglicòsids també és freqüent (El Zowalaty *et al.*, 2015; Prats *et al.*, 2002).

Cal destacar que la prevalença de soques de *P. aeruginosa* multiresistents per adquisició simultània de diversos dels mecanismes de resistència assenyalats està augmentant en els últims anys en moltes àrees geogràfiques, amb una proporció important de soques extremament resistents i que produeixen, per tant, infeccions difícils de tractar, entre les quals s'inclouen les soques resistents a colistina. De moment, les taxes de resistència de *P. aeruginosa* a aquest antibiòtic, en general, són baixes, al voltant de l'1 %. L'elevat percentatge de soques multiresistents, sobretot en àrees hospitalàries d'alt risc com són les unitats de cremats o de cures intensives, és un dels principals reptes a abordar en els propers anys (Magiorakos *et al.*, 2012; Potron *et al.*, 2015).

3.4. *Staphylococcus aureus*

S. aureus és un patògen que presenta un gran repertori de factors de virulència i habilitat per adquirir resistència a la gran majoria d'antibiòtics. En les darreres dècades han aparegut clons de *S. aureus* capaços no només de sobreviure en un ambient hospitalari, sinó també d'envair altres elements comunitaris i infectar persones sanes sense factors de risc, de manera que poden provocar infeccions simptomàtiques especialment a la pell, les glàndules de la pell i les membranes mucoses (incloent-hi la mucosa nasal i intestinal d'individus sans). A més, la transmissió d'aquest bacteri a la comunitat es veu agreujada degut al fet que s'ha demostrat que al voltant del 20 % dels humans són portadors nasals persistents de *S. aureus*, i al voltant del 30 % en són portadors intermitents (Lakhundi i Zhanga, 2018).

El 1942 es van descriure les primeres soques de *S. aureus* amb resistència a la penicil·lina mitjançant la producció d'una betalactamasa plasmídica. En l'actualitat, la taxa de resistència a aquest compost en *S. aureus* és d'un 90-95 % a tot el món. Al començament de la dècada dels seixanta, després de la introducció de la meticil·lina i les penicil·lines isoxazòli-

ques (oxacil·lina, cloxacil·lina, etc.), es van començar a detectar de manera esporàdica soques resistents a aquests antibiòtics (MRSA, de l'anglès *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). En aquests casos, la resistència es devia a l'adquisició del gen *mecA*, que codifica una proteïna d'unió a la penicil·lina (PBP, de l'anglès *penicillin binding protein*) suplementària, la PBP2a, amb una afinitat baixa pels beta-lactàmics. Actualment, s'associa molt sovint a la resistència a les fluoroquinolones, als macròlids i als aminoglucòsids, la qual cosa produeix soques multiresistents (Rammelkamp i Maxon, 1942; Stryjewski i Corey, 2014; Hiramatsua *et al.*, 1997).

S. aureus resistent a la meticil·lina té una alta prevalença a escala mundial, encara que la seva distribució és molt heterogènia. A Espanya, en els últims anys s'han assolit taxes que superen el 25%, i el patró de resistència és variable depenent del clon circulant. Inicialment, les soques d'MRSA es localitzaven als hospitals, però al principi de la dècada dels noranta van començar a aïllar-se també en la comunitat (CA-MRSA, de l'anglès *community associated MRSA*). A partir de l'any 2003, es va descriure una nova variant epidemiològica d'MRSA en animals (LA-MRSA, de l'anglès *livestock associated MRSA*) (Potel *et al.*, 2016; Ariza-Miguel *et al.*, 2014; ECDC, 2022; Armand-Lefevre *et al.*, 2005; Voss *et al.*, 2005; Camoez *et al.*, 2013).

D'altra banda, l'any 1996 es van aïllar soques de *S. aureus* al Japó amb un nivell baix de resistència a la vancomicina (VISA, de l'anglès *vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*; o GISA, de l'anglès *glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus*), amb CMI a aquest compost de 4-8 µg/mL. La resistència s'associa a mutacions en gens involucrats en la regulació de la fisiologia cel·lular, i s'ha detectat principalment després de tractaments prolongats amb dosis subòptimes de vancomicina (<10 µg/mL). L'any 2002 es van descriure als EUA les primeres soques de *S. aureus* altament resistents a la vancomicina (>8 µg/mL) i la teicoplanina per adquisició del gen *vanA* procedent d'*Enterococcus faecalis*. Aquesta resistència, però, no s'ha estès posteriorment (Rammelkamp i Maxon, 1942; Stryjewski i Corey, 2014; Hiramatsua *et al.*, 1997; CDC, 2002).

3.5. *Enterococcus*

Els enterococs, generalment, mostren baixos nivells de virulència i són, principalment, co-

lonitzadors naturals del tracte gastrointestinal. La importància clínica dels enterococs resistents a la vancomicina (ERV) o dels enterococs susceptibles a la vancomicina (ESV) en un context d'infecció es troba als grups de pacients més vulnerables, com ara els pacients immunodeprimits. Degut a les opcions terapèutiques reduïdes, la bacterièmia per ERV es relaciona amb una morbiditat i una mortalitat augmentades en comparació amb la bacterièmia per ESV (Eichel *et al.*, 2023).

En aquest gènere, la resistència a la vancomicina es deu principalment a la producció de pèptids precursors del peptidoglicà per part de les proteïnes Van, els quals mostren una afinitat baixa per aquest antibiòtic. Fins ara se n'han descrit deu tipus diferents, vuit d'adquirits (VanA, VanB, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM, i VanN) i dos de naturals (intrínsecs) (VanC1 i VanC2/VanC3) associats a les espècies d'*Enterococcus gallinarum* i *Enterococcus casseliflavus/flavescens*, respectivament. Les primeres soques d'ERV es van descriure a Europa l'any 1988 i als EUA l'any 1989. Els fenotips més rellevants són vanA i vanB amb gens de localització plasmídica, la qual cosa en facilita la disseminació. La prevalença de la resistència varia enormement en funció de l'àrea geogràfica, de manera que en alguns països és endèmic i, en altres, excepcional. En el nostre país, la resistència a glicopèptids en *Enterococcus faecium* és molt baixa (inferior al 5%), encara que en els últims mesos s'ha observat un augment de la prevalença en diverses àrees geogràfiques (Cremniter *et al.*, 2006; López *et al.*, 2012; Uttley *et al.*, 1988; Leclercq *et al.*, 1988; Frieden *et al.*, 1993; López *et al.*, 2013).

4. Noves alternatives terapèutiques

Recentment, s'han desenvolupat noves molècules que, ja sigui de manera independent o en combinació amb inhibidors de betalactames, són útils contra microorganismes multiresistents. Algunes de les molècules més importants són la ceftazidima/avibactam, el meropenem/vaborbactam, l'imipenem/relebactam i el cefiderocol; molècules que ja han estat aprovades per les agències reguladores i ja poden ser utilitzades en la pràctica clínica, encara que el seu ús sigui restringit per evitar l'aparició de resistències. Tot i això, ja s'han començat a detectar soques resistents a aquests nous compostos, encara que, de moment, amb molt baixa freqüència i amb una distribució escassa. A més, també hi ha altres molècules que estan en procés de desenvolupament i/o ja

es troben en les fases finals dels assajos clínics per a la seva aprovació, com són l'aztreonam/avibactam, la cefepima/zidebactam, la cefepima/taniborbactam, la cefepima/enmetazobactam i el meropenem/nacubactam, entre altres (Theuretzbacher *et al.*, 2020).

D'altra banda, també s'estan desenvolupant noves alternatives no antibiòtiques que han mostrat bons resultats en la lluita contra els bacteris multiresistents, com són la teràpia fàgica, els pèptids antimicrobians, les bacteriocines, la creació de noves vacunes i la immunoteràpia passiva. Tot i això, aquestes alternatives presenten diversos inconvenients, entre els quals destaquen els costos de producció degut al fet que són tractaments molt personalitzats i, doncs, que van dirigits contra dianes bacterianes molt concretes. Addicionalment, falten estudis sobre la seva seguretat quant a l'administració al pacient perquè puguin ser aprovats per les agències reguladores, però són alternatives a tenir en compte per al futur del tractament de les infeccions bacterianes (Green *et al.*, 2023; Ahmed *et al.*, 2023).

5. Conclusió

L'emergència de bacteris resistents i multiresistents fa presagiar un futur poc esperançador i obliga a dissenyar estratègies que ajudin a disminuir o, fins i tot, a frenar el problema de l'augment de les resistències als antimicrobians. La implantació de programes d'optimització i vigilància de l'ús d'antimicrobians, de prevenció de les infeccions, com també sistemes de vigilància nacionals i internacionals de resistències, que permetin implementar mesures de contenció de la disseminació de bacteris resistents, podrien ser una ajuda a curt termini; però, a més, és fonamental establir un control exhaustiu de l'ús dels antimicrobians en animals i en l'agricultura. Per sortir del camí sense retorn a l'era preantibiòtica que estem seguint, és imprescindible conèixer els mecanismes de resistència i els vectors genètics implicats en la disseminació. Això permetrà desenvolupar nous antimicrobians que actuïn sobre noves dianes, dissenyar teràpies combinades que millorin l'eficàcia dels tractaments actuals o sintetitzar inhibidors dels mecanismes de resistència coneguts. Per abordar aquest problema és importantíssim formar una consciència col·lectiva de la població i dels governs sobre l'ús eficient dels antibiòtics, així com assignar recursos suficients que permetin afrontar eficaçment aquest gran problema.

Bibliografia

- AH, Y. M. [et al.] (2014). «Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*». *International Journal of Antimicrobial Agents*, 44 (1) (juliol): 8-15.
- AHMED, S. [et al.] (2023). «Recent approaches for down-playing antibiotic resistance: Molecular mechanisms». *BioMed Research International*, 2023 (1): 1-27.
- ARIZA-MIGUEL, J. [et al.] (2014). «Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital in northwestern Spain». *International Microbiology: Official Journal of the Spanish Society for Microbiology*, 17 (3): 149-157.
- ARMAND-LEFEVRE, L. [et al.] (2005). «Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs». *Emerging Infectious Diseases*, 11 (5) (juny): 711-714.
- BLAIR, J. M. A. [et al.] (2015). «Molecular mechanisms of antibiotic resistance». *Nat. Rev. Microbiol.*, 13 (1) (gener): 42-51.
- BOECKEL, T. P. van [et al.] (2015). «Global trends in antimicrobial use in food animals». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112 (18) (5 maig): 5649-5654.
- (2019). «Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries». *Science*, 365 (6459): eaaw1944.
- BONNIN, R. A. [et al.] (2013). «Screening and deciphering antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*: A state of the art». *Expert Review Anti-Infective Therapy*, 11 (6): 571-583.
- CAMOEZ, M. [et al.] (2013). «Prevalence and molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 resistant to tetracycline at a Spanish hospital over 12 years». *PLoS ONE*, 8 (9): e72828.
- CAÑADA-GARCÍA, J. E. [et al.] (2022). «CARB-ES-19 multicenter study of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* from all Spanish provinces reveals interregional spread of high-risk clones such as ST307/OXA-48 and ST512/KPC-3». *Frontiers in Microbiology*, 13: 918362.
- CANTÓN, R. [et al.] (2021). «Determining the burden of infectious diseases caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria in Spain». *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 39 (4) (1 abril): 179-183.
- CASEWELL, M. [et al.] (2003). «The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52 (2) (1 agost): 159-161.
- CASSINI, A. [et al.] (2019). «Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis». *The Lancet Infectious Diseases*, 19 (1) (gener): 56-66.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) (2002). «*Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002». *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 51 (26) (juliol): 565-567.
- (2013). *Antibiotic resistant threats in the United States, 2013* [en línia]. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20705> [Consulta: 14 novembre 2023].
- CREMNIER, J. [et al.] (2006). «Novel mechanism of resistance to glycopeptide antibiotics in *Enterococcus faecium*». *J. Biol. Chem.*, 281 (43): 32254-32262.
- DUIN, D. van; DOI, Y. (2016). «The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*». *Virulence*, 8 (4) (11 agost): 460-469.
- EICHEL, V. M. [et al.] (2023). «Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant *Enterococcus* infections: A systematic review and meta-analysis». *Journal of Hospital Infection*, 141: 119-128.
- EL ZOWALATY, M. E. [et al.] (2015). «*Pseudomonas aeruginosa*: Arsenal of resistance mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies». *Future Microbiology*, 10 (10): 1683-1706.
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC) (2015). *Evidence brief: Update on the spread of carbapenemase-producing 'Enterobacteriaceae' in Europe - Summary of the May 2015 expert assessment*. Estocolm: ECDC.
- (2022). *Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2021* [en línia]. Estocolm: ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2021> [Consulta: 30 novembre 2023].
- FRIEDEN, T. R. [et al.] (1993). «Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City». *Lancet*, 342 (8863): 76-79.
- FROST, L. S. [et al.] (2005). «Mobile genetic elements: The agents of open source evolution». *Nature Reviews Microbiology*, 3 (9) (setembre): 722-732.
- GALES, A. C. [et al.] (2023). «Incidence of ESBLs and carbapenemases among Enterobacterales and carbapenemases in *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected globally: Results from ATLAS 2017-2019». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 78 (7): 1606-1615.
- GREEN, S. I. [et al.] (2023). «A retrospective, observational study of 12 cases of expanded-access customized phage therapy: Production, characteristics, and clinical outcomes». *Clinical Infectious Diseases*, 77 (8): 1079-1091.
- HAMIDIAN, M.; NIGRO, S. J. (2019). «Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*». *Microbial Genomics*, 5 (10) (octubre): e000306.
- HARRIS, P. N. A.; FERGUSON, J. K. (2012). «Antibiotic therapy for inducible AmpC β -lactamase-producing Gram-negative bacilli: What are the alternatives to carbapenems, quinolones and aminoglycosides?». *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40 (4) (1 octubre): 297-305.
- HERNANDO-AMADO, S. [et al.] (2019). «Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives». *Nat. Microbiol.*, 4 (9) (setembre): 1432-1442.
- HIRAMATSUA, K. [et al.] (1997). «Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 40 (1): 135-136.
- HÖFLE, U. [et al.] (2020). «Foraging at solid urban waste disposal sites as risk factor for cephalosporin and colistin resistant *Escherichia coli* carriage in white storks (*Ciconia ciconia*)». *Front. Microbiol.*, 11 (28 juliol): 1397.
- HOOPER, D. C.; JACOBY, G. A. (2015). «Mechanisms of drug resistance: Quinolone resistance». *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1354 (1) (juliol): 12-31.
- HUSIČKOVÁ, V. [et al.] (2011). «Analysis of ESBL- and AmpC-positive Enterobacteriaceae at the Department of Neonatology, University Hospital Olomouc». *Current Microbiology*, 62 (6): 1664-1670.
- JACOBY, G. A. (2009). «AmpC β -Lactamases». *Clinical Microbiology Reviews*, 22 (1) (gener): 161-182.
- KLINE, T. [et al.] (2008). «Synthesis of and evaluation of lipid A modification by 4-substituted 4-deoxy arabinose analogs as potential inhibitors of bacterial polymyxin resistance». *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18 (4) (febrer): 1507-1510.
- LAKHUNDI, S.; ZHANG, K. (2018). «Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular characterization, evolution, and epidemiology». *Clinical Microbiology Reviews*, 31 (4): e00020-18.
- LAXMINARAYAN, R. [et al.] (2020). «The Lancet Infectious Diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later». *The Lancet Infectious Diseases*, 20 (4) (1 abril): e51-e60.
- LECLERCQ, R. [et al.] (1988). «Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*». *The New England Journal of Medicine*, 319 (3) (juliol): 157-161.
- LIU, Y. Y. [et al.] (2016). «Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study». *The Lancet Infectious Disease*, 16 (2): 161-168.
- LÓPEZ, M. [et al.] (2012). «Diversity of clones and genotypes among vancomycin-resistant clinical *Enterococcus* isolates recovered in a Spanish hospital». *Microbial Drug Resistance*, 18 (5) (juny): 484-491.
- (2013). «Glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*. Analysis of the resistance genotype, virulence and genetic lines». *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31 (1): 10-14.
- MAGIORAKOS, A. P. [et al.] (2012). «Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance: International standard definitions for acquired resistance». *Clinical Microbiology and Infection*, 18 (3): 268-281.
- MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L.; GONZÁLEZ-LÓPEZ, J. J. (2014). «Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Types and molecular epidemiology». *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 32 (supl. 4): 4-9.
- MESTROVIC, T. [et al.] (2022). «The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: A cross-country systematic analysis». *The Lancet Public Health*, 7 (11) (novembre): e897-e913.
- MIRÓ, E. [et al.] (2013). «Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC β -lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain». *European Journal Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 32 (2): 253-259.
- MURRAY, C. J. L. [et al.] (2022). «Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis». *The Lancet*, 399 (10325) (12 febrer): 629-655.
- NAAS, T. [et al.] (2008). «Minor extended-spectrum β -lactamases». *Clinical Microbiology and Infection*, 14 (1 gener): 42-52.
- NAVARRO, F. [et al.] (2001). «CMY-2-producing *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli* strains isolated in Spain (October 1999 - December 2000)». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48 (3) (setembre): 383-389.
- NORDMANN, P. [et al.] (2011). «Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae». *Emerging Infectious Diseases*, 17 (10): 1791-1798.
- ORTWINE, J. K. [et al.] (2015). «Colistin: Understanding and applying recent pharmacokinetic advances». *Pharmacotherapy*, 35 (1): 11-16.
- PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS, M. [et al.] (2014). «The role of colonization pressure in the dissemination of colistin or tigecycline resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients». *Infection*, 42 (5): 883-890.
- PHILIPPON, A. [et al.] (2002). «Plasmid-Determined AmpC-Type β -Lactamases». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [en línia], 46 (1) (gener): 1-11. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.1.1-11.2002>.
- PIEDRA-CARRASCO, N. [et al.] (2017). «Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae recovered from a Spanish river ecosystem». *PLoS One*, 12 (4) (5 abril): e0175246.
- PITOUT, J. D. (2008). «Multiresistant Enterobacteriaceae: New threat of an old problem». *Expert Review of Anti-Infective Therapy* [en línia], 6 (5): 657-669. <https://doi.org/10.1586/14787210.6.5.657>.
- PITOUT, J. D.; LAUPLAND, K. B. (2008). «Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: An emerging public-health concern». *The Lancet Infectious Diseases*, 8 (3) (1 març): 159-166.
- POTEL, C. [et al.] (2016). «Molecular characterization and clonal diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from the community in Spain: Emergence of clone sequence type 72». *Journal of Hospital Infection*, 93 (4) (agost): 382-385.
- POTRON, A. [et al.] (2015). «Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology». *International Journal of Antimicrobial Agents*, 45 (6) (juny): 568-585.
- PRATS, G. [et al.] (2002). «First isolation of a carbapenem-hydrolyzing-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* in Spain». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46 (3) (març): 932-933.
- PRIM, N. [et al.] (2016). «Detection of *mcr-1* colistin resistance gene in polyclonal *Escherichia coli* isolates in Barcelona, Spain, 2012 to 2015». *Euro. Surveill.*, 21 (13).
- QUESADA, A. [et al.] (2016). «Detection of plasmid mediated colistin resistance (MCR-1) in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine in Spain». *Research in Veterinary Science*, 105 (abril): 134-135.
- RAMMELKAMP, M.; MAXON, T. (1942). «Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, (desembre): 386-389.
- RIVERA, A. [et al.] (2014). «Importancia de los controles de calidad para la detección de la resistencia a antibióti-

- cos β -lactámicos en enterobacterias». *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 32 (supl. 1): 30-36.
- SCHWARZ, S.; JOHNSON, A. P. (2016). «Transferable resistance to colistin: A new but old threat». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71 (8): 2066-2070.
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA (SEIMC) (2023). *Fighting resistance: Institutional, professional, and patient perspectives*. SEIMC Conference on European Antibiotic Awareness Day 2023.
- STRYJEWSKI, M. E.; COREY, G. R. (2014). «Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An evolving pathogen». *Clinical Infectious Diseases*, 58 (supl. 1) (gener): S10-S19.
- THEURETZBACHER, U. [et al.] (2020). «Critical analysis of antibacterial agents in clinical development». *Nature Reviews Microbiology* [en línia], 18 (març): 286-298. <<https://doi.org/10.1038/s41579-020-0340-0>>.
- TÓRTOLA, M. T. [et al.] (2005). «First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in two *Enterobacteriaceae* isolates in Spain». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49 (8) (agost): 3492-3494.
- UTTLEY, A. H. [et al.] (1988). «Vancomycin-resistant enterococci». *Lancet*, 1 (8575-6): 57-58.
- VOSS, A. [et al.] (2005). «Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming». *Emerging Infectious Diseases*, 11 (12) (desembre): 1965-1966.
- WONG, D. (2017). «Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: A century of challenges». *Clinical Microbiology Reviews*, 30 (1): 409-447.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2017). *La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos* [en línia]. <<https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>> [Consulta: 30 novembre 2023].
- (2021). *Resistencia a los antimicrobianos* [en línia]. <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>> [Consulta: 14 desembre 2023].
- (2023). *One Health* [en línia]. <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/one-health>> [Consulta: 30 novembre 2023].