



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Enteropatógenos y antibióticos



Ana González-Torralba^{a,b}, Coral García-Esteban^a y Juan-Ignacio Alós^{a,b,*}

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^b Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de marzo de 2015

Aceptado el 26 de junio de 2015

On-line el 12 de agosto de 2015

Palabras clave:

Enteropatógenos
Antimicrobianos
Resistencia antibiótica

R E S U M E N

La gastroenteritis infecciosa continúa siendo un problema de salud pública. La etiología bacteriana es la responsable de la mayoría de los casos graves. En nuestro país, *Campylobacter* y *Salmonella* son los géneros bacterianos más prevalentes, mientras que *Yersinia* y *Shigella* son mucho menos frecuentes. La mayoría de los casos suelen ser autolimitados y, en general, el tratamiento antibiótico no está indicado, salvo en pacientes con factores de riesgo de infección grave y en shigelosis. Ciprofloxacino, cefalosporinas de tercera generación, azitromicina, ampicilina, cotrimoxazol y doxiciclina son los fármacos más recomendados. El patrón de sensibilidad de las diferentes bacterias determina la elección del tratamiento antibiótico más adecuado. El objetivo de esta revisión es analizar la situación, las novedades y la evolución de la resistencia y la multiresistencia en estos 4 enteropatógenos.

© 2015 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Enteropathogens and antibiotics

A B S T R A C T

Infectious gastroenteritis remains a public health problem. The most severe cases are of bacterial origin. In Spain, *Campylobacter* and *Salmonella* are the most prevalent bacterial genus, while *Yersinia* and *Shigella* are much less frequent. Most cases are usually self-limiting and antibiotic therapy is not generally indicated, unless patients have risk factors for severe infection and shigellosis. Ciprofloxacin, third generation cephalosporins, azithromycin, ampicillin, cotrimoxazole and doxycycline are the most recommended drugs. The susceptibility pattern of the different bacteria determines the choice of the most appropriate treatment. The aim of this review is to analyse the current situation, developments, and evolution of resistance and multidrug resistance in these 4 enteric pathogens.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Keywords:

Enteropathogens
Antimicrobials
Antibiotic resistance

Introducción

La gastroenteritis infecciosa continúa siendo un problema de salud pública. La etiología bacteriana, menos prevalente que la vírica, es responsable de la mayoría de los episodios graves¹.

El tratamiento antibiótico de la diarrea infecciosa de etiología conocida, así como su tratamiento empírico, deben considerarse en casos concretos con el fin de acortar la duración de la enfermedad, disminuir la transmisión y prevenir la aparición de

complicaciones¹. Por ello resulta fundamental el conocimiento de los patógenos más habituales, así como su perfil de sensibilidad antibiótica.

En nuestro medio, *Campylobacter* y *Salmonella* son los agentes etiológicos más frecuentes, seguidos de lejos por *Yersinia* y *Shigella*², razón por la cual nos centraremos en el presente trabajo en las últimas novedades en antibióticos relacionadas con estos patógenos.

Salmonella enterica no typhi

Los cuadros de gastroenteritis por *Salmonella enterica no typhi* (SNT) son habitualmente leves y autolimitados; el uso de antibióticos no está recomendado e incluso puede prolongar el estado

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nachoalós@telefonica.net (J.-I. Alós).

de portador^{1,3}. Sin embargo, en pacientes con factores de riesgo de bacteriemia, diarrea grave o signos de infección sistémica, el tratamiento de elección incluye una fluoroquinolona oral o azitromicina para casos de enteritis, y cefalosporinas de tercera generación, aztreonam o ciprofloxacino en bacteriemia o infección localizada⁴.

Los serotipos *Enteritidis* y *Typhimurium* suponen más del 80% de los aislados obtenidos en la práctica clínica². A nivel mundial y en España, el serotipo *Enteritidis* ha sido el predominante desde hace tiempo. Sin embargo, en los últimos años se está observando un cambio, con cifras superiores para el serotipo *Typhimurium*⁵⁻⁸. La importancia de esta modificación radica en el perfil de sensibilidad, pues el serotipo *Typhimurium* se relaciona con mayores tasas de resistencia y multiresistencia antibiótica^{6,9}.

La resistencia a ampicilina y amoxicilina-clavulánico en SNT se atribuye a β -lactamasas plasmídicas clásicas, entre las que TEM-1, PSE-1 y OXA-1 son las más frecuentes, aunque las 2 últimas parecen quedar más limitadas al serotipo *Typhimurium*^{6,10,11}.

Según datos europeos, aproximadamente el 26% de las cepas de SNT son resistentes a ampicilina, con variaciones entre el 0-59% según el área geográfica¹². Las cifras en España son superiores a la media europea, por encima del 30%^{5,6,8,13}. La resistencia a amoxicilina-clavulánico se encuentra en aumento en España, aunque se mantiene en cifras bajas, con datos inferiores al 1% en 2001-2003 y en torno al 7-16% en los últimos años⁵⁻⁷.

Se han descrito numerosas cepas de SNT portadoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), así como de cefamicinasas, donde la más frecuente es CMY-2^{5,8,10,14-17}. En España, las cifras de resistencia a ceftriaxona son inferiores al 0,5%^{8,9,15}. En EE. UU., en 2012 el 3% de las cepas era resistente¹⁸. Algunos estudios demuestran que el serotipo Virchow representa un alto porcentaje de las cepas productoras de BLEE, principalmente CTX-M-9^{8,15}.

De forma excepcional se han notificado carbapenemasas del tipo KPC, OXA-48, NDM y VIM^{16,19-21}. Dada su capacidad de diseminación y la dificultad que en algunos casos supone su detección fenotípica, pueden convertirse en una amenaza en el futuro. La resistencia a carbapenemas en *Salmonella* se ha asociado también a otros mecanismos, como producción de una cefamicinasa y pérdida de porinas, así como a la pérdida de expresión de la porina OmpC durante el tratamiento con ertapenem^{22,23}.

La resistencia a cotrimoxazol en España se mantiene constante en la última década, oscilando entre el 5 y el 13%^{6,7,9,13}.

En cuanto a las fluoroquinolonas, la resistencia de alto nivel, definida hasta hace poco como CMI > 1 mg/L o CMI \geq 4 mg/L por EUCAST y CLSI, respectivamente, continúa siendo excepcional, hecho que podría atribuirse al coste biológico que le supone a la bacteria y que limitaría su supervivencia en ausencia de presión selectiva²⁴.

Merece especial atención la expansión en la última década del serotipo Kentucky con resistencia de alto nivel a ciprofloxacino (CMI > 1 mg/L). Le Hello et al.¹⁶ describen entre 2002 y 2010 una tendencia ascendente en el número de aislamientos en Europa y África. Pese a que las cifras absolutas no son elevadas, resulta preocupante su diseminación geográfica y evolución temporal; también la mayor tasa de hospitalización en comparación con cepas de este mismo serotipo sensibles a ciprofloxacino. Todas pertenecían al complejo clonal ST198, aislado en pollos y pavos de diferentes países africanos, atribuyéndose a estos animales la posible fuente de infección. La resistencia se debía a una doble mutación en *gyrA* y a una mutación en *parC*. A ello se suma la aparición desde 2009 de cepas que además han adquirido diferentes β -lactamasas, con resistencia a cefalosporinas de amplio espectro y carbapenemas. Entre las enzimas descritas se encuentran las BLEE CTX-M-1 y CTX-M-15, la cefamicinasa CMY-2 y las carbapenemasas VIM-2 y OXA-48^{16,25,26}.

El fenotipo que predomina actualmente se caracteriza por presentar resistencia de alto nivel a ácido nalidíxico y sensibilidad disminuida a ciprofloxacino (CMI = 0,12-1 mg/L). La mayoría presentan una única mutación en *gyrA*²⁷; este fenotipo se relaciona con una baja respuesta clínica y un incremento de la mortalidad en pacientes con infecciones sistémicas tratados con fluoroquinolonas²⁸. Por otro lado, encontramos cepas sensibles a ácido nalidíxico y con sensibilidad disminuida a ciprofloxacino por mecanismos de resistencia plasmídicos asociados a los genes *qnr* y *aac-6-Ib-cr*²⁹⁻³¹. Aunque aún se desconoce el impacto clínico que puede tener este fenotipo, la sensibilidad disminuida a ciprofloxacino parece ser el factor más importante para predecir la respuesta al tratamiento³². La prevalencia de resistencia plasmídica es baja en EE. UU.^{33,34} y algo mayor en Europa y Asia^{29-31,35}.

El método recomendado para evaluar e informar la sensibilidad a quinolonas en *Salmonella*, tanto por CLSI como por EUCAST, se basaba en la utilización de ácido nalidíxico como cribado. El descubrimiento de otros mecanismos de resistencia a quinolonas en este género ha hecho que deje de ser adecuado para inferir la resistencia en todos los casos. EUCAST desde 2014 y CLSI desde 2015 recomiendan para ello el uso de discos de 5 μ g de pefloxacino. Sin embargo, CLSI considera resistentes todas las cepas con CMI de ciprofloxacino \geq 1 mg/L, a diferencia de EUCAST, cuyo punto de corte ha bajado a 0,06 mg/L^{36,37}.

Con respecto a la azitromicina, Martín-Pozo et al.¹³ encuentran que el 98,4% (63/64) de las cepas de SNT presentaban una CMI por debajo del punto de corte epidemiológico de EUCAST (CMI \leq 16 mg/L). De igual forma, solo el 1,9% (24/1.237) de las cepas estudiadas por Gunell et al.³⁸ tenían una CMI \geq 32 mg/L, y la mayoría se encontraban comprendidas entre 4-8 mg/L. En la serie de Müller et al.³⁹ (N = 125) ninguna presentó resistencia a azitromicina.

El fenómeno de multiresistencia, definido como resistencia a 3 o más grupos de antimicrobianos, es en la actualidad un aspecto preocupante por ir en aumento y limitar las opciones de tratamiento. Tal es el caso del fagotipo DT104 del serotipo *Typhimurium*, cuyo perfil de resistencia más común es ampicilina, cloranfenicol, estreptomina, sulfamidas y tetraciclina (ACSSuT), y que empezó a extenderse ya desde mediados de los años 80 por todo el mundo⁴⁰. De Toro et al.⁶ observan un elevado porcentaje de resistencia a ASSuT, fundamentalmente en este serotipo. En la mayoría de los aislamientos resistentes a ampicilina, encontraron fenotipos de multiresistencia, siendo los patrones más habituales ASSuT y AACSTCSu (AC: amoxicilina-clavulánico). Soler et al.⁹ encontraron que el 74% (896/1.211) de los aislamientos de principios de la última década del serotipo *Typhimurium* eran resistentes a 4 o más antibióticos y solo un 13,5% (163/1.211) resultaron sensibles a todos los antibióticos evaluados. Solo el 18,5% (387/2.092) de las cepas estudiadas por Pardos de la Gandara et al.⁸ eran sensibles a todos los antibióticos analizados, y se encontró un fenotipo de multiresistencia en todas las cepas productoras de BLEE. La asociación de diferentes familias de β -lactamasas localizadas en plásmidos conjugativos incrementa la resistencia y la capacidad de diseminación. Como ejemplos encontramos asociaciones de CTX-M-14 con OXA-1, y de CTX-M-9 con SHV-12¹⁵. Aún más preocupante es la presencia simultánea de CMY-2 y OXA-48 en el serotipo Kentucky ST198-X1, resistente, a su vez, a ciprofloxacino¹⁶.

Los datos analizados (tabla 1) muestran hasta la fecha bajas tasas de resistencia a los antibióticos considerados de elección, fundamentalmente en el caso de cefalosporinas de tercera generación y azitromicina. Con respecto a las quinolonas, la resistencia de alto nivel a ciprofloxacino sigue siendo excepcional; no así la resistencia a ácido nalidíxico. Además, la instauración del nuevo sistema de cribado permite realizar un análisis más exhaustivo de la resistencia a este grupo de antimicrobianos y guiar así el tratamiento antibiótico de forma adecuada.

Tabla 1
Tantos por ciento de resistencia en *Salmonella enterica* no *typhi*

	Años	País	Porcentaje de cepas resistentes						
			Amoxicilina	Amoxicilina-clavulánico	cefalosporina tercera generación	Ácido nalidíxico	Ciprofloxacino	Cotrimoxazol	Azitromicina
Moreno-Flores et al. ⁵	2003-2010	Pontevedra, España	19,6	1	0,6		2,9	3,4	
De Toro et al. ⁶	2009-2010	Zaragoza, España	55	21	0	19	0	13	
Tirado et al. ⁷	2000-2006	Castellón, España	34,8	18,4	0,2		0,1	6,7	
Pardos de la Gandara et al. ⁸	2001-2008	Zaragoza, España	36,3		0,8	31	0,4	10,8	
Soler et al. ⁹	2001-2003	Madrid, España	28,4		0,1	35	0	6	
Martin-Pozo et al. ¹³	2010-2012	Madrid, España	34,4		0	43,7		10,9	1,6
Gunnell et al. ³⁸	2003-2008	Helsinki, Finlandia							1,9
Müller et al. ³⁹	2007-2010	Alemania			0		0,8		0
Lindgren et al. ²⁹	2003-2007	Finlandia			0,26	29			
Gonzalez-Sanz et al. ¹⁵	2001-2005	Madrid, España	38,1		0,6	21,7	0,7		
EFSA y ECDC ¹²	2011	España	26,6		0,8	15,3	9,1		
CDC ¹⁸	2012	EE. UU.	8,8	2,9	2,9	2,5	0,4	8,5	0,04

Yersinia enterocolitica

Yersinia enterocolitica (*Y. enterocolitica*) causa principalmente enterocolitis en niños en los meses de invierno, y más raramente adenitis mesentérica, ileítis terminal, septicemia (en personas con defectos inmunitarios) y artritis reactiva. Se asocia al consumo de agua y alimentos contaminados, principalmente carne de cerdo, que es su principal reservorio. En Europa los serotipos O:3 y O:9, y en raras ocasiones O:5,27 y O:8, causan infecciones en humanos, siendo O:3 el más habitual. El serotipo O:8 se detecta fundamentalmente en EE. UU.⁴¹.

La mayoría de los cuadros de enterocolitis son autolimitados y no requieren tratamiento antibiótico. De ser necesario, el fármaco de elección para la gastroenteritis es ciprofloxacino, y en infecciones sistémicas una cefalosporina de tercera generación asociada a gentamicina. Cotrimoxazol y doxiciclina son alternativas aceptadas⁴.

El principal mecanismo de resistencia a β -lactámicos en *Y. enterocolitica* es por producción de β -lactamasas cromosómicas, una penicilinas constitutiva de la clase A (BlaA) y una cefalosporinas inducible de clase C (BlaB) que no se inhibe con los inhibidores de β -lactamasas. Los genes de BlaA y BlaB se encuentran en la mayoría de las cepas, pero la expresión de una u otra depende del serotipo^{42,43}. La expresión de ambas daría un perfil de resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, cefalosporinas de primera generación, cefoxitina y amoxicilina-clavulánico. Pese a encontrarse en el cromosoma de prácticamente todas las cepas de *Y. enterocolitica*, la expresión de las 2 enzimas, una sola o ninguna atiende, entre otros posibles factores, a mutaciones puntuales^{44,45}.

Actualmente la mayoría de las cepas se mantienen sensibles a un gran número de antibióticos, entre los que se encuentran cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenemas, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. La tasa de resistencia a cotrimoxazol es inferior al 2%, y en el caso de las tetraciclinas no supera el 1%^{13,42-44,46}.

Capilla et al.⁴⁷ detectan un 23% de cepas del serotipo O:3 resistentes a ácido nalidíxico, de las que prácticamente todas presentaban una única mutación en *gyrA* con elevada heterogeneidad en las mutaciones observadas. Encuentran que la resistencia de alto nivel a ácido nalidíxico se asocia a la suma de una mutación en *gyrA* y la sobreexpresión de bombas de expulsión. La sensibilidad disminuida a ciprofloxacino, sin embargo, solo se asociaba a una mutación en *gyrA*; todas las cepas eran sensibles a ciprofloxacino según los puntos de corte actuales.

En nuestra experiencia observamos en los últimos años un incremento en la resistencia a ácido nalidíxico, del 13,5% en el período 2009-2011 al 32% en 2012-2015, y un aumento de cepas resistentes a cotrimoxazol (González-Torralba, manuscrito en preparación).

De acuerdo con los datos analizados (tabla 2), podemos concluir que los tratamientos de elección anteriormente mencionados siguen manteniendo por el momento una excelente actividad *in vitro* frente a *Y. enterocolitica*, aunque merece una especial atención el incremento en la resistencia a ácido nalidíxico por su posible implicación en la resistencia a fluoroquinolonas en un futuro.

Shigella

El número anual de gastroenteritis producidas por *Shigella* a nivel mundial alcanza los 165 millones de casos. Según el informe epidemiológico del año 2013 del ECDC⁴⁸, en 2011 se notificaron 7.322 casos en Europa, mostrando un descenso paulatino desde 2007, en el que se produjeron 8.380.

La transmisión se realiza a través de alimentos o agua contaminada y por contacto directo entre personas. En los últimos años se ha hecho patente que la shigelosis en hombres que mantienen

Tabla 2
Tantos por ciento de sensibilidad en *Yersinia enterocolitica*

<i>Yersinia enterocolitica</i>	Años	País	Porcentaje de cepas sensibles					
			Ácido nalidíxico	Ciprofloxacino	Tetraciclinas	Cotrimoxazol	Cefotaxima	Gentamicina
Bonke et al. ⁴²	1995-2008	Alemania, Finlandia	100	100	99		100	100
Baumgartner et al. ⁴⁴		Suiza		100	99		98,7	100
Abdel-Haq et al. ⁴⁶	1990-2002	EE. UU.		100			100	100
Capilla et al. ⁴⁷	1996-2002	España	77					
González-Torralba et al.	2009-2015	España	79	100	97		94	100

relaciones sexuales con hombres es básicamente una infección de transmisión sexual. Uno de los principales factores de riesgo asociados a la infección por *Shigella* es un viaje reciente a una zona endémica. Así, en Europa, aproximadamente el 60% de los pacientes adquirieron la infección en otros continentes, principalmente África y Asia⁴⁸.

De las 4 especies que incluye el género *Shigella*, *S. sonnei* y *S. flexneri* son las que actualmente engloban la gran mayoría de casos⁴⁹. Sin embargo, mientras que en los países poco desarrollados predomina *S. flexneri*, en los países con un mayor nivel de desarrollo *S. sonnei* es la mayoritaria. Así, en Europa, en 2011 *S. sonnei* se detectó en el 61% de los casos y *S. flexneri* en el 32%⁴⁸. De forma similar, en países que han experimentado una evolución socioeconómica reciente, como Vietnam, se ha detectado un incremento de *S. sonnei*, del 29 al 78% entre 1995 y 2008⁵⁰.

Las manifestaciones clínicas de la infección por *Shigella* están determinadas principalmente por su serotipo. Mientras que *S. sonnei* suele asociarse con cuadros más leves de gastroenteritis, *S. flexneri* y sobre todo *S. dysenteriae* pueden producir casos graves. Las principales complicaciones son bacteriemia, cuadros neurológicos y síndrome hemolítico urémico.

El tratamiento antibiótico en la shigelosis reduce el riesgo de posibles complicaciones y acorta la duración de los síntomas y la excreción en las heces del microorganismo, y, por lo tanto, está indicado su empleo⁵¹. Es una medida fundamental para evitar la transmisión, especialmente en el caso de un brote, debido al bajo inóculo que necesita *Shigella* para producir una infección.

Actualmente el tratamiento empírico incluye como fármacos de primera línea las fluoroquinolonas (ciprofloxacino), la azitromicina y las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona), que globalmente mantienen bajas tasas de resistencia. Como alternativas se encuentran la ampicilina y el cotrimoxazol⁴.

S. flexneri suele ser más resistente a ampicilina y presenta una mayor multiresistencia a los antibióticos que *S. sonnei*. Sin embargo, *S. sonnei* tiene una mayor probabilidad de ser resistente a cotrimoxazol que *S. flexneri*⁵²⁻⁵⁷.

La resistencia a la ampicilina comenzó a detectarse en la década de 1970, pocos años después de ser reconocida como el tratamiento de elección de la shigelosis⁵⁸. Las mayores tasas de resistencia, que superan el 90%, se han detectado en China^{55,57} y en la India⁵⁹. Diferentes estudios en otros países han encontrado un descenso paulatino durante los últimos años. Así, en EE. UU. la tasa de resistencia en 2003 alcanzó el 79%, reduciéndose al 25% en 2012¹⁸. De igual forma, en Vietnam hubo un descenso del 75 al 48% en el período 1995-2008⁵⁰.

El cotrimoxazol surgió como tratamiento alternativo a la ampicilina, pero en pocos años las tasas de resistencia eran elevadas⁵⁸. Hoy en día, en países como EE. UU. oscilan entre el 30 y el 50%, mientras que en China alcanzan el 70-80% y superan el 90% en la India^{18,55,57,60}.

Tras la aparición de estos elevados niveles de resistencia frente a ambos fármacos comenzó a emplearse el ácido nalidíxico y posteriormente las fluoroquinolonas⁵⁸. Los diferentes estudios muestran una gran heterogeneidad en las tasas de resistencia a quinolonas a nivel mundial. Gu et al.⁶¹ realizaron un metaanálisis comparando

las tasas de resistencia en 2 localizaciones geográficas distintas (Europa-América y África-Asia) desde 1998 hasta 2009. En África-Asia la resistencia al ácido nalidíxico alcanzó un 64% en el año 2009, siendo 5 veces mayor que en 1998, y la resistencia a ciprofloxacino aumentó casi 50 veces, con una tasa final del 29%. En Europa-América no superó el 4% para ácido nalidíxico y el 0,6% para ciprofloxacino en todo el período, con pocos cambios. En el estudio NARMS, en EE. UU., el 4,5% de las cepas aisladas en 2012 fueron resistentes al ácido nalidíxico y el 2% a ciprofloxacino, con un incremento estadísticamente significativo de la resistencia al ácido nalidíxico desde 2003¹⁸. En Alemania se han detectado cifras más elevadas de resistencia a ciprofloxacino (54%) en cepas de hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres; la resistencia fue aún mayor en aquellos coinfectados con el VIH (66 vs. 24%)⁶². En la India las tasas de resistencia al ácido nalidíxico superan el 90% y son del 70-85% a fluoroquinolonas^{59,60}. En China detectaron igualmente que más del 90% de los aislados fueron resistentes al ácido nalidíxico; aunque la resistencia global a ciprofloxacino fue del 11,6%, el análisis por especie mostró mayores tasas y una tendencia al alza en *S. flexneri*, con cifras que alcanzaron el 54% en 2011⁵⁷.

Otro de los fármacos de primera línea con posibilidad de administración por vía oral es la azitromicina. A pesar de que actualmente no existen puntos de corte clínicos para *Shigella*, se considera que aquellas cepas con CMI ≥ 32 mg/L presentan una disminución en la sensibilidad¹⁸. El mecanismo es la presencia del gen *mphA*, que produce una fosfotransferasa que inactiva al antibiótico⁶³. La resistencia a este antibiótico en EE. UU. osciló entre el 3,1 y el 4,2% en 2011-2012¹⁸. Estas cifras son similares a las comunicadas por Pons et al.⁵³ entre 1995 y 2010 en una unidad de medicina tropical en España. Se ha detectado una mayor presencia de cepas con sensibilidad reducida a la azitromicina entre hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, principalmente los infectados por el VIH⁶⁴⁻⁶⁶. En los últimos años han comenzado a detectarse niveles más alarmantes de resistencia; en la India se alcanzan tasas del 34-49%^{59,60}.

En el año 2001 se describió el primer caso de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en *Shigella*⁶⁷. Posteriormente se detectaron nuevos casos en Irán, India, Bangladesh, Vietnam e incluso en España^{54,68-71}. Folster et al.⁷² estudiaron en EE. UU. 3.880 cepas de los años 1999-2007, de las que 6 eran productoras de BLEE; en 4 se detectó el gen *bla*_{CTX-M-15}, y en las 2 restantes, el *bla*_{CTX-M-14}. Actualmente en EE. UU. el nivel de resistencia a cefalosporinas de tercera generación permanece estable a niveles muy reducidos, un 1,1% en el año 2012¹⁸. En la India, Ghosh et al.⁶⁰ encontraron que el 1,9% de los aislados de *S. flexneri* fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación, mientras que no se detectó ninguna cepa resistente de *S. sonnei*. Sin embargo, en otro estudio de este país, en la bahía de Bengala, se detectó que entre los años 2006 y 2011 el 17% de las cepas fueron resistentes⁵⁹. En China se han comunicado cifras de resistencia a cefotaxima del 28-30%^{55,57}. Zhang et al.⁵⁶ analizaron las cepas aisladas entre 2008-2012 y encontraron un 55,6% de resistencia a cefotaxima, la mayoría por producción de BLEE. En 2 aislados se identificó la presencia de AmpC. En Vietnam se ha detectado un importante aumento de

Tabla 3
Tantos por ciento de resistencia en *Shigella*

Autores	Años	País	Ampicilina	Cotrimoxazol	Nalidíxico	Ciprofloxacino	Azitromicina	Cefotaxima
CDC ¹⁸	2003-2012	EE. UU.	25	34,8	4,5	2	4,2	1,1
Vinh et al. ⁵⁰	1995-2008	Vietnam	48					23
Yang et al. ⁵⁵	2005-2011	China	93,2	80,8				24,7
Zhang et al. ⁵⁶	2008-2012	China						55,6
Zhang et al. ⁵⁷	2004-2011	China	92,1	80,1	91,7	11,6		28
Bhattacharya et al. ⁵⁹	2006-2011	India	100		96,6	76,1	48,8	17
Ghosh et al. ⁶⁰	2007-2010	India		94,3	93,4	85,5	34,4	1,9
Gu et al. ⁶¹	1998-2009	Europa-América			4	0,6		
		Asia-África			64	29		
Hoffmann et al. ⁶²	2010-2012	Alemania				54		
Nguyen et al. ⁷³	2007-2009							75

cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación, del 1% en el año 2000 hasta el 23% en 2008 en un estudio⁵⁰, y del 0 al 75% en otro realizado entre los años 2007 y 2009; el 94,5% fueron *S. sonnei* y se detectó la producción de CTX-M-15 en el 92% y de CTX-M-24 en el 8%⁷³.

En el momento actual no se ha detectado la presencia de carbapenemasas en *Shigella*.

La resistencia a 3 clases de antibióticos en cepas de EE. UU. fue del 37%, a 4 clases, del 19%, y a 5, del 8%¹⁸. En Chile la multiresistencia en *S. sonnei* ha aumentado desde 1997; en 2008-2009 la totalidad de las cepas fueron resistentes a menos a ampicilina, cotrimoxazol, tetraciclina y cloranfenicol⁷⁴. En cepas de hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres con sensibilidad disminuida a la azitromicina, el 53% fueron resistentes a 5 o más clases de antibióticos y la corresponsabilidad azitromicina-ciprofloxacino fue del 4%⁶⁵. En la India se han descrito cepas resistentes a más de 10 antibióticos distintos en el 45% de los casos⁵⁹, y en China se ha detectado multiresistencia en el 90% de las cepas estudiadas, siendo los patrones más frecuentes: ampicilina-tetraciclina-cotrimoxazol en el 70,8% de las cepas y ampicilina-cotrimoxazol-ciprofloxacino en el 24%⁵⁵. En aislados resistentes a cefalosporinas de tercera generación de Vietnam, el 97% presentaba además resistencia a cotrimoxazol y tetraciclinas⁷³. Se han detectado también cepas resistentes a fluoroquinolonas y a cefalosporinas de tercera generación, alcanzando niveles de hasta el 74% en aislados de *S. flexneri*⁵⁶.

En Europa la infección por *Shigella* se asocia principalmente a viajes recientes a zonas endémicas. Debido a la gran variabilidad geográfica entre los diferentes patrones de resistencia (tabla 3) es fundamental conocer las características epidemiológicas del paciente para instaurar un tratamiento empírico adecuado. Actualmente no se han detectado resistencias frente a carbapenemas, y las cefalosporinas de tercera generación mantienen habitualmente unas tasas de resistencias bajas. Fluoroquinolonas y azitromicina son una alternativa como tratamiento por vía oral.

Campylobacter

Desde 2005 *Campylobacter* es el enteropatógeno con mayor número de casos declarados en la Unión Europea. En los últimos años se ha detectado un incremento de hasta el 14% en EE. UU.⁷⁵⁻⁷⁷.

Las infecciones en humanos se producen principalmente por las especies termotolerantes *C. jejuni* y *C. coli*. En Europa, de los 214.268 casos confirmados declarados en 2012, casi el 90% se asociaron a estas especies⁷⁶.

El cuadro clínico de la mayoría de las infecciones son diarreas agudas autolimitadas. Sin embargo, pueden darse casos graves, prolongados o con recaídas, especialmente en los extremos de la vida, en inmunodeprimidos y en gestantes. Las manifestaciones extraintestinales, como la bacteriemia o la meningitis, y las complicaciones postinfecciosas (artritis reactiva, síndrome de Guillain-Barré) son raras.

Cuando está indicado el tratamiento antibiótico, eritromicina y azitromicina son los agentes terapéuticos de primera línea¹. Entre las alternativas figuran fluoroquinolonas y tetraciclinas. En el caso de infección sistémica se debe tratar con imipenem solo o asociado a gentamicina^{4,78}.

La resistencia a macrólidos se debe principalmente a mutaciones puntuales en el ARNr 23S, principalmente en las posiciones 2074 y 2075. Cuando las 3 copias del gen, que poseen tanto *C. jejuni* como *C. coli*, se ven afectadas, las CMI son elevadas⁷⁹; se han descrito cepas que solo tenían 2 copias mutadas, con menores CMI de macrólidos⁸⁰. Otros mecanismos incluyen mutaciones de las proteínas ribosomales L4 y L22, que se asocian con bajos niveles de resistencia, y las bombas de expulsión, principalmente CmeABC, que actúan sinérgicamente con las mutaciones de ARNr 23S para generar elevada resistencia^{78,79,81}. Recientemente se ha detectado la presencia del gen *ermB*, que codifica una metilasa ribosomal⁸². En un estudio sobre 1.554 cepas, incluidas 10 de humanos, se encontró dicho gen en el 3,7%, principalmente en *C. coli*. Todas las cepas con *ermB* fueron resistentes a eritromicina, la mayoría con CMI > 512 mg/L, así como a clindamicina, ciprofloxacino y tetraciclinas. La distribución temporal evidencia una aparición reciente y con tendencia al aumento; además, se ha demostrado la transmisión horizontal de este gen entre *C. coli* y *C. jejuni*⁸³.

A nivel mundial la tasa de resistencia a macrólidos permanece estable a niveles bajos. En Europa las cepas resistentes a eritromicina suponen el 1,4% en *C. jejuni* y el 15% en *C. coli*. En España las cifras son superiores, 3,3 y 27%, respectivamente¹². En EE. UU. alcanzan el 2% para *C. jejuni* y el 9% para *C. coli*¹⁸. Las mayores tasas de resistencia a eritromicina en *C. jejuni* son del 6,4% y se han descrito en China⁸⁴.

Uno de los principales problemas en el tratamiento de las infecciones por *Campylobacter* es el aumento de la resistencia a fluoroquinolonas y tetraciclinas detectado a nivel mundial. La resistencia a fluoroquinolonas se debe principalmente a mutaciones en la región determinante de resistencia a quinolonas del gen que codifica la subunidad *gyrA* de la ADN girasa. La mutación más frecuente implica el cambio de aminoácido Thr86Ile, que genera elevada resistencia a ácido nalidíxico y ciprofloxacino (CMI > 16 mg/L); otras mutaciones provocan el cambio de aminoácido Thr86Ala, lo que conlleva una elevada resistencia a ácido nalidíxico pero baja a ciprofloxacino. Además se han descrito alteraciones en el sistema de la bomba de expulsión CmeABC, que actúa sinérgicamente con otros mecanismos, produciendo un elevado nivel de resistencia a fluoroquinolonas⁷⁹⁻⁸¹.

Las tasas de resistencia a fluoroquinolonas presentan un amplio intervalo entre países. En EE. UU., entre 1997 y 2011 el 25% de *C. jejuni* y el 34% de *C. coli* fueron resistentes a ciprofloxacino, con un incremento temporal del 12%¹⁸. En España las resistencias son especialmente elevadas, 84% en *C. jejuni* y 86% en *C. coli*¹². Sin embargo, las tasas más altas se han comunicado en la India, 97%⁸⁵, y en China, 98%⁸⁴. Vlieghe et al.⁸⁶ detectaron entre 1994 y 2006, en pacientes con antecedentes de viaje internacional, resistencia a

Tabla 4
Tantos por ciento de resistencia en *Campylobacter*

Autores	Años	País	<i>C. jejuni</i>		<i>C. coli</i>		<i>Campylobacter</i> spp. Tetraciclina
			Macrólidos	Quinolonas	Macrólidos	Quinolonas	
EFSA y ECDC ¹²	2012	Europa	1,4		15		32
		España	3,3	84	27	86	73
CDC ¹⁸	2003-2012	EE. UU.	2	25	9	34	
Hou et al. ⁸⁴	1994-2010	China	6,4	98			
Mukherjee et al. ⁸⁵	2010-2012	India		97			

norfloxacino en el 70% de las cepas de Asia, en el 60,6% de las de América Latina y en el 30% de las de África. El aumento temporal más marcado fue en el subcontinente Indio, del 29 al 78%.

La resistencia a tetraciclinas está mediada por la modificación del punto de unión al ribosoma mediante la producción de una proteína codificada en el gen *tetO*, que confiere CMI elevadas. Aunque normalmente es de origen plasmídico, también se han detectado en el cromosoma. Además intervienen mecanismos de bombas de expulsión, como CmeABC y CmeG⁷⁹⁻⁸¹. En Europa, en 2012 se detectaron tasas de resistencia del 32%, siendo especialmente elevadas en España, con un 73%¹².

Otros antibióticos susceptibles de emplearse como tratamiento son los aminoglucósidos y los β-lactámicos. Entre los primeros, las modificaciones enzimáticas, que disminuyen la afinidad por el sitio de unión en la subunidad 30S, son las que confieren resistencia. Se han descrito múltiples enzimas, normalmente plasmídicas, siendo la más frecuente tanto en *C. jejuni* como en *C. coli* una fosfotransferasa⁷⁹.

Los mecanismos de resistencia a β-lactámicos son menos conocidos. Se ha detectado la presencia de β-lactamasas, incluyendo una de clase D que no se inhibe por ácido clavulánico, OXA-61. También se han descrito alteraciones en las porinas, así como la existencia de bombas de expulsión como CmeABC⁸⁰.

Las resistencias a gentamicina y carbapenemas son excepcionales. Fernandez-Cruz et al.⁸⁷ analizaron las bacteriemias por *Campylobacter* a lo largo de 23 años. Todos los aislados fueron sensibles a imipenem y el 94% a aminoglucósidos.

La aparición de resistencia a macrólidos es importante ya que se asocia con resistencia a fluoroquinolonas y a otros grupos de antibióticos. El 18% de *C. jejuni* y el 6,4% de *C. coli* de Europa fueron sensibles a todos los antibióticos probados, mientras que en España solo lo fueron el 1,6 y 0%, respectivamente. Se detectaron cepas multirresistentes (resistencia a más de 3 grupos de antibióticos) en el 24% de *C. jejuni* y el 35% de *C. coli*. El 1,4 y el 16%, respectivamente, presentaron corresponsencia a eritromicina y ciprofloxacino¹². Wang et al.⁸³ encontraron que todos los aislados portadores de *ermB* eran resistentes, además, a fluoroquinolonas y tetraciclinas. Lehtopolku et al.⁸⁸ detectaron un 1,1% de cepas resistentes a macrólidos, de las que el 95, el 74 y el 32% presentaban corresponsencia a ciprofloxacino, tetraciclinas y amoxicilina/clavulánico, respectivamente. Debido a esta limitación del arsenal terapéutico diferentes estudios han analizado la utilidad de la tigeciclina como alternativa antibiótica. En el anterior encontraron que todas las cepas multirresistentes estudiadas fueron sensibles. Resultados similares se han descrito en los últimos años en Kuwait, España y Polonia⁸⁹⁻⁹².

De igual forma, el aumento de las resistencias en *Campylobacter* determina la importancia de los pruebas de sensibilidad *in vitro*. A pesar de que fue reconocido como un patógeno humano desde 1972, el método de estudio de sensibilidad no se ha estandarizado hasta 2004. Mientras que CLSI³⁷ recomienda como método de elección la dilución en agar o la microdilución en caldo, EUCAST ha estandarizado recientemente un método de difusión con discos³⁶. Además, existen variaciones en los criterios empleados para interpretar los resultados, incluyendo puntos de corte diferentes para *C.*

jejuni y *C. coli*, por lo que sería conveniente armonizar los criterios de interpretación de los aislados⁷⁸.

A pesar del aumento de la resistencia que se ha producido en los últimos años, los macrólidos se mantienen como la principal opción terapéutica frente a *Campylobacter*. Sin embargo, las alternativas por vía oral se encuentran limitadas debido a las actuales tasas de resistencia a quinolonas y tetraciclinas (tabla 4).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med.* 2014;370:1532-40.
- Boletín Epidemiológico Semanal. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. 2014;22:14-21.
- Neill MA, Opal SM, Heelan J, Giusti R, Cassidy JE, White R, et al. Failure of ciprofloxacin to eradicate convalescent fecal excretion after acute salmonellosis: Experience during an outbreak in health care workers. *Ann Intern Med.* 1991;114:195-9.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. 24.ª ed. España, Barcelona: Antares; 2014.
- Moreno-Flores A, Martínez-López J, Pulian-Morais V, García-Campello M. Evolution of non-typhoidal salmonellosis in the north of the province of Pontevedra, Spain (2003-2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:120-1.
- De Toro M, Seral C, Rojo-Bezares B, Torres C, Castillo FJ, Saenz Y. Antibiotic resistance and virulence factors in clinical *Salmonella enterica* isolates. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:4-10.
- Tirado MD, Moreno RM, Celades ME, Bellido-Blasco J, Pardo FJ. Evolution of serotypes, phagotypes and antibiotic resistance of *Salmonella* spp in the 02 health district of Castellón, Spain (2000-2006). *Rev Chilena Infectol.* 2009;26:520-7.
- Pardos de la Gandara M, Seral C, Castillo Garcia J, Rubio Calvo C, Weill FX. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Salmonella enterica* isolates in Saragossa, Spain (2001-2008). *Microb Drug Resist.* 2011;17:207-13.
- Soler P, Gonzalez-Sanz R, Bleda MJ, Hernandez G, Echeita A, Usera MA. Antimicrobial resistance in non-typhoidal *Salmonella* from human sources, Spain, 2001-2003. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:310-4.
- De Toro M, Saenz Y, Cercenado E, Rojo-Bezares B, Garcia-Campello M, Undabeitia E, et al. Genetic characterization of the mechanisms of resistance to amoxicillin/clavulanate and third-generation cephalosporins in *Salmonella enterica* from three Spanish hospitals. *Int Microbiol.* 2011;14:173-81.
- Guerri ML, Aladuena A, Echeita A, Rotger R. Detection of integrons and antibiotic-resistance genes in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates with resistance to ampicillin and variable susceptibility to amoxicillin-clavulanate. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24:327-33.
- EFSA (European Food Safety Authority) y ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from human, animals and food in 2011. *EFSA Journal.* 2013;11:3196.
- Martin-Pozo A, Arana DM, Fuentes M, Alos JI. Susceptibility to azithromycin and other antibiotics in recent isolates of *Salmonella*, *Shigella* and *Yersinia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:369-71.
- Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, Cloeckert A, Mulvey MR, White DG. *Salmonella* resistant to extended-spectrum cephalosporins: Prevalence and epidemiology. *Microbes Infect.* 2006;8:1945-54.
- Gonzalez-Sanz R, Herrera-Leon S, de la Fuente M, Arroyo M, Echeita MA. Emergence of extended-spectrum beta-lactamases and AmpC-type beta-lactamases in human *Salmonella* isolated in Spain from 2001 to 2005. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:1181-6.
- Le Hello S, Harrois D, Bouchrif B, Sontag L, Elhani D, Guibert V, et al. Highly drug-resistant *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198-X1: A microbiological study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:672-9.

17. Su LH, Teng WS, Chen CL, Lee HY, Li HC, Wu TL, et al. Increasing ceftriaxone resistance in *Salmonella*, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1086–90.
18. CDC. National Antimicrobial Resistance Monitoring System: Enteric Bacteria (NARMS). Human isolates final report, 2012. Atlanta, Georgia: U. S. Department of Health and Human Services, CDC; 2014.
19. Fischer J, Rodríguez I, Schmöger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R, et al. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:478–80.
20. Cabanes F, Lemant J, Picot S, Simac C, Cousty J, Jalin L, et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* and *Salmonella* metallo-beta-lactamase (NDM-1) producers on reunion island. *J Clin Microbiol.* 2012;50:3812.
21. Savard P, Gopinath R, Zhu W, Kitchel B, Rasheed JK, Tekle T, et al. First NDM-positive *Salmonella* sp. strain identified in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:5957–8.
22. Su LH, Wu TL, Chiu CH. Development of carbapenem resistance during therapy for non-typhoid *Salmonella* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:E91–4.
23. Armand-Lefevre L, Leflon-Guibout V, Bredin J, Barguelli F, Amor A, Pages JM, et al. Imipenem resistance in *Salmonella enterica* serovar Wien related to porin loss and CMY-4 beta-lactamase production. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1165–8.
24. O'Regan E, Quinn T, Frye JG, Pages JM, Porwollik S, Fedorka-Cray PJ, et al. Fitness costs and stability of a high-level ciprofloxacin resistance phenotype in *Salmonella enterica* serotype enteritidis: Reduced infectivity associated with decreased expression of *Salmonella* pathogenicity island 1 genes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:367–74.
25. Le Hello S, Hendriksen RS, Doublet B, Fisher I, Nielsen EM, Whichard JM, et al. International spread of an epidemic population of *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198 resistant to ciprofloxacin. *J Infect Dis.* 2011;204:675–84.
26. Mulvey MR, Boyd DA, Finley R, Fakharruddin K, Langner S, Allen V, et al. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serovar Kentucky in Canada. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:999–1001.
27. Humphries RM, Fang FC, Aarestrup FM, Hindler JA. In vitro susceptibility testing of fluoroquinolone activity against *Salmonella*: Recent changes to CLSI standards. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1107–13.
28. Vasallo FJ, Martín-Rabadan P, Alcalá L, García-Lechuz JM, Rodríguez-Creixems M, Bouza E. Failure of ciprofloxacin therapy for invasive nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis.* 1998;26:535–6.
29. Lindgren MM, Kotilainen P, Huovinen P, Hurme S, Lukinmaa S, Webber MA, et al. Reduced fluoroquinolone susceptibility in *Salmonella enterica* isolates from travelers, Finland. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:809–12.
30. Lavilla S, Gonzalez-Lopez JJ, Sabate M, Garcia-Fernandez A, Larrosa MN, Bartolome RM, et al. Prevalence of *qnr* genes among extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacterial isolates in Barcelona, Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:291–5.
31. Hopkins KL, Wootton L, Day MR, Threlfall EJ. Plasmid-mediated quinolone resistance determinant *qnrS1* found in *Salmonella enterica* strains isolated in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:1071–5.
32. Crump JA, Kretsinger K, Gay K, Hoekstra RM, Vugia DJ, Hurd S, et al. Clinical response and outcome of infection with *Salmonella enterica* serotype Typhi with decreased susceptibility to fluoroquinolones: A United States foodnet multicenter retrospective cohort study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1278–84.
33. Sjolund-Karlsson M, Howie R, Rickert R, Krueger A, Tran TT, Zhao S, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance among non-Typhi *Salmonella enterica* isolates, USA. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:1789–91.
34. Gay K, Robicsek A, Strahilevitz J, Park CH, Jacoby G, Barrett TJ, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance in non-Typhi serotypes of *Salmonella enterica*. *Clin Infect Dis.* 2006;43:297–304.
35. Cavaco LM, Hendriksen RS, Aarestrup FM. Plasmid-mediated quinolone resistance determinant *qnrS1* detected in *Salmonella enterica* serovar Corvallis strains isolated in Denmark and Thailand. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:704–6.
36. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2014 [consultado 5 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.eucast.org>
37. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: CLSI; 2015.
38. Gunell M, Kotilainen P, Jalava J, Huovinen P, Siitonen A, Hakanen AJ. In vitro activity of azithromycin against nontyphoidal *Salmonella enterica*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3498–501.
39. Müller S, Tappe D, Frosch M, Abele-Horn M, Valenza G. Resistance to ampicillin, third-generation cephalosporins, ciprofloxacin, co-trimoxazole and azithromycin in clinical isolates of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* from Germany: Real problem or sporadic circumstance. *Scand J Infect Dis.* 2011;43:389–91.
40. Threlfall EJ. Epidemic salmonella typhimurium DT 104—A truly international multiresistant clone. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:7–10.
41. Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: The charisma continues. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:257–76.
42. Bonke R, Wacheck S, Stuber E, Meyer C, Martlbauer E, Fredriksson-Ahoma A. Antimicrobial susceptibility and distribution of beta-lactamase A (blaA) and beta-lactamase B (blaB) genes in enteropathogenic *Yersinia* species. *Microb Drug Resist.* 2011;17:575–81.
43. Pham JN, Bell SM, Martin L, Carniel E. The beta-lactamases and beta-lactam antibiotic susceptibility of *Yersinia enterocolitica*. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:951–7.
44. Baumgartner A, Kuffer M, Suter D, Jemmi T, Rohner P. Antimicrobial resistance of *Yersinia enterocolitica* strains from human patients, pigs and retail pork in Switzerland. *Int J Food Microbiol.* 2007;115:110–4.
45. Singhal N, Kumar M, Virdi JS. Molecular analysis of beta-lactamase genes to understand their differential expression in strains of *Yersinia enterocolitica* biotype 1A. *Sci Rep.* 2014;4:5270.
46. Abdel-Haq NM, Papadopol R, Asmar BI, Brown WJ. Antibiotic susceptibilities of *Yersinia enterocolitica* recovered from children over a 12-year period. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27:449–52.
47. Capilla S, Ruiz J, Goni P, Castillo J, Rubio MC, Jimenez de Anta MT, et al. Characterization of the molecular mechanisms of quinolone resistance in *Yersinia enterocolitica* O:3 clinical isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:1068–71.
48. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013.
49. Livio S, Strockbine NA, Panchalingam S, Tennant SM, Barry EM, Marohn ME, et al. *Shigella* isolates from the global enteric multicenter study inform vaccine development. *Clin Infect Dis.* 2014;59:933–41.
50. Vinh H, Nhu NT, Nga TV, Duy PT, Campbell JI, Hoang NV, et al. A changing picture of shigellosis in southern Vietnam: Shifting species dominance, antimicrobial susceptibility and clinical presentation. *BMC Infect Dis.* 2009;9:204.
51. Christopher PR, David KV, John SM, Sankarapandian V. Antibiotic therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8:CD006784.
52. Ozmert EN, Ince OT, Orun E, Yalcin S, Yurdakok K, Gur D. Clinical characteristics and antibiotic resistance of *Shigella gastroenteritis* in Ankara, Turkey between 2003 and 2009, and comparison with previous reports. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e849–53.
53. Pons MJ, Gomes C, Martinez-Puchol S, Ruiz L, Mensa L, Vila J, et al. Antimicrobial resistance in *Shigella* spp. causing traveller's diarrhoea (1995–2010): A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11:315–9.
54. Vinh H, Baker S, Campbell JI, Hoang NV, Loan HT, Chinh MT, et al. Rapid emergence of third generation cephalosporin resistant *Shigella* spp. in Southern Vietnam. *J Med Microbiol.* 2009;58:281–3.
55. Yang H, Chen G, Zhu Y, Liu Y, Cheng J, Hu L, et al. Surveillance of antimicrobial susceptibility patterns among *Shigella* species isolated in China during the 7-year period of 2005–2011. *Ann Lab Med.* 2013;33:111–5.
56. Zhang CL, Liu QZ, Wang J, Chu X, Shen LM, Guo YY. Epidemic and virulence characteristic of *Shigella* spp. with extended-spectrum cephalosporin resistance in Xiaoshan District, Hangzhou, China. *BMC Infect Dis.* 2014;14:260.
57. Zhang J, Jin H, Hu J, Yuan Z, Shi W, Yang X, et al. Antimicrobial resistance of *Shigella* spp. from humans in Shanghai, China, 2004–2011. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78:282–6.
58. Klontz KC, Singh N. Treatment of drug-resistant *Shigella* infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:69–80.
59. Bhattacharya D, Bhattacharya H, Thamizhmani R, Sayi DS, Reesu R, Anwesh M, et al. Shigellosis in Bay of Bengal Islands, India: Clinical and seasonal patterns, surveillance of antibiotic susceptibility patterns, and molecular characterization of multidrug-resistant *Shigella* strains isolated during a 6-year period from 2006 to 2011. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:157–70.
60. Ghosh S, Pazhani GP, Chowdhury G, Guin S, Dutta S, Rajendran K, et al. Genetic characteristics and changing antimicrobial resistance among *Shigella* spp. isolated from hospitalized diarrhoeal patients in Kolkata, India. *J Med Microbiol.* 2011;60:1460–6.
61. Gu B, Cao Y, Pan S, Zhuang L, Yu R, Peng Z, et al. Comparison of the prevalence and changing resistance to nalidixic acid and ciprofloxacin of *Shigella* between Europe-America and Asia-Africa from 1998 to 2009. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40:9–17.
62. Hoffmann C, Sahly H, Jessen A, Ingiliz P, Stellbrink HJ, Neifer S, et al. High rates of quinolone-resistant strains of *Shigella sonnei* in HIV-infected MSM. *Infection.* 2013;41:999–1003.
63. Boumghar-Bourtchali L, Mariani-Kurkdjian P, Bingen E, Filliol I, Dhalluin A, Ifrane SA, et al. Macrolide-resistant *Shigella sonnei*. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1297–9.
64. Gaudreau C, Barkati S, Leduc JM, Pilon PA, Favreau J, Bekal S. *Shigella* spp. with reduced azithromycin susceptibility, Quebec, Canada, 2012–2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:854–6.
65. Heiman KE, Karlsson M, Grass J, Howie B, Kirkcaldy RD, Mahon B, et al. Notes from the field: *Shigella* with decreased susceptibility to azithromycin among men who have sex with men - United States, 2002–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:132–3.
66. Sjolund Karlsson M, Bowen A, Reporter R, Folster JP, Grass JE, Howie RL, et al. Outbreak of infections caused by *Shigella sonnei* with reduced susceptibility to azithromycin in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1559–60.
67. Fortineau N, Naas T, Gaillot O, Nordmann P. SHV-type extended-spectrum beta-lactamase in a *Shigella flexneri* clinical isolate. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:685–8.
68. Bhattacharya D, Bhattacharjee H, Ramanathan T, Sudharma SD, Singhanian M, Sugunan AP, et al. Third-generation cephalosporin resistance in clinical isolate of *Shigella sonnei* in Andaman & Nicobar Islands, India. *J Infect Dev Ctries.* 2011;5:674–6.
69. Mandal J, Sangeetha V, Nivedithadivya Das A, Parija SC. Characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates of *Shigella flexneri*. *J Health Popul Nutr.* 2013;31:405–8.

70. Ranjbar R, Ghazi FM, Farshad S, Giammanco GM, Aleo A, Owlia P, et al. The occurrence of extended-spectrum beta-lactamase producing *Shigella* spp. in Tehran, Iran. *Iran J Microbiol.* 2013;5:108–12.
71. Seral C, Rojo-Bezares B, Garrido A, Gude MJ, Saenz Y, Castillo FJ. Characterisation of a CTX-M-15-producing *Shigella sonnei* in a Spanish patient who had not travelled abroad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:469–71.
72. Folster JP, Pecic G, Krueger A, Rickert R, Burger K, Carattoli A, et al. Identification and characterization of CTX-M-producing *Shigella* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2269–70.
73. Nguyen NT, Ha V, Tran NV, Stabler R, Pham DT, Le TM, et al. The sudden dominance of blaCTX-M harbouring plasmids in *Shigella* spp. circulating in Southern Vietnam. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e702.
74. Marcoleta A, Toro C, Prado V, Serrano M, Fernandez P, Benadof D, et al. Antibiotic susceptibility patterns among *Shigella sonnei*, isolated during three different periods in Region Metropolitana, Chile. *Rev Chilena Infectol.* 2013;30:616–21.
75. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Incidence and trends of infection with pathogens transmitted commonly through food – Foodborne diseases active surveillance network, 10 U.S. sites, 1996–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62:283–7.
76. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2011. *EFSA Journal.* 2013;11:3129.
77. Weinberger M, Lerner L, Valinsky L, Moran-Gilad J, Nissan I, Agmon V, et al. Increased incidence of *Campylobacter* spp. infection and high rates among children, Israel. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:1828–31.
78. Ge B, Wang F, Sjölund-Karlsson M, McDermott PF. Antimicrobial resistance in *Campylobacter*: Susceptibility testing methods and resistance trends. *J Microbiol Methods.* 2013;95:57–67.
79. Wiecek K, Osek J. Antimicrobial resistance mechanisms among *Campylobacter*. *Biomed Res Int.* 2013;2013:340605.
80. Iovine NM. Resistance mechanisms in *Campylobacter jejuni*. *Virulence.* 2013;4:230–40.
81. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue CM, Zhang Q. Antibiotic resistance in *Campylobacter*: Emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol.* 2009;4:189–200.
82. Qin S, Wang Y, Zhang Q, Zhang M, Deng F, Shen Z, et al. Report of ribosomal RNA methylase gene erm(B) in multidrug-resistant *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:964–8.
83. Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Wu C, Zhang J, et al. Emergence of multidrug-resistant *Campylobacter* species isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:5405–12.
84. Hou FQ, Sun XT, Wang GQ. Clinical manifestations of *Campylobacter jejuni* infection in adolescents and adults, and change in antibiotic resistance of the pathogen over the past 16 years. *Scand J Infect Dis.* 2012;44:439–43.
85. Mukherjee P, Ramamurthy T, Bhattacharya MK, Rajendran K, Mukhopadhyay AK. *Campylobacter jejuni* in hospitalized patients with diarrhea, Kolkata, India. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:1155–6.
86. Vlieghe ER, Jacobs JA, van Esbroeck M, Koole O, van Gompel A. Trends of norfloxacin and erythromycin resistance of *Campylobacter jejuni*/*Campylobacter coli* isolates recovered from international travelers, 1994 to 2006. *J Travel Med.* 2008;15:419–25.
87. Fernandez-Cruz A, Munoz P, Mohedano R, Valerio M, Marin M, Alcalá L, et al. *Campylobacter* bacteremia: Clinical characteristics, incidence, and outcome over 23 years. *Medicine (Baltimore).* 2010;89:319–30.
88. Lehtopolkku M, Nakari UM, Kotilainen P, Huovinen P, Siitonen A, Hakanen AJ. Antimicrobial susceptibilities of multidrug-resistant *Campylobacter jejuni* and *C. coli* strains: In vitro activities of 20 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1232–6.
89. Albert MJ. In vitro susceptibility of *Campylobacter jejuni* from Kuwait to tigecycline & other antimicrobial agents. *Indian J Med Res.* 2013;137:187–90.
90. Bascunana P, Pena I, Picazo JJ, Velasco AC. Antimicrobial sensitivity of hippurate-negative *Campylobacter* and *Helicobacter pullorum* strains isolated from patients with diarrhea. *Rev Esp Quimioter.* 2011;24:213–6.
91. Rodríguez-Avial I, Rodríguez-Avial C, López O, Culebras E, Picazo JJ. In vitro activity of tigecycline (GAR-936) and other antimicrobials against tetracycline- and ciprofloxacin-resistant *Campylobacter* clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27:303–6.
92. Wardak S, Szyj J. Tigecycline susceptibilities of tetracycline-resistant *Campylobacter jejuni* clinical strains isolated in Poland. *Med Dosw Mikrobiol.* 2010;62:345–50.