



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

# **GRADO EN MEDICINA**

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Autor/a:**

**Director/es:**

**Santander,**

**20**



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
<b>2. RESISTENCIA .....</b>	<b>3</b>
2.1. DEFINICIÓN.....	3
2.2. RESISTENCIA RELATIVA, ABSOLUTA, MULTI-RESISTENCIA, PSEUDO-RESISTENCIA Y TOLERANCIA ANTIBIÓTICA .....	3
2.3. RESISTENCIA NATURAL Y ADQUIRIDA.....	4
2.3.1. Natural.....	4
2.3.2. Adquirida .....	5
2.3.2.1. Resistencia cromosómica .....	5
2.3.2.2. Resistencia extracromosómica.....	6
2.4. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA.....	8
2.4.1. Alteración de la diana antibiótica.....	8
2.4.2. Inactivación del antibiótico .....	9
2.4.3. Reducción de la concentración intracelular del antibiótico.....	11
<b>3. LA PANDEMIA SILENCIOSA: SITUACIÓN ACTUAL.....</b>	<b>13</b>
3.1. IMPACTO GLOBAL DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS .....	13
3.2. PRINCIPALES AMENAZAS SANITARIAS .....	14
3.3. RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN EUROPA.....	17
3.3.1. Estadísticas ( <i>Antimicrobial resistance surveillance in Europe</i> ).....	17
3.3.2. Conocimiento y percepción de la población .....	21
<b>4. PREVENCIÓN Y CONTROL.....</b>	<b>25</b>
4.1. PLAN DE ACCIÓN MUNDIAL SOBRE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS .....	25
4.2. EL PRAN EN ESPAÑA.....	27
4.2.1. PRAN 2014-2018 .....	27
4.2.2. PRAN 2019-2021 .....	29
<b>5. NUEVOS ANTIBIÓTICOS Y ALTERNATIVAS.....</b>	<b>31</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>34</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>37</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

Antes del descubrimiento del primer antibiótico, las enfermedades infecciosas eran la principal causa de muerte en el mundo: alrededor del 80% de los pacientes que sufrían una meningitis bacteriana moría, y aproximadamente el 40% de aquellos con neumonía bacteriana tampoco lograban sobrevivir (1).

La introducción de los antibióticos en la práctica clínica en la década de los cuarenta del siglo XX supuso una de las intervenciones más importantes para el control de estas enfermedades (2). Esta época se denominó “la era de los antibióticos” e incluso se creía que las enfermedades infecciosas estarían erradicadas para finales del siglo XX (3). De hecho, tres premios Nobel de Medicina y Fisiología lo son por descubrimientos de antibacterianos: en 1939, a Gerhard Domagk por el descubrimiento de la sulfonamida *Prontosil* (primer antibiótico); en 1945, a Alexander Fleming por el descubrimiento de la penicilina; y en 1952, a Selman Abraham Waksman por el descubrimiento de la estreptomicina (2).

El beneficio de los antibióticos no fue solo directo, curando o evitando infecciones bacterianas que antes podían ser mortales y aumentando así en varios años la esperanza de vida de la población, sino que además ha supuesto una revolución en la medicina. Han contribuido de forma muy significativa al progreso de muchas de las más avanzadas y exitosas técnicas terapéuticas de la medicina actual, como los trasplantes de órganos sólidos y de progenitores hematopoyéticos, la supervivencia de prematuros e inmunodeprimidos (naturales o por terapias farmacológicas), la cirugía de material protésico y los catéteres vasculares, donde las infecciones son especialmente prevalentes e importantes (1,2).

Sin embargo, desde hace ya no pocos años, la creciente aparición y diseminación de bacterias con resistencia a múltiples familias de antibióticos se ha convertido en una amenaza global a la salud pública y a la salud individual de los pacientes. Es más, si bien al poco de introducirse la penicilina en la práctica clínica la gran mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* eran sensibles, actualmente lo son menos del 5-10% (1,2).

Las infecciones causadas por bacterias resistentes se asocian a una mayor morbilidad, mortalidad y coste del tratamiento que las causadas por bacterias sensibles de la misma especie y es por esto que, en la actualidad, la lucha contra la resistencia a antibióticos está considerada una prioridad sanitaria por las principales instituciones tanto nacionales como internacionales (1,2).

## 2. RESISTENCIA

### 2.1. DEFINICIÓN

La resistencia antibiótica es la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico. El antibiótico, al entrar en contacto con una población bacteriana, elimina aquellas bacterias susceptibles al mismo, pero permite la proliferación de otras que poseen ciertas características que anulan la acción del antibiótico. Es decir, los antibióticos actúan como agentes selectores de bacterias que presentan la ventaja selectiva de sobrevivir en presencia de antibióticos (1).

La resistencia bacteriana a los antibióticos se cuantifica normalmente mediante la medición de la CMI o Concentración Mínima Inhibitoria, que se define como la menor concentración de un antibiótico concreto (expresada en µg/ml) que es capaz de inhibir la multiplicación de una determinada cepa bacteriana. Se consideran resistentes aquellas bacterias que son capaces de crecer y seguir multiplicándose con concentraciones de antibiótico que serían letales para otras cepas de la misma especie (3).

### 2.2. RESISTENCIA RELATIVA, ABSOLUTA, MULTI-RESISTENCIA, PSEUDO-RESISTENCIA Y TOLERANCIA ANTIBIÓTICA

Existen otras denominaciones de resistencia (4,5), como son:

- Resistencia relativa o intermedia: es aquella que ocurre por un incremento gradual de la CMI a lo largo del tiempo. Para obtener un efecto terapéutico es necesario alcanzar niveles séricos y tisulares adecuados. La susceptibilidad o resistencia del germen es, en este caso, dependiente de concentración.
- Resistencia absoluta: sucede un incremento súbito en la CMI de un cultivo durante o después de la terapia. Es inefectivo el incremento de la dosis clínica usual. Ejemplo de ello es la *Pseudomonas spp.* resistente a gentamicina y el *Streptococcus pneumoniae* altamente resistente a penicilina y a levofloxacina.
- Multi-resistencia: se considera multiresistente (*multidrug resistant*, MDR) a un microorganismo cuando al menos muestra resistencia a un antimicrobiano de tres o más familias útiles en el tratamiento habitual del agente infeccioso en cuestión. Si solamente quedan representantes de dos familias de antibióticos como opciones terapéuticas, se dice que el microorganismo presenta multi-resistencia extendida (*extensively drug-resistant*, XDR). Finalmente, si la bacteria

es resistente a todos los antimicrobianos de todas las familias de antibióticos disponibles, se la considera panresistente (*pandrug resistant*, PDR).

- Pseudo-resistencia: ocurre cuando aparece una resistencia *in vitro* pero el antimicrobiano tiene una gran efectividad *in vivo* frente al organismo.
- Tolerancia antibiótica: fenómeno en el cual la diferencia entre la CMB (Concentración Mínima Bactericida) y la CMI es muy grande, lo cual ocurre con relaciones CMB/CMI mayores de 8, lo que permite la supervivencia del microorganismo.

### 2.3. RESISTENCIA NATURAL Y ADQUIRIDA

La resistencia de las bacterias a los antibióticos puede ser:

#### 2.3.1. Natural

La resistencia natural o intrínseca es aquella que se desarrolla de forma natural en ausencia de mecanismos de presión de selección antimicrobiana, es decir, sin exposición previa a antibióticos, por lo que todas las cepas pertenecientes a la misma familia, especie o grupo bacteriano son resistentes a un antibiótico (4).

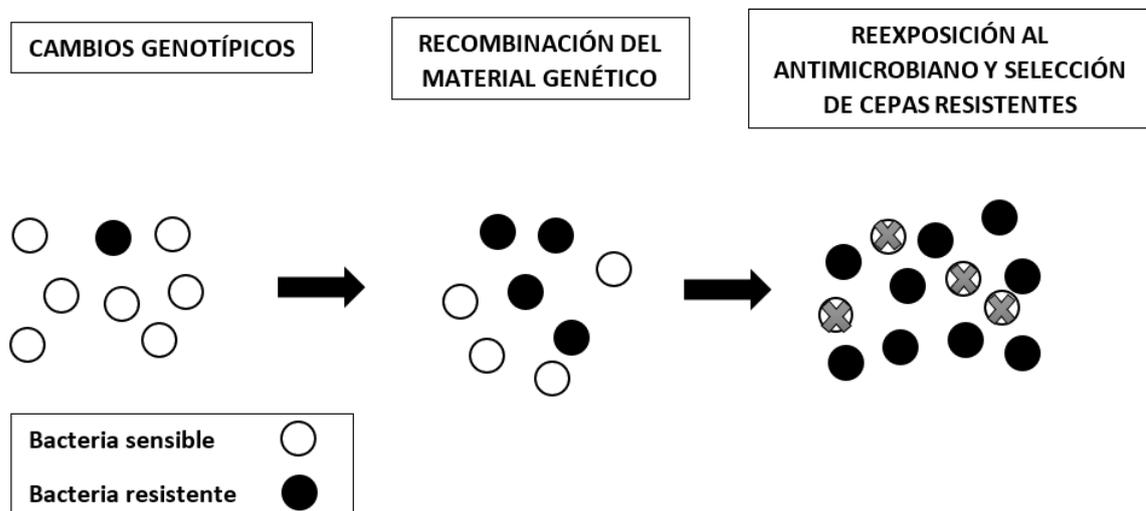
Esta puede producirse por la presencia de genes que codifican mecanismos de resistencia o bien por particularidades de la pared bacteriana que impiden acceder al antibiótico a su diana, como sucede con las bacterias gramnegativas, cuya pared es impermeable a la vancomicina debido a su gran tamaño molecular, o como en el caso del *Mycoplasma*, que carece de una pared celular típica y, por lo tanto, de peptidoglicano, haciéndolo resistente a los betalactámicos. Otro ejemplo lo encontramos en la *Pseudomonas*, cuya membrana externa no permite el paso de sustancias hidrofóbicas, confiriéndole una resistencia natural a los macrólidos. El organismo también puede alterar el antibiótico pasándolo a una forma inactiva por la producción de enzimas que hidrolizan o modifican la molécula (5).

Estas resistencias naturales son estables y están muy bien definidas para cada especie, tanto que se utilizan a menudo para su propia identificación (más ejemplos son *Proteus mirabilis*, que es naturalmente resistente a furantoína; *Serratia marcescens*, resistente a cefazolina...). Si no se cumple, la identificación es en principio errónea (6).

### 2.3.2. Adquirida

La resistencia adquirida es el tipo de resistencia más frecuente y que mayor relevancia clínica presenta. Se encuentra en aquellos microorganismos que por naturaleza eran sensibles a un antibiótico pero tras ser modificados genéticamente, ya sea por mutación o por adquisición de genes de resistencia, han logrado la capacidad de ser resistentes a dicho compuesto. Por lo tanto, la aparición de bacterias resistentes es independiente de que exista o no antimicrobiano en su entorno; sin embargo, su frecuencia sí depende de la utilización de los antibióticos, que actúan mediante un proceso de presión selectiva donde los mutantes resistentes sobreviven y se hacen dominantes dentro de la población (4,9) (Figura 1).

**Figura 1:** Aparición, incremento y diseminación de la resistencia bacteriana.



#### 2.3.2.1. Resistencia cromosómica

Se debe a cambios al azar en la secuencia genómica que posibilitan la resistencia, afectando a genes diana o a genes implicados en la entrada o salida del antibiótico (7).

La resistencia por mutación solo afecta a un pequeño porcentaje (1-2%) de cepas aisladas en clínica, ya que este fenómeno aparece espontáneamente con una frecuencia de  $10^6$  a  $10^9$ , según el tipo de bacterias y las características ambientales (7).

Estas mutaciones presentan una transmisión vertical, es decir, se transmiten a la descendencia, por lo que aparecen en una o varias generaciones. Surgen de forma

espontánea, son irreversibles y, de nuevo, aparecen tras la administración del antibiótico.

### 2.3.2.2. Resistencia extracromosómica

Alrededor del 80% de los casos de resistencia bacteriana demostrados en clínica provienen de la información genética exógena, en forma de plásmidos, transposones e integrones:

- **PLÁSMIDOS:** son moléculas de ADN extra-cromosómicas de longitud variable que se replican de manera autónoma, con independencia del ADN cromosómico, por lo que constituyen una forma muy eficiente y poderosa para la diseminación y reordenamiento de la información genética (8).

Los plásmidos que contienen los genes de resistencia a los antibióticos se denominan plásmidos R y la exposición ambiental de la flora del intestino normal a los antibióticos favorece el desarrollo de microorganismos que transportan estos. Cuando las personas con este tipo de microorganismos se infectan con cepas patógenas, los saprófitos resistentes a los antimicrobianos pueden transmitir los plásmidos R al patógeno sensible, el que entonces puede, si se emplean antibióticos en el tratamiento, reemplazar por completo a los microorganismos inicialmente sensibles al medicamento (10).

Además, una bacteria puede albergar varios plásmidos y, a su vez, un mismo plásmido puede contener varios genes de resistencia, en cuyo caso un solo plásmido puede determinar en un huésped la resistencia a cinco o seis familias de antibióticos, de modo que permite a la bacteria volverse multirresistente en una sola etapa (5).

- **TRANSPOSONES:** son secuencias de ADN de doble cadena presentes en el genoma bacteriano que, a diferencia de los plásmidos, no presentan la capacidad de autorreplicación, pero poseen un sistema de recombinación propio que les confiere una gran movilidad, por lo que pueden integrarse rápidamente en distintos puntos del genoma, insertando así genes de resistencia en el cromosoma bacteriano. Pueden transferirse desde un plásmido a otro plásmido, o incluso de un plásmido a un cromosoma y viceversa, de tal forma que se amplían enormemente las posibilidades de transferencia de la información. El transposón, por lo tanto, participa activamente en la diseminación de genes entre bacterias filogenéticamente alejadas (7).
- **INTEGRONES:** son estructuras genéticas que se movilizan cuando están inmersas en plásmidos o transposones, formadas por un fragmento que codifica la

integrasa, una enzima encargada de reconocer una secuencia diana en el cromosoma bacteriano para insertar un fragmento de ADN exógeno. Estos genes exógenos, conocidos como casete, codifican, entre otras cosas, genes de resistencia de antibióticos. Además, presentan lugares específicos de recombinación donde integrar los genes y un promotor, con la finalidad de expresar las secuencias integradas (4).

El mecanismo de transferencia de genes entre bacterias permite una difusión rápida y extensa de la información genética. Se producen estas transferencias tanto en bacterias grampositivas como gramnegativas y se califican como horizontales, ya que se dan con independencia de todo mecanismo de reproducción. Los mecanismos diferentes que permiten esta transferencia horizontal son la transformación, la transducción y la conjugación (7):

- Transformación:

Cuando las bacterias liberan fragmentos de ADN al medio externo, estos pueden ser captados por otras bacterias. Estas últimas después, a través de fenómenos de recombinación, incorporan en su genoma el ADN exógeno.

Este modo de transferencia de genes es bastante generalizado y se ha descrito (7) en algunas bacterias gramnegativas pertenecientes a los géneros *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Haemophilus* y *Neisseria* y en algunas bacterias grampositivas pertenecientes a los géneros *Bacillus* y *Streptococcus*.

Con la excepción notable de *Neisseria* y *Haemophilus*, en los que el ADN solo penetra en la bacteria en forma de pequeños fragmentos de nucleótidos específicos del género, la transformación permite una mezcla de informaciones genéticas entre bacterias muy distantes filogenéticamente. A diferencia de otros mecanismos que dependen de parámetros más específicos, la información transmitida por el mecanismo de transformación es de carácter universal y puede ser asimilada por cualquier bacteria, incluso permite la creación de genes quimeras muy resistentes a los antibióticos.

- Transducción:

En este caso, la transferencia del material genético entre una bacteria y otra ocurre a través de un virus que infecta a bacterias o, lo que es lo mismo, un bacteriófago. El virus bacteriano, al ingresar en la bacteria susceptible, expresa una nucleasa que fragmenta el cromosoma bacteriano a la vez que se forma el ADN vírico y sus proteínas de envoltura. Algunas de estas proteínas incluyen ADN fragmentado bacteriano que al

infectar a una nueva bacteria puede introducir algunos nuevos genes, entre ellos los causantes de la resistencia bacteriana a los antibióticos.

La transducción es un mecanismo de transferencia muy eficiente pero, debido a la estrecha especificidad de la relación virus-bacteria, está limitada a intercambios entre microorganismos filogenéticamente próximos, fundamentalmente pertenecientes al mismo género. Es el mecanismo de transmisión de la resistencia en el caso de las penicilinasas en algunas cepas de *Staphylococcus*.

– Conjugación:

La conjugación es un proceso durante el cual el ADN se transfiere de una bacteria donante a una bacteria receptora por medio de un mecanismo que implica un estrecho contacto celular, a través de los denominados *pili*.

Este modo de transferencia ha sido descrito en muchas especies bacterianas y es responsable de la mayoría de transferencias horizontales. Su mecanismo es singular, de modo que una sola de las dos cadenas de ADN del cromosoma bacteriano se transmite de la bacteria donante a la bacteria receptora. Esta última adquiere la resistencia a través de la hebra transferida mientras que la donante mantiene esta misma propiedad a través de la información contenida en la hebra conservada. Ambas bacterias, la donante y la receptora, sintetizan de nuevo la hebra complementaria, de modo que al final de la conjugación cada uno de los microorganismos posee una doble hebra de ADN.

La transferencia por conjugación de un gen de resistencia entre dos géneros patógenos será más eficaz cuanto menor sea la diferencia genética entre las bacterias implicadas. Aun así, se han demostrado transferencias horizontales de genes de resistencia de bacterias grampositivas a gramnegativas.

## **2.4. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA**

### **2.4.1. Alteración de la diana antibiótica**

Mutaciones espontáneas o modificaciones post-traduccionales en una diana antibiótica pueden dar lugar a cambios conformacionales que resulten en una unión inefectiva y, consecuentemente, en la atenuación de la actividad antibiótica (3). Estos sitios específicos de la célula bacteriana pueden ser la pared celular, la membrana celular, la subunidad 50S o 30S ribosomales, entre otras (7).

Por ejemplo, la mutación de los genes que codifican para las topoisomerasas II y IV (*gyrA* y *gyrB*, respectivamente) ofrecen resistencia bacteriana frente a las quinolonas en *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli* (9).

En cuanto a las modificaciones a nivel ribosomal, la metilación de la subunidad 50S confiere resistencia a *S. aureus* y *S. epidermidis* frente a tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos, mientras que la resistencia bacteriana contra gentamicina, tobramicina y amikacina consiste en una mutación de la subunidad ribosomal 30S (9).

Otro ejemplo importante es el de la modificación cromosómica de las PBP, que es el mecanismo presente en algunas cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. Las PBP son las proteínas blanco de acción de los  $\beta$ -lactámicos, son transpeptidasas implicadas normalmente en el entrecruzamiento de las hebras de peptidoglicano, confiriéndole así a la bacteria resistencia frente a la lisis osmótica. El SARM posee el gen *mecA*, que codifica una nueva PBP, denominada PBP2a, responsable de la resistencia a meticilina. Esta nueva enzima no solo sigue permitiendo el entrecruzamiento, sino que además conlleva una menor afinidad con el  $\beta$ -lactámico, dado que la hendidura de su sitio activo es mucho más estrecha (10).

#### **2.4.2. Inactivación del antibiótico**

La resistencia también puede adquirirse directamente mediante la modificación de los antibióticos. Estos pueden ser inactivados a través de la transferencia de grupos químicos a sitios vulnerables, inhibiendo así la unión a su blanco y su función, o pueden ser destruidos por hidrólisis enzimática (3).

- Modificación del antibiótico:

La inactivación de los antibióticos mediante la adición de grupos químicos, como la fosforilación, adenilación y acetilación, resultando en un impedimento estérico, puede causar resistencia a antibióticos. Concretamente, los aminoglucósidos, que contienen numerosos grupos hidroxilo y amida expuestos, son susceptibles a tal mecanismo de inactivación, por acción de las enzimas acetiltransferasa, fosfatidil-transferasa y adenil-transferasa (3). Otros ejemplos son la enzima cloranfenicol acetiltransferasa y las enzimas que inactivan macrólidos, lincosamidas y estreptograminas.

- Destrucción del antibiótico:

Se realiza mediante la producción de enzimas que hidrolizan el antibiótico. Entre ellas, las más conocidas son las  $\beta$ -lactamasas, que se caracterizan por hidrolizar el anillo  $\beta$ -

lactámico, rompiendo el enlace amida (7). Existen muchos tipos de  $\beta$ -lactamasas (Tabla 1), pero tres tipos revisten verdadera importancia:

- **$\beta$ -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE):** son enzimas producidas por enterobacterias que hidrolizan los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, incluyendo los que contienen el grupo oximino, como son las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, y a monobactámicos como el aztreonam. Estas enzimas se encuentran con mayor frecuencia en *Klebsiella pneumoniae* y en *E. coli*, aunque se han identificado también en otras especies de bacterias gramnegativas como *Proteus*, *Serratia* o *Salmonella spp.* (12). Son especialmente relevantes debido a que su prevalencia no ha cesado de aumentar en los últimos años, alcanzando cifras preocupantes.
- **CEFALOSPORINASAS MEDIADAS CROMOSÓMICAMENTE (AmpC):** son serina- $\beta$ -lactamasas que inactivan no solamente cefalosporinas de 1ª generación, sino también aminopenicilinas, cefamicinas, aminopenicilinas combinadas con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas (amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam) y monobactámicos. Sin embargo, no tienen efecto, por sí solas, sobre cefalosporinas de 4ª generación ni sobre carbapenémicos, siendo estos últimos los  $\beta$ -lactámicos de elección para el tratamiento de cepas productoras de AmpC. Ciertas enterobacterias poseen de manera natural estas enzimas, como *Enterobacter spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* y *Hafnia alvei*; al igual que bacilos gramnegativos no fermentadores de importancia clínica como *Pseudomonas aeruginosa* (13).
- **CARBAPENEMASAS:** son un grupo de enzimas denominadas así por hidrolizar, con más o menos eficacia, los carbapenémicos. En España, destaca la carbapenemasa OXA-48, producida más frecuentemente por *Klebsiella pneumoniae*, que está ampliamente distribuida por todo el país. También las encontramos en otras bacterias gramnegativas como *Acinetobacter baumannii* (OXA-23, OXA-24, OXA-51...) y, en menor medida, en *Pseudomonas aeruginosa* (VIM-2...). Estas suponen un problema realmente alarmante debido a que son capaces de inactivar los  $\beta$ -lactámicos de mayor espectro actualmente disponibles (4).

**Tabla 1:** Clasificación de las  $\beta$ -lactamasas de Bush, Jacoby y Medeiros.

GRUPO FUNCIONAL Y SUBGRUPO	CARACTERÍSTICAS
1	Cefalosporinas. Resistencia a todos los $\beta$ -lactámicos, excepto carbapenémicos (a no ser que coexistan alteraciones en las porinas). No inhibidas por el ácido clavulánico.
2	Penicilinasas, cefalosporinasas o ambas. La mayoría inhibidas por el ácido clavulánico (salvo casos de hiperproducción o subgrupos determinados).
2a	Penicilinasas. Incluye las de <i>Enterococcus</i> y <i>Staphylococcus</i> . Resistencia a penicilinas. Inhibidas por ácido clavulánico.
2b	$\beta$ -lactamasas de amplio espectro (penicilinasas y cefalosporinasas).
2be	$\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Resistencia a oximino-cefalosporinas y a monobactámicos (aztreonam).
2br	$\beta$ -lactamasas tipo IRT (Inhibitor Resistant TEM). Resistentes a ácido clavulánico y sulbactam, pero sensibles a tazobactam.
2c	Enzimas hidrolizantes de carbenicilina fundamentalmente, con algún efecto sobre cloxacilina.
2d	Enzimas hidrolizantes de cloxacilina (oxacilina) fundamentalmente, con algún efecto sobre carbenicilina. Inhibidas escasamente por ácido clavulánico. Algunas son BLEE (tipo OXA).
2e	Cefalosporinasas y aztreonamasas. Inhibidas por ácido clavulánico.
2f	Serina- $\beta$ -lactamasas. Carbapenemasas. Inhibidas por ácido clavulánico.
3a, 3b, 3c	Metalo (Zn)- $\beta$ -lactamasas. Resistencia a carbapenémicos y a todos los $\beta$ -lactámicos, excepto los monobactámicos. No inhibidas por ácido clavulánico.
4	Miscelánea. Penicilinasas no incluidas en los otros grupos. No inhibidas por ácido clavulánico.

#### 2.4.3. Reducción de la concentración intracelular del antibiótico

- Inhibición de la entrada del antibiótico a la bacteria:

Como ya se había mencionado, la membrana externa de las bacterias gramnegativas es por sí misma una barrera natural que favorece la insensibilidad hacia varios antibióticos. Por otra parte, las bacterias poseen unos canales de difusión presentes en su membrana

citoplasmática, llamados porinas, encargados de la internalización de compuestos hidrofílicos. Modificaciones de las proteínas productoras de porinas, como mutaciones, deleciones o inserciones en sus genes estructurales o en genes reguladores de los mismos, favorecen la incapacidad o disminución de la entrada al microorganismo de un amplio número de familias de antibióticos (4,14).

Las porinas pueden ser específicas o inespecíficas dependiendo de su selectividad para las moléculas que dejan pasar. En *Pseudomonas aeruginosa*, los carbapenemes, especialmente el imipenem, utilizan una porina específica llamada *OprD*, que se cierra durante el tratamiento y no permite su entrada a la bacteria (15).

Esto también ha sido descrito en otros patógenos gramnegativos tales como especies de *Enterobacter* resistentes a carbapenémicos, *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* (3).

– Expulsión del antibiótico de la bacteria:

Otra forma de disminuir las concentraciones intracelulares de antibióticos es aumentando su flujo de salida mediante el uso de bombas de eflujo. Estas llevan a cabo la expulsión de los antimicrobianos, confiriendo resistencia antimicrobiana tanto a bacterias grampositivas como a gramnegativas (7).

El eflujo activo de antibióticos es mediado por proteínas transmembranales y, en el caso de las bacterias gramnegativas, también involucra componentes en la membrana externa y citoplasma, que forman canales que exportan activamente a un agente antimicrobiano fuera de la célula tan rápido como entra. Para ello, utilizan la hidrólisis de ATP o la fuerza proto-motriz como sustrato energético (15).

Hasta ahora, se conocen seis grandes familias de bombas de expulsión activa: ABC (*ATP-Binding Cassette*), MFS (*Major Facilitator Superfamily*), SMR (*Small Multidrug Resistance*), RND (*Resistance-Nodulation-Division*), MATE (*Multidrug And Toxin Extrusion*) y PACE (*Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux*) (4).

Las bombas de salida pueden ser específicas para un fármaco (generalmente, codificadas en plásmido y, por lo tanto, transmisibles), como las bombas tipo TET que eliminan tetraciclinas, o inespecíficas (generalmente expresadas en el cromosoma bacteriano), denominadas bombas de expulsión multi-droga, que poseen la capacidad de eliminar muchos tipos de compuestos (4,15).

Este mecanismo confiere resistencia a tetraciclinas, quinolonas, cloranfenicol,  $\beta$ -lactámicos e incluso a los antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario utilizados para la limpieza de superficies (7).

Normalmente, las bombas de salida causan pequeños aumentos de la CIM; sin embargo, cuando aparecen varios mecanismos de resistencia simultáneamente, se produce una insensibilidad clínicamente relevante. De esta manera, las bombas eflujo, las alteraciones de las porinas, las mutaciones en los sitios de acción y las enzimas hidrolíticas trabajan armónicamente para defender la bacteria de antibiótico y, por lo tanto, de su muerte (15).

### **3. LA PANDEMIA SILENCIOSA: SITUACIÓN ACTUAL**

#### **3.1. IMPACTO GLOBAL DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS**

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) ha surgido como una de las principales amenazas para la salud pública del siglo XXI. La Revisión sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (*Review on Antimicrobial Resistance*), encargada por el gobierno de Reino Unido en el año 2016 (16), argumentó que la resistencia bacteriana podría matar a 10 millones de personas por año para 2050. Aunque estos pronósticos han sido criticados por algunos, la OMS y muchos otros grupos de investigadores están de acuerdo en que la propagación de la RAM es un problema urgente que requiere de un plan de acción coordinado para abordarlo. Si no se controla, la propagación de las resistencias podría hacer que muchos patógenos bacterianos sean mucho más letales en el futuro de lo que lo son hoy.

En un estudio publicado en la revista *The Lancet* en enero de este año 2022 (17) se estimaron las muertes y los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) atribuibles y asociados a la resistencia bacteriana antibiótica para 23 patógenos y 88 combinaciones de patógenos y fármacos en 204 países y territorios en 2019. De esta forma, se concluyó que en 2019 la resistencia bacteriana fue directamente responsable de 1,27 millones de muertes (IC95% 0,911–1,71), y se asoció a un total de 4,95 millones de muertes indirectas, siendo Australasia la región de menor carga, con 6,5 muertes por 100.000 atribuibles directamente a la RAM y 28 muertes por 100.000 relacionadas con la RAM; en contraposición al África subsahariana occidental, con 27,3 muertes por 100.000 atribuibles directamente a la RAM y 114,8 muertes por 100.000 relacionadas con la RAM. En otras palabras, si en lugar de infecciones farmacorresistentes no hubiera habido ninguna infección, se podrían haber evitado 4,95 millones de muertes. Por otro lado, si todas las infecciones farmacorresistentes se hubieran reemplazado por infecciones sensibles a los medicamentos, se podrían haber evitado 1,27 millones de muertes.

En comparación con todas las causas subyacentes de muerte en 2019, usando la hipótesis alternativa de no infecciones, la RAM sería la tercera principal causa de muerte de nivel 3, solo detrás de la cardiopatía isquémica y del accidente cerebrovascular.

Usando la hipótesis alternativa de infección susceptible, la RAM sería la 12ª causa de muerte de nivel 3 a nivel mundial, por delante del VIH y la malaria (17).

Según el estudio mencionado (17), tres síndromes infecciosos dominaron la carga global atribuible y asociada con la RAM en 2019: infecciones de las vías respiratorias inferiores y del tórax, infecciones sanguíneas e infecciones intraabdominales. Combinados, estos tres síndromes representaron el 78,8% (IC95% 70,8–85,2) de muertes atribuibles a la RAM en 2019. De hecho, las infecciones de las vías respiratorias bajas por sí solas representaron más de 400.000 muertes atribuibles y 1,5 millones muertes asociadas.

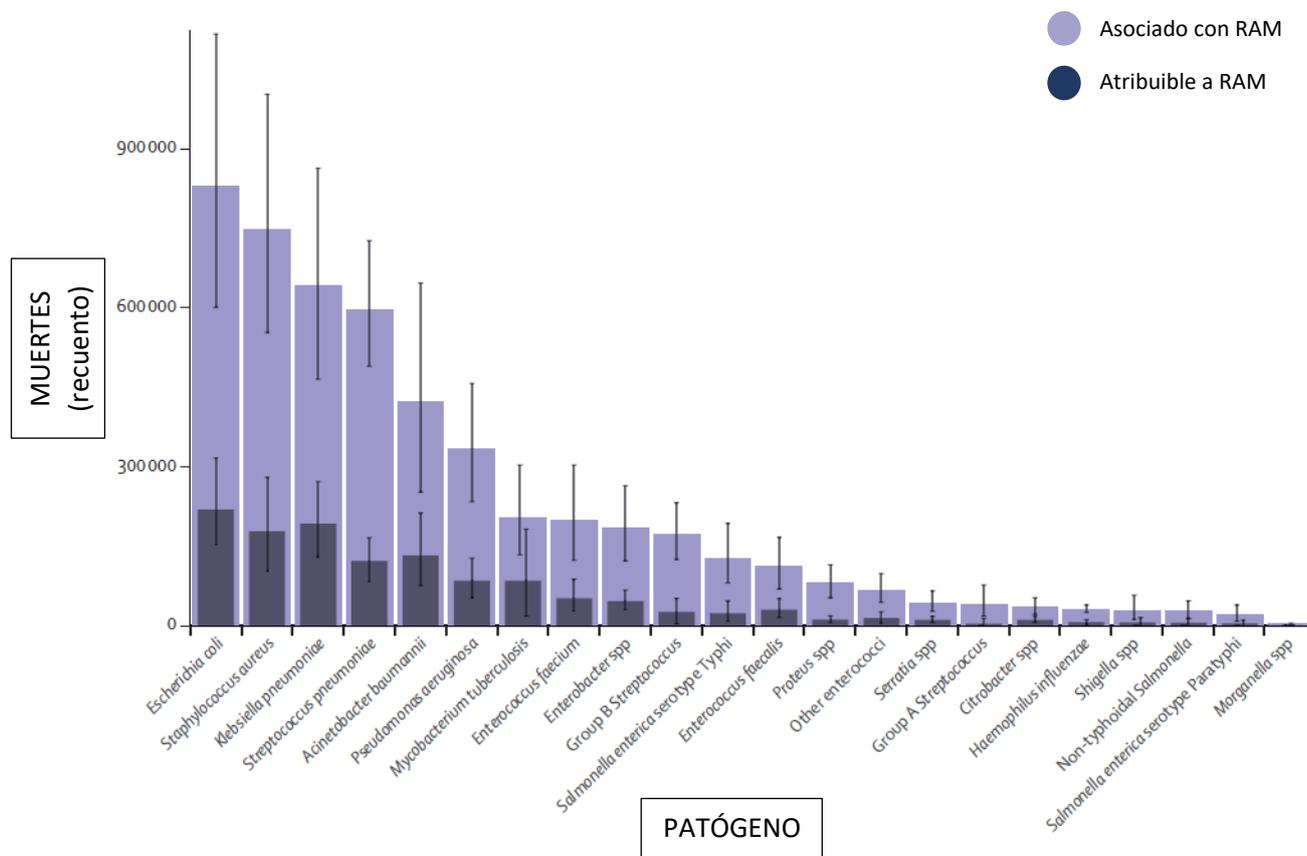
### 3.2. PRINCIPALES AMENAZAS SANITARIAS

En 2019, de acuerdo con el antedicho estudio (17), seis patógenos fueron los responsables de más de 250.000 muertes asociadas con la RAM: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, por orden de número de muertes (Figura 2). Estos seis patógenos fueron responsables de 929.000 (IC95% 660.000–1.270.000) de las 1,27 millones de muertes atribuibles a RAM y 3,57 millones (IC95% 2,62–4,78) de las 4,95 millones de muertes asociadas con RAM a nivel mundial en 2019. Por tanto, estos seis patógenos son considerados como el grupo más letal a escala mundial y son considerados de prioridad crítica.

En un segundo grupo se engloban otros seis patógenos responsables de entre 10.000 y 250.000 muertes asociadas con la resistencia a los antimicrobianos: *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecium*, *Enterobacter spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Salmonella typhi* y *Enterococcus faecalis* (Figura 2). Estos seis patógenos son considerados de prioridad elevada.

La carga de RAM causada por cada uno de los seis patógenos de prioridad crítica se distribuía heterogéneamente por los distintos territorios. En las áreas de mayor desarrollo económico, aproximadamente la mitad de la carga fatal de RAM estaba vinculada a dos bacterias: *S. aureus* (constituyendo el 26,1% [IC95% 17,4–34,1] de las muertes atribuibles a la RAM y el 25,4% [IC95% 24,1–27] de las muertes asociadas a la RAM) y *E. coli* (constituyendo el 23,4% [IC95% 19,5–28,2] de las muertes atribuibles a la RAM y el 24,3% [IC95% 22,9–25,8] de las muertes asociadas a la RAM). En contraste, en el África subsahariana, los patógenos primordiales eran distintos de los de las zonas de ingresos altos. *S. pneumoniae* contribuyó al 15,9% (IC95% 11,4–21) de las muertes atribuibles a la RAM y al 19% (IC95% 17,1–21,1) de las muertes asociadas a la RAM, mientras que *K. pneumoniae* contribuyó al 19,9% (IC95% 15,1–25,4) de las muertes atribuibles a la RAM y al 17,5% (IC95% 16,3–18,7) de las muertes asociadas a la RAM.

**Figura 2: Muertes mundiales (recuento) atribuibles y asociadas con la resistencia bacteriana a los antimicrobianos por patógeno, 2019.**



En 2019, *S. aureus* meticilin-resistente fue la combinación patógeno-fármaco con más de 100.000 muertes y 3,5 AVAD atribuibles a la resistencia. Otras seis combinaciones patógeno-fármaco causaron entre 50.000 y 100.000 muertes atribuibles a la resistencia: tuberculosis multirresistente (excluyendo la extremadamente resistente), *E. coli* resistente a cefalosporinas de 3ª generación, *A. baumannii* resistente a carbapenemes, *E. coli* resistente a fluoroquinolonas, *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes y *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de 3ª generación.

En el siguiente nivel, otras diez combinaciones patógeno-fármaco fueron la causa de entre 25.000 y 50.000 muertes atribuibles a la RAM. Cuatro de estas diez combinaciones incluían resistencia a fluoroquinolonas, tres incluían resistencia a carbapenemes y dos, resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol.

La OMS ha identificado los seis principales patógenos que contribuyeron a la mayor carga de RAM en 2019 (*E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*) como patógenos prioritarios y la resistencia a los antimicrobianos se ha

destacado en el ámbito político a través del Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos, el Grupo de Trabajo Interinstitucional de las Naciones Unidas, el Grupo de líderes mundiales de *One Health* y varios otros. Sin embargo, solo uno de estos patógenos ha sido el foco de un importante programa de intervención de salud global: *S. pneumoniae*, principalmente a través de la vacunación antineumocócica.

En 2017, la OMS publicó una lista de prioridades (18) para el desarrollo de tratamientos antibióticos nuevos y efectivos (Tabla 2). La lista tenía como objetivo informar sobre las prioridades de investigación y desarrollo relacionadas con los nuevos antibióticos y poner el mayor énfasis en los patógenos con resistencia a múltiples fármacos que causan infecciones graves y, a menudo, mortales en entornos de atención médica y hogares de ancianos. Aunque la intención de esta lista era establecer nuevas prioridades de investigación y desarrollo de antibióticos, en lugar de identificar las combinaciones de patógenos y fármacos más onerosas, su utilidad para dictar prioridades aún se ha visto limitada por la ausencia de una evaluación global de la carga de RAM. Solo cinco de las siete combinaciones de patógenos y fármacos que causaron la mayor cantidad de muertes atribuibles a la RAM en 2019 están actualmente en la lista; no se incluyen la tuberculosis multirresistente ni *E. coli* resistente a las fluoroquinolonas. Además, *S. aureus* resistente a la meticilina, la principal combinación de patógeno y fármaco en el análisis de muertes atribuibles en 2019, figura como prioridad “elevada”, pero no como “crítica”. La OMS ha explicado que la ausencia de la tuberculosis multirresistente en su lista de prioridades se debe a que ya se ha establecido a nivel mundial como una prioridad principal para los tratamientos innovadores, pero esta exclusión sigue siendo una fuente de debate considerable.

Dentro de esta lista, destacan los patógenos ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y la especie *Enterobacteriaceae*). Todos ellos causan comúnmente infecciones hospitalarias potencialmente mortales en pacientes críticos e inmunocomprometidos y se caracterizan por ser altamente resistentes a los medicamentos, suponiendo una carga importante para la salud de los pacientes, los sistemas sanitarios y las economías (3).

**Tabla 2:** Lista OMS de patógenos prioritarios para la I+D de nuevos antibióticos.

Prioridad 1: CRÍTICA	Prioridad 2: ELEVADA	Prioridad 3: MEDIA
<i>Acinetobacter baumannii</i> , resistente a los carbapenémicos	<i>Enterococcus faecium</i> , resistente a la vancomicina	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , sin sensibilidad a la penicilina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , resistente a los carbapenémicos	<i>Staphylococcus aureus</i> , resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina	<i>Haemophilus influenzae</i> , resistente a la ampicilina
<i>Enterobacteriaceae</i> *, resistentes a los carbapenémicos, resistentes a cefalosporinas de 3ª generación  *Incluye: <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Providencia spp.</i> , <i>Morganella spp.</i>	<i>Helicobacter pylori</i> , resistente a la claritromicina	<i>Shigella spp.</i> , resistente a las fluoroquinolonas
	<i>Campylobacter spp.</i> , resistente a las fluoroquinolonas	
	<i>Salmonella spp.</i> , resistentes a las fluoroquinolonas	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas	

### 3.3. RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN EUROPA

#### 3.3.1. Estadísticas (*Antimicrobial resistance surveillance in Europe*)

El 26 de enero de 2022, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) y la Oficina Regional de la OMS para Europa publicaron el primer informe conjunto sobre la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en Europa (19), donde se ofrece una visión general de la situación de la RAM en la región europea, con datos de 2020.

Según este informe, cada año en la UE/EEE se producen más de 670.000 infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos, y aproximadamente 33.000 personas mueren como consecuencia directa. El coste relacionado para los sistemas sanitarios de los países de la UE/EEE se estima en alrededor de 1.500 millones de euros.

De los veintinueve países que participaron, veintiocho reportaron datos para las ocho especies bacterianas bajo vigilancia (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*

*spp.*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis* y *E. faecium*), mientras que en un solo país (Grecia) se reportaron datos de todas las especies a excepción de *S. pneumoniae*. La especie más frecuentemente reportada fue *E. coli* (41,3%), seguido de *S. aureus* (21,9%), *K. pneumoniae* (11,9%), *E. faecalis* (8,4%), *P. aeruginosa* (6,2%), *E. faecium* (5,5%), *S. pneumoniae* (2,6%) y *Acinetobacter spp.* (2,3%). El número total de aislamientos notificados a nivel de la UE/EEE aumentó en 2020 en comparación con 2019 para todas las especies bacterianas a excepción de *S. pneumoniae*. Para *S. pneumoniae*, sin embargo, hubo una gran disminución en el número total de aislamientos entre 2019 y 2020 (44,3%; de 15.608 en 2019 a 8.689 en 2020) y disminuciones igualmente grandes (20% o más) registradas en todos los países menos uno.

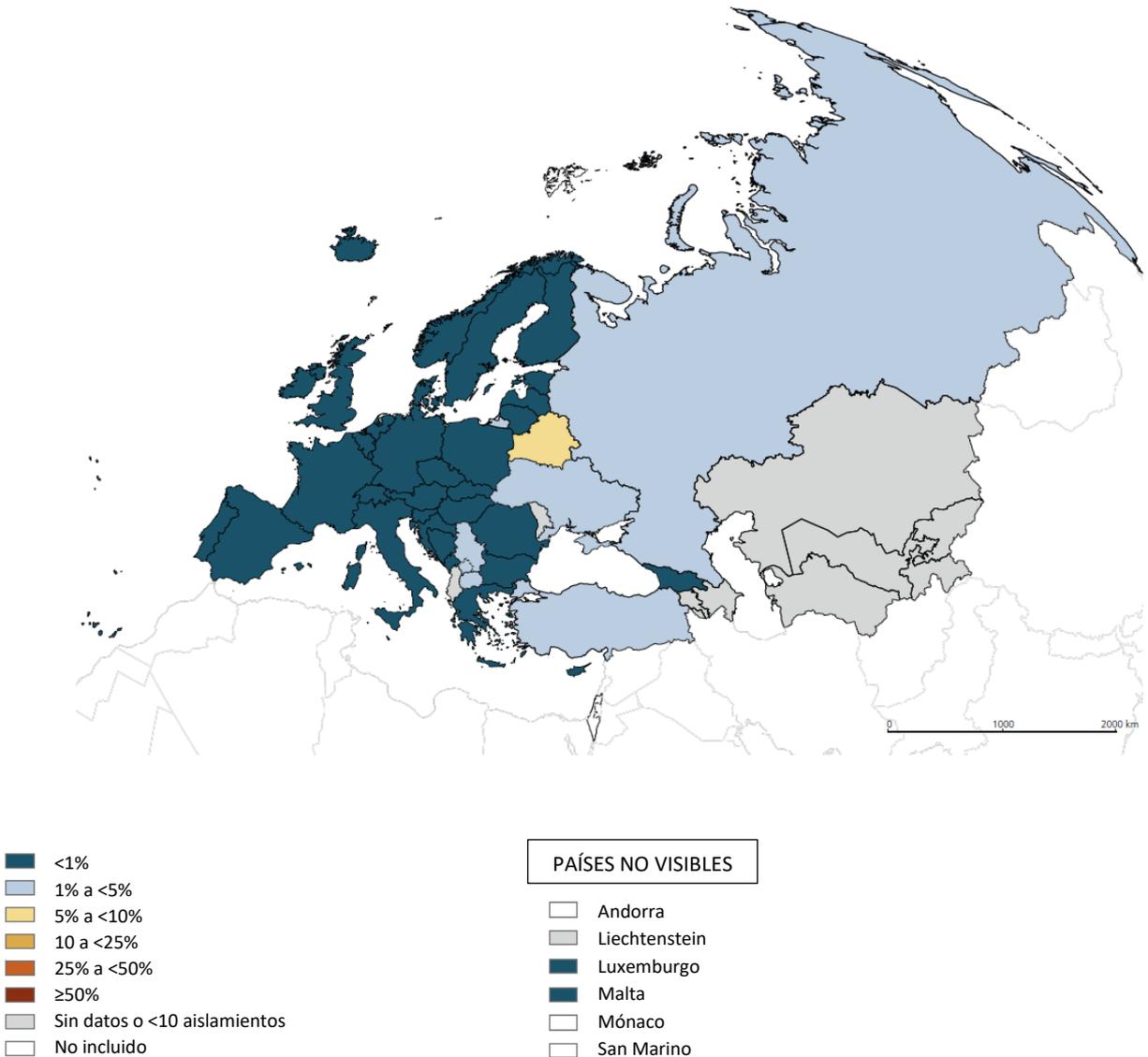
La situación de la RAM notificada por los países de la UE/EEE en 2020 variaba ampliamente según las especies bacterianas, el grupo de antimicrobiano y la región geográfica. En general para la UE/EEE (excluyendo el Reino Unido), la mayoría de las combinaciones especies bacterianas-antimicrobianos mostraron una tendencia significativamente decreciente o bien ninguna tendencia significativa en el porcentaje de RAM durante 2016-2020. Excepciones a esta tendencia fueron la resistencia a los carbapenémicos en *E. coli* y *K. pneumoniae* y la resistencia a vancomicina en *E. faecium*, para las cuales se produjo un aumento significativo durante este período.

En 2020, más de la mitad de los aislamientos de *E. coli* notificados y más de un tercio de los aislamientos de *K. pneumoniae* eran resistentes a al menos un grupo de antimicrobianos bajo vigilancia, y la resistencia combinada a varios grupos de antimicrobianos fue una ocurrencia frecuente. Entre los grupos de antibióticos monitoreados para ambas especies, los porcentajes de RAM fueron generalmente más altos en *K. pneumoniae* que en *E. coli*. La resistencia a los carbapenémicos seguía siendo rara en *E. coli* (Figura 3), pero casi una cuarta parte de los países de la UE/EEE informaron porcentajes de resistencia a carbapenémicos por encima del 10% en *K. pneumoniae* (Figura 4). La resistencia a los carbapenémicos también fue común en *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*, incluso en mayor porcentaje que en *K. pneumoniae*.

Para *S. aureus*, se informó de una disminución en el porcentaje de aislamientos de SARM durante 2016-2020. No obstante, SARM sigue siendo un patógeno importante en la UE/EEE, con niveles que se mantienen altos en varios países. También se observó una tendencia decreciente durante 2016-2020 en el porcentaje de resistencia a los macrólidos en *S. pneumoniae*.

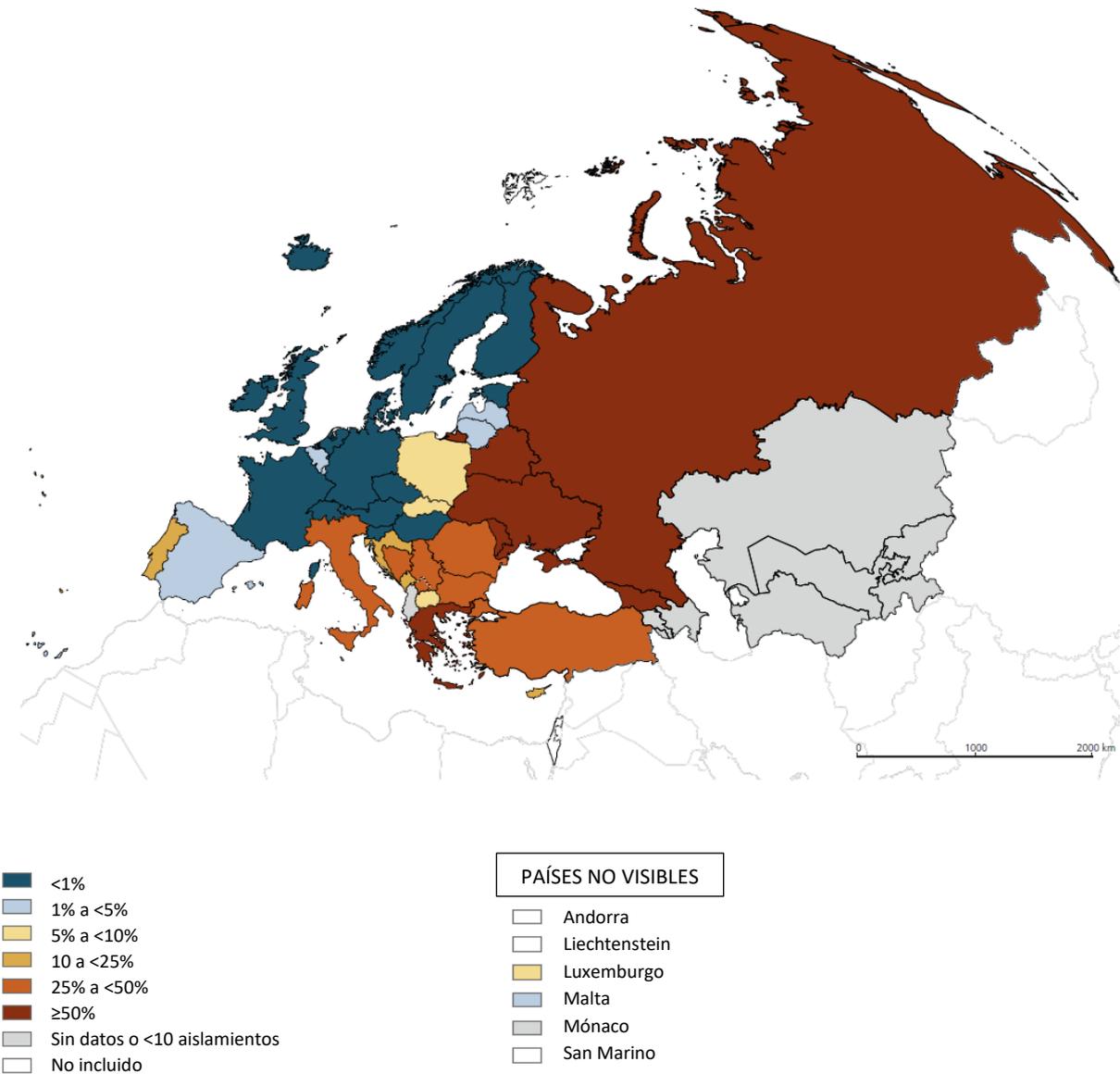
Un acontecimiento de especial preocupación fue la tendencia creciente en la UE/EEE (excluyendo el Reino Unido) de aislamientos de *E. faecium* resistentes a la vancomicina, que aumentó de 11,6% en 2016 a 16,8% en 2020.

**Figura 3:** *E. coli*: porcentaje de aislamientos invasivos resistentes a los carbapenémicos (imipenem/meropenem), por país/área, OMS. Región europea, 2020.



Los porcentajes de RAM informados para varias combinaciones de especies bacterianas y grupos de antimicrobianos variaron ampliamente entre países, con un claro gradiente de norte a sur y de oeste a este, más evidente para bacterias gramnegativas, no tanto para las grampositivas. En general, los porcentajes de RAM más bajos los reportaron los países del norte de Europa y los más altos, los países del sur y del este. No hubo un patrón geográfico definido para *E. faecium* resistente a la vancomicina.

**Figura 4:** *K. pneumoniae*: porcentaje de aislamientos invasivos resistentes a los carbapenémicos (imipenem/meropenem), por país/área, OMS. Región europea, 2020.



Por otra parte, el impacto de la pandemia del COVID-19 sobre la RAM es más que evidente en muchos aspectos. Muchos de los países participantes registraron menos aislamientos de *E. coli* en 2020 que en años anteriores. Esto puede deberse a la disminución de las actividades sanitarias en dominios no directamente relacionados con el COVID-19, incluyendo las actividades de vigilancia de la RAM. Además, como ya se ha mencionado, muchos países y áreas de la Región Europea de la OMS reportaron un menor número de aislamientos de *S. pneumoniae* en 2020 que en años previos, lo que puede deberse a la disminución de la circulación de patógenos respiratorios en la

comunidad durante los confinamientos y a la aplicación de medidas para controlar la propagación del SARS-CoV-2. Sin embargo, patógenos nosocomiales como *Acinetobacter spp.* y *E. faecium* se observaron con más frecuencia en 2020 que en años anteriores.

### 3.3.2. Conocimiento y percepción de la población

En noviembre de 2018, la Comisión Europea publicó los resultados de un Eurobarómetro (20) sobre los conocimientos de los ciudadanos acerca de los antibióticos y las tendencias generales de su uso, para lo cual se encuestó a 27.474 personas de diferentes grupos sociales y demográficos pertenecientes a 28 países miembros de la UE. Los resultados fueron los siguientes:

#### I. USO DE LOS ANTIBIÓTICOS:

Al comienzo de la entrevista, se preguntó a los encuestados si habían tomado antibióticos por vía oral en cualquier momento de los 12 meses previos.

- Alrededor de un tercio (32%) de los encuestados dijo haber tomado antibióticos en los 12 meses previos. Hubo una pequeña caída (-2 puntos porcentuales) en esta cifra comparada con la informada en la encuesta de 2016 (34%), siendo el nivel más bajo desde 2009 (-8 puntos desde 40%).
- Por lo menos cuatro de cada diez encuestados en Italia (47%), Malta, España (ambos 42%), Irlanda y Chipre (ambos 40%) tomaron antibióticos en los 12 meses previos, mientras que menos de un cuarto de los encuestados en Polonia, Eslovenia (ambos 24%), Alemania (23%), Países Bajos (21%) y Suecia (20%) admitieron haberlo hecho.
- En todos los países, al menos ocho de cada diez participantes obtuvieron su última tanda de antibióticos a través de un profesional de la salud. Los resultados fueron muy similares a los observados en 2016.
- Entre las enfermedades y los síntomas que se les mostraron, los encuestados citaron la bronquitis (16%), el dolor de garganta (14%), la gripe (12%), una infección del tracto urinario (ITU) (12%) y la fiebre (11%) como razones para tomar su última tanda de antibióticos. Poco menos de un tercio de los encuestados tomó los antibióticos solo para la enfermedad (31%), con una proporción algo mayor tomándolos solo por síntomas (36%) y alrededor de uno de cada ocho tomándolos para tratar tanto la enfermedad como los síntomas

(12%). Los cambios notables desde 2016 fueron un aumento en la proporción de encuestados que dijo haber tomado antibióticos solo para los síntomas (+8 puntos porcentuales) y una disminución en la proporción que utilizaba antibióticos para tratar enfermedades únicamente (-3 puntos porcentuales). Entre las enfermedades y síntomas mostrados a los encuestados, hubo pequeños aumentos desde 2016 en la proporción de uso de antibióticos para tratar una infección de piel o herida (+3 puntos porcentuales) y una infección urinaria (+2 puntos), y disminuyó la proporción de uso de antibióticos para tratar la gripe (-4 puntos pp), un resfriado (-3 pp), una bronquitis (-2 pp) y la tos (-2 pp). En total, uno de cada cinco encuestados (20%) dijo que la última razón por la que tomó antibióticos fue un resfriado o la gripe, siendo una disminución significativa desde 2016, cuando la proporción era del 27%.

- A la pregunta “¿Le hicieron alguna prueba, por ejemplo, de sangre u orina, o un frotis faríngeo, para averiguar qué estaba causando su enfermedad, antes o al mismo tiempo de empezar con el antibiótico?”, un 56% contestó negativamente. En España, esta cifra se encuentra por encima de la media europea, alcanzando el 62%.

## II. CONOCIMIENTO SOBRE ANTIBIÓTICOS:

A los encuestados se les leyó una serie de afirmaciones sobre los antibióticos y se les pidió que dijeran si era “verdadero” o “falso”:

- Los antibióticos matan virus (FALSO).
- Los antibióticos son efectivos contra los resfriados (FALSO).
- El uso innecesario de antibióticos los vuelve ineficaces (VERDADERO).
- Tomar antibióticos a menudo tiene efectos secundarios, como diarrea (VERDADERO).
- Poco más de cuatro de cada diez encuestados (43%) eran conscientes de que los antibióticos son ineficaces contra los virus. En siete países, la mayoría de los encuestados sabían que los antibióticos no matan los virus, entre los que destacó Suecia con un 74%. En nueve países, menos de un tercio (33%) de los encuestados sabían que los antibióticos no matan virus, con las proporciones más bajas reportadas en Bulgaria, Letonia (ambos 27%), Chipre (25%) y Grecia (23%). Comparando los resultados nacionales con los de la encuesta de 2016, en diez países aumentó la proporción de encuestados que dijeron correctamente que es falso que los antibióticos maten los virus, con los aumentos más marcados en Rumanía (+8 puntos porcentuales) y Polonia (+6 pp). En 14 países el

conocimiento empeoró, con las mayores caídas en Irlanda (-11 puntos porcentuales), Luxemburgo y Chipre (ambos -8 pp), Reino Unido (-7 pp), Francia (-6 pp), Finlandia, Dinamarca, Hungría y Lituania (-5 pp en cada uno). Por lo que a España respecta, solo el 38% contestó correctamente.

- Dos tercios de los encuestados (66%) sabían que los antibióticos son ineficaces contra los resfriados. Hubo un gran aumento en la proporción que sabía que los antibióticos no son efectivos contra los resfriados (+10 puntos porcentuales) y una menor disminución en la proporción que dio la respuesta incorrecta (-8 puntos porcentuales). Los países donde es menos probable que los encuestados dieran la respuesta correcta fueron Bulgaria (41%), Grecia (39%) y Portugal (37%). En España, el porcentaje de los que contestó correctamente fue del 57%.
- La mayoría de los encuestados (85%) eran conscientes de que el uso innecesario de antibióticos hace que se vuelvan ineficaces. Los resultados fueron muy similares en 2016.
- Alrededor de dos tercios (68%) eran conscientes de que el uso frecuente de los antibióticos puede provocar efectos secundarios. Los resultados fueron muy similares a los informados en 2016.
- A la pregunta “¿Cuándo cree que debe dejar de tomar antibióticos una vez que haya comenzado un ciclo de tratamiento?” un 13% contestó erróneamente “cuando me encuentre mejor”, frente a un 84% que contestó “cuando haya tomado todos los antibióticos según las indicaciones de mi médico”. Los resultados fueron muy similares a los hallazgos informados en 2016.

### III. INFORMACIÓN SOBRE EL USO CORRECTO DE LOS ANTIBIÓTICOS:

- El 66% no recordaba haber recibido ninguna información sobre no tomar antibióticos innecesariamente en los 12 meses previos. Los resultados fueron muy similares a los registrados en 2016.
- Es más probable que los encuestados obtengan información sobre antibióticos de un médico (41%), con más de una cuarta parte (28%) obteniendo la información en las noticias u otros programas de televisión y poco menos de una cuarta parte (24%) de un anuncio publicitario. Alrededor de uno de cada cinco encuestados (19%) obtuvo la información de un periódico. La proporción de personas que obtuvieron información de un profesional o centro de salud aumentó en todos los países a excepción de cuatro: España, donde se mantuvo igual; Portugal, Luxemburgo y Finlandia.

- A la pregunta “¿La información que recibió cambió su punto de vista sobre el uso de antibióticos?”, siete de cada diez europeos respondieron negativamente. Comparando los hallazgos con los de 2016, hubo una caída en la proporción de encuestados que dijeron que la información cambió su punto de vista sobre el uso de antibióticos (-5 pp).
- Casi dos tercios (65%) de los que recibieron información siempre consultaban a un médico cuando creían que necesitaban antibióticos, siendo esta la respuesta más frecuente en todos los países.
- El 39% de los que recibieron información niegan haber vuelto a tomar antibióticos sin receta, más en Suecia (63%) y Grecia (62%).
- Dos tercios (67%) de los encuestados deseaban más información sobre los antibióticos. A la pregunta “¿Sobre qué temas le gustaría recibir más información?”, lo más contestado fue, de más a menos: “enfermedades para las cuales se utilizan antibióticos”, “resistencia a antibióticos”, “vínculos entre la salud de los seres humanos, los animales y el medio ambiente” y “cómo usar los antibióticos”. Los resultados estaban en línea con los de 2016.
- El médico es visto como la fuente más confiable de información sobre antibióticos (86%).

#### IV. RESPUESTA POLÍTICA:

- A la pregunta “¿A qué nivel cree que es más efectivo abordar la resistencia a los antibióticos?”, el 27% contestó “a nivel mundial”; el 19%, “a nivel nacional”; otro 19%, “a nivel individual o a nivel familiar”; y un 11%, “a todos los niveles”.

#### V. USO DE LOS ANTIBIÓTICOS EN LA AGRICULTURA Y EL MEDIO AMBIENTE:

- El 56% de los encuestados estaban de acuerdo en que los animales de granja enfermos deben ser tratados con antibióticos si es el tratamiento más adecuado. Estos resultados estaban en línea con los hallazgos de 2016.
- El 58% reconoció desconocer la prohibición de la UE sobre el uso de antibióticos para estimular el crecimiento en animales de granja. Solo en los Países Bajos (54%) e Italia (52%) la mayoría de los encuestados conocían esta prohibición. Estos resultados estaban en línea con los hallazgos de 2016.

## **4. PREVENCIÓN Y CONTROL**

### **4.1. PLAN DE ACCIÓN MUNDIAL SOBRE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS**

Ante la ausencia de medidas armonizadas e inmediatas a nivel global para combatir la resistencia antimicrobiana, la Asamblea Mundial de la Salud de mayo de 2015 adoptó un plan de acción mundial (21) en el que se establecieron cinco objetivos:

I. MEJORAR LA CONCIENCIACIÓN Y LA COMPRENSIÓN CON RESPECTO A LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS A TRAVÉS DE UNA COMUNICACIÓN, EDUCACIÓN Y FORMACIÓN EFECTIVAS:

La introducción del problema de la resistencia a los antibióticos en los planes de estudio escolares así como en la educación de los sectores sanitario y veterinario y en la práctica agrícola es esencial para fomentar una mejor comprensión y concienciación tanto de los profesionales como de los consumidores.

II. REFORZAR LOS CONOCIMIENTOS Y LA BASE CIENTÍFICA A TRAVÉS DE LA VIGILANCIA Y LA INVESTIGACIÓN:

Según la OMS, entre las carencias de conocimientos que se deben subsanar se encuentran:

- Información sobre la incidencia, la prevalencia, los diferentes tipos de patógenos y las pautas geográficas relacionadas con la resistencia a los antimicrobianos, a fin de guiar el tratamiento de los pacientes, sentar la base de las medidas en los ámbitos local, nacional y regional, y supervisar la eficacia de las intervenciones.
- El conocimiento de la aparición y propagación de la resistencia en los seres humanos y los animales y de unos a otros, y a través de los alimentos, el agua y el medio ambiente, para la elaboración de nuevas herramientas, directrices y reglamentos destinados a combatir la resistencia a los antimicrobianos.
- La capacidad de caracterizar con rapidez la resistencia recientemente aparecida en microorganismos y entender los mecanismos subyacentes, para asegurar la vigencia de los medios de vigilancia y diagnóstico.
- La investigación, así como los estudios clínicos realizados con acuerdos de gobernanza nacionales e internacionales, sobre los tratamientos y la prevención de las infecciones bacterianas comunes, especialmente en entornos de bajos recursos.

- Estudios básicos de investigación y traslación de resultados que sirvan de apoyo a la elaboración de nuevos tratamientos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.
- Investigación para determinar alternativas a los usos no terapéuticos de los agentes antimicrobianos en la agricultura y la acuicultura, incluido su uso en el fomento del crecimiento y la protección de las cosechas.
- Investigación económica, incluida la elaboración de modelos para evaluar el costo de la resistencia a los antimicrobianos y los costos y beneficios del presente plan de acción.

III. REDUCIR LA INCIDENCIA DE LAS INFECCIONES CON MEDIDAS EFICACES DE SANEAMIENTO, HIGIENE Y PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN:

Para evitar la propagación de las infecciones resistentes es fundamental mejorar la higiene, a través de medidas como el lavado de manos, y animar a la vacunación no solo en personas, sino también en la ganadería. Las vacunas consiguen reducir la resistencia antimicrobiana de varias maneras: previniendo enfermedades infecciosas cuyo tratamiento exigiría medicamentos antimicrobianos, reduciendo la incidencia de infecciones víricas que a menudo se tratan incorrectamente con antibióticos y previniendo enfermedades cuyo tratamiento es cada vez más difícil o que no se pueden tratar debido a las resistencias.

IV. UTILIZAR DE FORMA ÓPTIMA LOS MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS EN LA SALUD HUMANA Y ANIMAL:

Se debe reforzar la reglamentación de la distribución, calidad y uso de los antibióticos, ya que esta es inadecuada o se aplica de forma deficiente en muchas zonas, como ocurre con la venta sin receta o por internet. Se necesitan además medios de diagnóstico efectivos, rápidos y de bajo costo para guiar el uso óptimo de los antibióticos, y así conseguir una dispensación basada en datos científicos.

V. PREPARAR ARGUMENTOS ECONÓMICOS A FAVOR DE UNA INVERSIÓN SOSTENIBLE QUE TENGA EN CUENTA LAS NECESIDADES DE TODOS LOS PAÍSES, Y AUMENTAR LA INVERSIÓN EN NUEVOS MEDICAMENTOS, MEDIOS DE DIAGNÓSTICO, VACUNAS Y OTRAS INTERVENCIONES:

Existe una falta de datos sobre la repercusión económica de la resistencia a los antimicrobianos sobre la carga sanitaria y socioeconómica, y los pocos estudios que existen se limitan principalmente a los países desarrollados.

Es necesario invertir urgentemente en el desarrollo de nuevos medicamentos antimicrobianos y en medios de diagnóstico y vacunas. Puede que, para facilitar un acceso equitativo y asequible a estos, sea necesario desligar el costo de la inversión en investigación y desarrollo del precio y del volumen de ventas.

Todo esto debe de ir acompañado de medios de diagnóstico asequibles en el lugar de atención, que informen de la sensibilidad de los patógenos a los antibióticos disponibles.

Con estos cinco objetivos, el plan de acción mundial tenía como principal finalidad asegurar la continuidad del tratamiento y la prevención satisfactorios de enfermedades infecciosas con medicamentos eficaces, seguros y de calidad garantizada, que se usen de modo responsable y sean accesibles a todas las personas que los necesiten, además de alentar a los países a elaborar sus respectivos planes de acción nacionales sobre la resistencia a los antimicrobianos (21).

## **4.2. EL PRAN EN ESPAÑA**

De nuevo, el tratamiento de las infecciones multirresistentes supone anualmente a la Unión Europea un coste añadido de 1.500 millones de euros que, extrapolado a cifras nacionales, representa un coste de 150 millones de euros al año. De continuar así, se estima que en 35 años el número de muertes atribuibles a las infecciones multirresistentes pasará de las 33.000 muertes anuales actuales a 390.000 al año en toda Europa (unas 40.000 muertes anuales en España), sustituyendo así al cáncer como primera causa de muerte.

Para combatir este problema, en el año 2011, el Parlamento Europeo estableció un Plan Director de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas (2011-2016). Esta iniciativa estimuló el desarrollo de planes nacionales en varios países, entre los que se encontraba España, que aprobó el primer Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) en 2014.

### **4.2.1. PRAN 2014-2018**

El Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) fue aprobado en el año 2014 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud (CISNS) y por la Conferencia Intersectorial de Agricultura con un período de vigencia de cinco años (2014-2018) y un enfoque integral *“One Health”*, que contempla salud humana, sanidad animal y medioambiente.

El PRAN se estructuró en torno a seis áreas de trabajo comunes para la salud humana y la sanidad animal, de acuerdo con la mencionada perspectiva integral: vigilancia,

control, prevención, investigación, formación y comunicación. En el marco de estas líneas de trabajo se incluyeron un total de 80 medidas para cuyo desarrollo se celebraron un centenar de reuniones y se elaboraron más de 60 documentos.

Según el informe publicado tras finalizar este periodo (22), con el trabajo desarrollado hasta 2018 se consiguió el cumplimiento de los objetivos establecidos en cada una de las líneas estratégicas del PRAN:

- En el ámbito de la **salud humana**, se mejoró el sistema de vigilancia del consumo de antibióticos, se aprobó el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria (IRAS) y se consensuaron los indicadores comunes para la vigilancia del consumo para facilitar la monitorización de los datos nacionales. Además, se empezó a trabajar con las comunidades autónomas para impulsar la implementación de los Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA) tanto en hospitales como en Atención Primaria.
- En el ámbito de la **sanidad animal**, se mejoró el sistema nacional de recogida de datos de ventas de antibióticos de uso veterinario, se comenzó a trabajar en la implementación de un sistema nacional de recogida de datos de prescripción veterinaria de antibióticos y se pusieron en marcha los Programa REDUCE en distintos sectores ganaderos.

Por otra parte, se firmó un Acuerdo Marco con las Facultades Biosanitarias que permitiría el desarrollo de la estrategia formativa necesaria para los profesionales de la salud en materia de antibióticos y resistencias, en línea con los cursos de formación dirigidos a veterinarios que se venían impartiendo en todas las comunidades autónomas desde el año 2015.

Se puso en marcha el lanzamiento de la web [www.resistenciaantibioticos.es](http://www.resistenciaantibioticos.es) y sus correspondientes perfiles en redes sociales para la difusión de todas estas actividades, que dieron cabida a campañas dirigidas a público general y profesionales sanitarios (“Antibióticos: tómatelos en serio” o “Ni menos, ni más. ¡Tú decides!”).

Con todo esto, de acuerdo con los datos estimados recogidos, el consumo total de antibióticos en el ámbito de la salud humana se redujo en España un 7,2% entre los años 2015 y 2018. En el área veterinaria, las ventas de antibióticos en España registraron una reducción del 32,4 % entre 2014 y 2017.

#### 4.2.2. PRAN 2019-2021

La metodología del nuevo PRAN 2019-2021 (22) da continuidad a las líneas estratégicas de trabajo establecidas en el plan anterior, que se resumen en:

##### I. VIGILANCIA DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y LA RESISTENCIA:

###### • **SALUD HUMANA:**

- Mejorar la vigilancia de la resistencia a los antibióticos.
- Consolidar el sistema nacional de vigilancia del consumo de antibióticos.
- Consolidar el Sistema Nacional de Vigilancia de las IRAS.

###### • **SANIDAD ANIMAL:**

- Mejorar la vigilancia del consumo de antibióticos veterinarios.
- Mejorar la vigilancia de la resistencia a los antibióticos.

##### II. CONTROL DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS:

###### • **SALUD HUMANA:**

- Consolidar la implementación de los Programas de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA). Estos programas están constituidos por un equipo multidisciplinar, compuesto por médicos dedicados a las enfermedades infecciosas, microbiólogos, farmacéuticos, farmacólogos y preventivistas, con el objetivo final de optimizar el uso de los antibióticos en pacientes hospitalizados y en atención primaria, y de esta manera mejorar el pronóstico de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos, controlar la aparición de resistencias y garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces (23).
- Elaboración y difusión de guías de terapéutica antimicrobiana nacionales en el ámbito hospitalario y de Atención Primaria.
- Fomentar el uso de la prescripción diferida de antibióticos.
- Revisar el formato de los envases de los antibióticos y fomentar el uso de los formatos que se adecúen a la duración mínima recomendada de tratamiento.

- Controlar el uso de antibióticos de importancia crítica.

- **SANIDAD ANIMAL:**

- Adopción de la nueva legislación europea de medicamentos veterinarios y piensos medicamentosos.
- Implementación y consolidación de los programas de reducción del uso de antibióticos en las principales especies animales del ámbito nacional.
- Implementación y consolidación de la herramienta interactiva de ayuda a la prescripción veterinaria.
- Controlar el uso de antibióticos en veterinaria, con especial atención en aquellos considerados críticos para la medicina humana.

### III. PREVENCIÓN DE LA NECESIDAD DE USO DE ANTIBIÓTICOS:

- **SALUD HUMANA:**

- Promover, divulgar y ampliar el alcance de las recomendaciones y programas para reducir el riesgo de infección y transmisión de microorganismos resistentes en ámbito hospitalario y Atención Primaria.
- Promover el uso de pruebas de sensibilidad y métodos de diagnóstico rápido.

- **SANIDAD ANIMAL:**

- Promover, divulgar y ampliar el alcance de las recomendaciones sobre bioseguridad en las explotaciones ganaderas y vehículos de transporte.
- Promover, divulgar y ampliar el alcance de las recomendaciones sobre buenas prácticas ganaderas.

### IV. ESTRATEGIA COMÚN EN INVESTIGACIÓN DE LA RESISTENCIA: destacando sobre todo la necesidad de desarrollo de nuevos antibióticos.

### V. FORMACIÓN EN MATERIA DE RESISTENCIA: informando y concienciando a los alumnos desde las primeras etapas de formación sobre el problema, prolongándose hasta la formación continuada de los profesionales sanitarios.

- VI. COMUNICACIÓN Y SENSIBILIZACIÓN DE LA POBLACIÓN: mediante la web mencionada en el apartado anterior y sus redes sociales, así como la organización de campañas de concienciación y jornadas divulgativas.
- VII. MEDIOAMBIENTE: se requiere profundizar en el conocimiento del papel del medioambiente en la producción y transferencia de resistencias.

## 5. NUEVOS ANTIBIÓTICOS Y ALTERNATIVAS

Como vemos, en todos los planes de acción contra la RAM, tanto nacionales como internacionales, se insiste en la necesidad de una mayor inversión en investigación, ya que el conocimiento profundo de las bases moleculares de la resistencia, el desarrollo de nuevos fármacos (antibióticos y no antibióticos), la reevaluación de antibióticos olvidados, la identificación de las claves epidemiológicas o la comprobación de la eficacia de distintas estrategias para mejorar el uso de antibióticos y las medidas de control son las herramientas que contribuirán a solucionar o paliar el problema (24).

Sin embargo, a pesar del aumento de la resistencia a los antimicrobianos y de reconocerse esta como un problema clínicamente relevante, el desarrollo de nuevas sustancias antimicrobianas está disminuyendo. Las razones son complejas, pero están asociadas a que actualmente la industria farmacéutica se centra especialmente en enfermedades crónicas no infecciosas, como el cáncer y los trastornos metabólicos y cardiovasculares, y a la falta de confianza en la rentabilidad de los nuevos antibióticos. No obstante, existen estrategias y sustancias novedosas en investigación básica así como estudios preclínicos que podrían ofrecer opciones de tratamiento en un futuro próximo.

El informe de la OMS publicado en el 2021, titulado *2020 Antibacterial Agents in Clinical and Preclinical Development* (25), examina los antibióticos que se encuentran en fase de ensayo clínico, así como los que están en la fase inicial de desarrollo de producto, con el objetivo de hacer balance de los progresos realizados y detectar posibles carencias en relación con las urgentes amenazas que plantea la RAM, así como fomentar la adopción de medidas que permitan subsanarlas.

El informe concluye que:

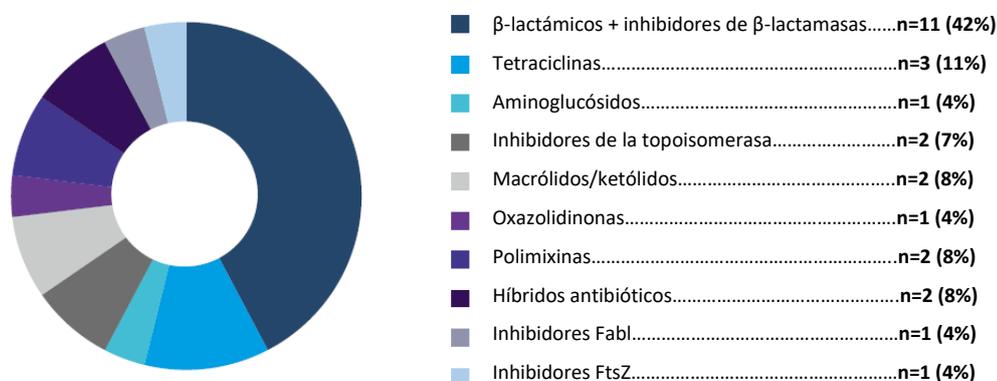
- **Los nuevos agentes derivan principalmente de clases preexistentes:**

De los nuevos antibióticos que han sido aprobados desde 2017, incluyendo tres nuevas aprobaciones desde 2019, solamente dos (varbobactam + meropenem y lefamulina) representan una nueva clase. Los otros antibióticos recientemente aprobados son derivados de clases ya conocidas, con un beneficio clínico limitado respecto a los tratamientos existentes y donde ya existen múltiples mecanismos de resistencia.

- El desarrollo clínico "tradicional" sigue siendo insuficiente contra los patógenos prioritarios:

Actualmente hay 26 antimicrobianos y combinaciones tradicionales en desarrollo clínico (fases 1 a 3) dirigidos a los patógenos prioritarios de la OMS (Figura 5), junto con otros 12 dirigidos a la TBC y siete a *C. difficile*. Sin embargo, hasta que estos y otros antibióticos lleguen a la clínica, ninguno de los actuales consigue afrontar el problema de las bacterias gramnegativas con multi-resistencia extendida o pan-resistentes. Todavía son necesarios nuevos antibióticos dirigidos a los patógenos críticos prioritarios de la OMS; en particular, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos siguen sin abordarse suficientemente.

**Figura 5:** Antibióticos en desarrollo dirigidos a los patógenos prioritarios de la OMS.



- La innovación sigue siendo un reto para bacterias gramnegativas:

Una de las principales carencias es la de antibióticos que cumplan al menos uno de los criterios de innovación de la OMS y que se dirijan a las bacterias gramnegativas. El desarrollo clínico de fármacos antituberculosos es más innovador, ya que la mitad de ellos cumplen al menos uno de los criterios de innovación. Además, cuatro agentes innovadores se dirigen a las infecciones por *C. difficile*.

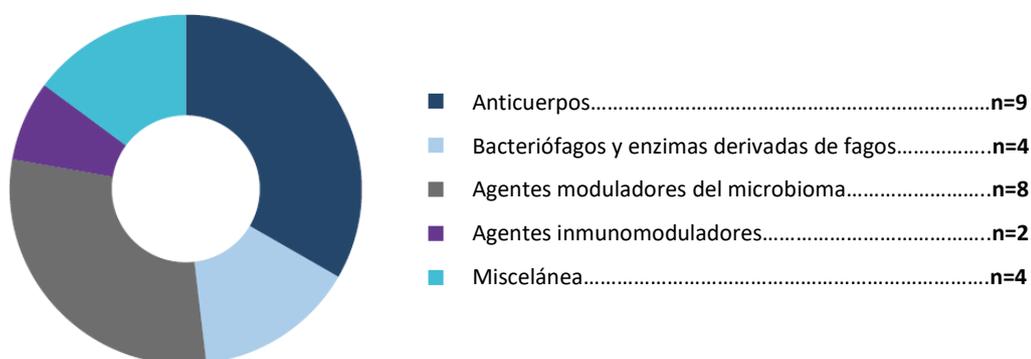
En general, el desarrollo clínico de moléculas pequeñas de acción directa (“tradicional”) sigue dominada por la mejora de clases existentes. Para evitar la resistencia cruzada, se necesitan nuevas clases de antibacterianos que estén dirigidos a nuevas dianas y con nuevos mecanismos de acción. Sin embargo, esto es científicamente difícil, y las tasas de éxito son menores que en el desarrollo de fármacos en otros campos médicos. Los desafíos incluyen encontrar compuestos que tengan más de un sitio de unión y que atraviesen las capas externas de las paredes celulares de los gramnegativos sin ser expulsados inmediatamente por las bombas de eflujo. Otro obstáculo general es la potencial toxicidad debida a las altas concentraciones necesarias para matar a las bacterias.

– **Diversidad de enfoques no tradicionales:**

Los antibacterianos no tradicionales pueden tener el potencial, a través de sus diversos y novedosos mecanismos de acción, para reducir la presión selectiva que favorece las resistencias a los agentes antibacterianos tradicionales. Entre ellos, se incluyen anticuerpos, bacteriófagos y enzimas derivadas de fagos, agentes moduladores del microbioma, agentes inmunomoduladores y agentes anti-virulencia (Figura 6).

Más del 90% de las estrategias no tradicionales son específicas de patógeno, la mayoría de las cuales dirigidas frente a *S. aureus* y *C. difficile*. Esta selectividad es un desafío que requiere, para un uso óptimo, una certeza diagnóstica significativa que a menudo no está disponible fuera de los centros de atención médica especializados y plantea un desafío en entornos de bajos recursos.

**Figura 6:** Antibacterianos no tradicionales en desarrollo clínico.



El potencial impacto en la salud pública y la capacidad para contrarrestar la RAM de estos enfoques no tradicionales requiere una evaluación más profunda. Muchos de ellos

no tienen una utilidad terapéutica independiente y, por lo tanto, deben usarse como tratamiento complementario en combinación con los antibióticos tradicionales. La necesidad del uso combinado complica el desarrollo y evita el uso moderado de los agentes antibacterianos tradicionales. Un desafío adicional es demostrar el valor añadido de los tratamientos adyuvantes en ensayos clínicos. En general, las tasas de fracaso de estos productos no tradicionales serán más altas que las de los nuevos derivados de las clases de antibióticos existentes.

- **Las perspectivas de los proyectos mejoran ligeramente pero siguen siendo desfavorables:**

De los 10 antibióticos en fase 1 que son posiblemente activos o que son activos contra las bacterias gramnegativas críticas es probable que solo uno llegue al mercado en los próximos 10 años, dadas las dificultades económicas y científicas inherentes al proceso de desarrollo de medicamentos. Ello, junto con la escasa rentabilidad de las inversiones en productos antibióticos que han tenido buenos resultados, ha limitado el interés de los principales inversores privados y de la mayoría de las grandes empresas farmacéuticas.

## **6. CONCLUSIONES**

La diseminación de bacterias con resistencia a múltiples familias de antibióticos se ha convertido en una amenaza global a la salud pública y a la salud individual de los pacientes. El principal motivo por el que se adquieren estas resistencias es por un uso inadecuado y extensivo de los antibióticos. Los organismos internacionales de salud pública llevan años alertando de este problema. Aun así, todavía una gran parte de la población hace un uso inadecuado de los antibióticos.

Pese a que es alentador que el conocimiento acerca de los antibióticos haya mejorado en unos pocos países (aunque las mejoras tendieran a ser pequeñas), según el Eurobarómetro del 2018, en diez Estados Miembros el conocimiento empeoró desde 2016. Los subgrupos de población que tenían más probabilidades de tener lagunas en el conocimiento sobre los antibióticos eran generalmente los mismos que tenían más probabilidades de tomarlos.

Dos tercios de los europeos deseaban recibir más información acerca del tema, ya que la mayoría de ellos no recordaba haberla recibido por lo menos en el último año. Aquellos que sí habían estado expuestos a tal información eran notablemente más propensos a tener un mejor conocimiento sobre los antibióticos, aunque solo una

minoría dijo que la información lo llevó a cambiar su punto de vista sobre los antibióticos.

Si bien los resultados mostraron que los medios de comunicación (por ejemplo, televisión, prensa, folletos o carteles) pueden transmitir y transmiten información sobre antibióticos, cualquier campaña que utilice dichos canales debe dirigirse especialmente a aquellos con poco conocimiento. Los europeos percibían a los médicos y a los farmacéuticos como las fuentes más confiables de dicha información y, como tales, son los que tienen más probabilidades de poder educar a los ciudadanos que están menos informados sobre los antibióticos y que es más probable que los usen. Esto refuerza la importancia de las directrices de la UE que asignan la promoción del uso prudente de antibióticos a quienes son responsables o desempeñan un papel en el uso de antimicrobianos.

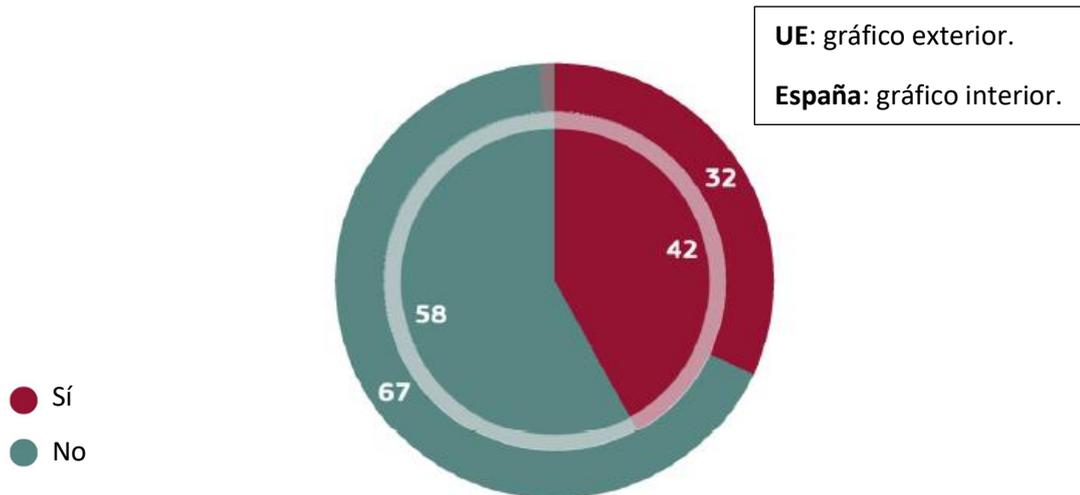
Por otra parte, a pesar de haberse reducido en gran medida en los últimos años, es sorprendente la proporción todavía significativa de europeos que admitieron tomar un antibiótico ante infecciones virales (20%). No obstante, es importante tener en cuenta que, para que se produzca el consumo de un medicamento de este tipo, es necesario contar primero con una receta médica. Por esto, no sería justo sugerir que la responsabilidad de realizar un uso prudente de los antibióticos recae exclusivamente sobre la población general. Los profesionales sanitarios no solo tienen la obligación de educar e informar correctamente a sus pacientes, sino que, para ello, es imprescindible que ellos mismos reciban una educación adecuada que les permita discernir con claridad cuáles son aquellas situaciones que requieren la prescripción de un antibiótico de las que no, evitando así el mal uso y el abuso de los antibióticos.

Hay una oportunidad para los sistemas de salud para aumentar las pruebas de diagnóstico antes de recetar antibióticos, ya que en dieciséis Estados Miembros menos de la mitad de los ciudadanos que tomaron antibióticos se sometieron a una prueba para diagnosticar sus síntomas y su enfermedad.

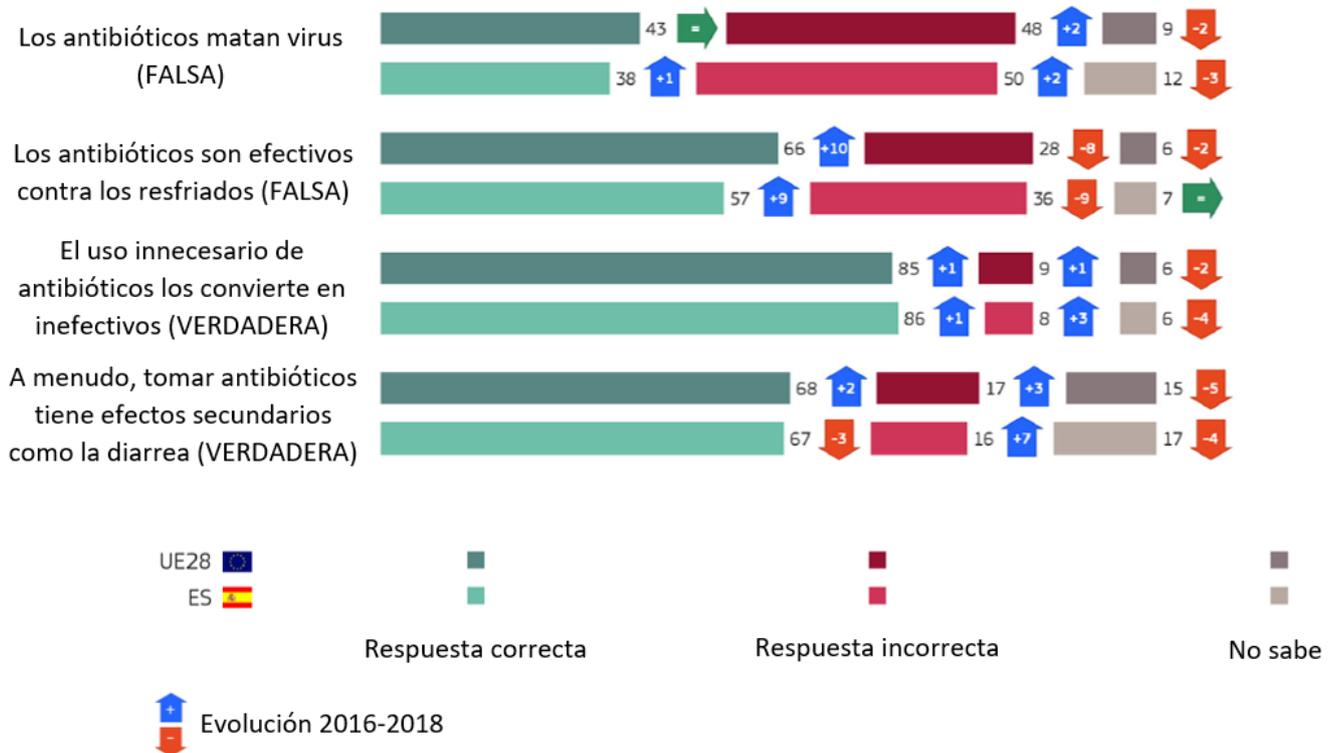
Así mismo, aún a día de hoy se siguen usando métodos diagnósticos que ya se empleaban en el siglo XX, recetándose así antibióticos sin conocer con seguridad el microorganismo responsable. Por tanto, aunque es bien sabido que discontinuar la pauta de tratamiento es perjudicial (el 84% de los encuestados contestaron correctamente que deben de dejar de tomar antibióticos según las indicaciones de su médico) y puede favorecer las resistencias, prolongar la pauta es igualmente contraproducente, ya que la mayoría de antibióticos son de amplio espectro y no solo acaban con el patógeno en cuestión sino con muchas otras de las bacterias no patógenas e, incluso, beneficiosas para la salud, aumentando así la presión negativa hacia estas. La solución es estandarizar el uso de técnicas modernas y rápidas que permitan la correcta identificación del agente causante.

Finalmente, cabe reseñar que España se situaba por encima de la media europea en cuestión de uso de antibióticos (se recetaron el doble de antibióticos que en Alemania y Suecia) (Figura 7) y por debajo en cuestión de conocimientos (Figura 8).

**Figura 7:** ¿Ha tomado antibióticos de forma oral como comprimidos, en polvo o jarabes en los últimos 12 meses?



**Figura 8:** Para cada una de las siguientes afirmaciones, me gustaría que me dijera si cree que es verdadera o falsa:



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Oteo Iglesias J. Comprendiendo la resistencia a antibióticos. *Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud (RIECS)*. 2019;4(2):84–9.
2. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2015 Dec 1;33(10):692–9.
3. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence. Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*. 2020;21(12).
4. Martínez Martínez L. Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. *Revista Médica Valdecilla*. 2016;1(1).
5. Sussmann O, Mattos L, Restrepo A. Resistencia bacteriana. *Univ Med*. 2002;43(1):20–6.
6. Kenneth J, George R. *Microbiología Médica. Una introducción a las enfermedades infecciosas*. McGraw Hill. Cuarta edición. Capítulo 14.
7. Oromí Durich J. Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Med Integr*. 2000;36(10):367–70.
8. Otero JR. Resistencia a los antibióticos: la evolución en acción. *Dendra médica. Revista de humanidades*. 2011;10(1):56–64.
9. Pérez-Cano HJ, Robles-Contreras A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Revista Médica MD*. 2012;4(3):186–91.
10. Wachsmann MB, Degrossi MC. Problemas en el desarrollo de antimicrobianos: emergencia de mecanismos de resistencia. *Revista digital de Ciencias (Universidad de Belgrano)*. 2012;6(3).
11. Aguayo-Reyes A, Quezada-Aguiluz M, Mella S, Riedel G, Opazo-Capurro A, Bello-Toledo H, et al. Bases moleculares de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*. *Revista chilena de infectología*. 2018;35(1).
12. Morejón García M. Betalactamasas de espectro extendido. *Revista Cubana de Medicina*. 2013;52(4).
13. Pujol M, Peña C. El significado clínico de las betalactamasas de espectro extendido. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2013;21(2):69–71.
14. Martínez Rojas DDV. Betalactamasas tipo AmpC: generalidades y métodos para detección fenotípica. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*. 2009;29(2):78–83.
15. David Tafur J, Andrés Torres J, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectio*. 2008;12(3).
16. Chaired by Jim O'Neill. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *The Review on Antimicrobial Resistance*. 2016 May.
17. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022.

18. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017.
19. ECDC, WHO. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2022.
20. European Commission. Special Eurobarometer 478: Antimicrobial Resistance. 2018.
21. OMS. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. 2016.
22. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social, AEMPS. Plan nacional sobre la resistencia a los antibióticos 2019-2021.
23. Armiñanzas C, Fernández Sampedro M, Gutiérrez Cuadra M, González Rico C, Arnaiz de las Revillas F, Arnaiz A, et al. Uso racional de los antibióticos y multirresistencia. Nuevos antimicrobianos. Revista Médica Valdecilla. 2016;1(1).
24. Rodríguez Baño J. Los microorganismos multirresistentes como problema de salud pública. Revista Médica Valdecilla. 2016;1(1).
25. WHO. 2020 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis.

Figura 1. Wachsman MB, Degrossi MC. Problemas en el desarrollo de antimicrobianos: emergencia de mecanismos de resistencia. Revista digital de Ciencias (Universidad de Belgrano). 2012;6(3).

Figura 2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet. 2022.

Figura 3. ECDC, WHO. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2022.

Figura 4. ECDC, WHO. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2022.

Figura 5. WHO. 2020 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis.

Figura 6. WHO. 2020 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis.

Figura 7. European Commission. Special Eurobarometer 478: Antimicrobial Resistance. 2018.

Figura 8. European Commission. Special Eurobarometer 478: Antimicrobial Resistance. 2018.

Tabla 1. Morejón García M. Betalactamasas de espectro extendido. Revista Cubana de Medicina. 2013;52(4).

Tabla 2. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017.