



Universidad de Oviedo

Universidad de Oviedo

Trabajo Fin de Grado

Grado de Enfermería

**“Resistencia bacteriana a antibióticos hospitalaria y
extrahospitalaria”**

**Marta Núñez Díaz
Mayo 2020**

Trabajo Fin de Grado



Universidad de Oviedo

Universidad de Oviedo

Trabajo Fin de Grado

Grado de Enfermería

**“Resistencia bacteriana a antibióticos hospitalaria y
extrahospitalaria”**

Trabajo Fin de Grado

Nombre del Autor/a

Marta Núñez Díaz

Nombre Tutor/a

Ana M^a Sánchez Sánchez

Nombre Cotutor/a



Ana María Sánchez Sánchez, Doctor en Biología por la Universidad de Oviedo, ejerce como Profesor Ayudante Doctor en el Departamento de Morfología y Biología Celular- Área de Anatomía y Embriología Humanas.

CERTIFICA/N:

Que el Trabajo Fin de Grado presentado por D/Dña. Marta Núñez Díaz, titulado “Resistencia bacteriana a antibióticos hospitalaria y extrahospitalaria”, realizado bajo la dirección de D o Dña. Ana María Sánchez Sánchez, reúne a mi (o nuestro) juicio las condiciones necesarias para ser admitido como Trabajo Fin de Grado de Enfermería.

Y para que así conste dónde convenga, firman la presente certificación en Oviedo a 28 de Abril de 2020.

Vº Bº

Vº Bº

Fdo. Ana María Sánchez Sánchez
Director/Tutor del Proyecto

Fdo. INDICAR NOMBRE DEL COTUTOR
Cotutor del Proyecto

RESUMEN

Desde su descubrimiento en 1928 los antibióticos han marcado un antes y un después en el tratamiento de enfermedades causadas por infecciones bacterianas. El uso incorrecto y abuso de estos medicamentos han contribuido a lo largo de los años a la mutación de bacterias, originando bacterias farmacorresistentes. La resistencia bacteriana a antibióticos representa un problema de salud que incrementa las estancias hospitalarias, el gasto sanitario, dificulta el tratamiento y aumenta la tasa de mortalidad. Por todo ello, se realizará una revisión bibliográfica para valorar el estado actual del tema.

ABSTRACT

Since its discovery in 1928, antibiotics have marked a before and after in the treatment of diseases caused by bacteria. The incorrect use and abuse of these medications have contributed over the years to bacterial mutation, causing drug-resistant bacteria. This represents a health problem that increases the period of hospitalization, health expenditure and makes treatment more difficult resulting in an increase in the mortality rate. Therefore, a bibliographic review will be carried out to assess the current state of the subject.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	3
1.1.	CONCEPTOS E HISTORIA	3
1.2.	MAGNITUD, TRASCENDENCIA Y COSTE	4
1.3.	ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	5
2.	JUSTIFICACIÓN	6
3.	OBJETIVOS	7
4.	METODOLOGÍA	7
5.	DESARROLLO	8
5.1.	MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA	8
5.1.1.	<i>Modificación enzimática del antibiótico</i>	9
5.1.2.	<i>Bombas de expulsión o de eflujo</i>	13
5.1.3.	<i>Alteraciones en las dianas de acción del antibiótico</i>	14
5.1.4.	<i>Cambios en la barrera de permeabilidad</i>	14
5.2.	PROBLEMÁTICA DE LOS PATÓGENOS PRIORITARIOS	16
5.3.	FUENTES DE RESISTENCIA BACTERIANA.....	18
5.4.	CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN ESPAÑA	21
5.5.	CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS HOSPITALARIO Y EXTRAHOSPITALARIO EN ESPAÑA.....	25
5.6.	ESTRATEGIAS PROPUESTAS EN ESPAÑA CONTRA LA RESISTENCIA BACTERIANA	29
6.	COMENTARIOS DE INTERÉS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA	31
7.	BIBLIOGRAFÍA	33
8.	ANEXO	41
8.1.	ABREVIATURAS	41

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTOS E HISTORIA

Se puede considerar que la historia de los antibióticos comienza a inicios del siglo XX cuando el bacteriólogo alemán Rudolf von Emmerich aisló un compuesto capaz de acabar con los microorganismos responsables del cólera y difteria, sin embargo, este compuesto no logró el éxito en su práctica para el tratamiento de estas enfermedades en el ser humano ⁽¹⁾.

En 1928, tras el descubrimiento de la penicilina por el científico británico Alexander Fleming, se marcó un antes y un después en la medicina y el tratamiento de enfermedades infecciosas originadas por bacterias ⁽²⁾.

Se introdujo al consumo humano en 1942, siendo conocida como “la droga milagrosa”. Fue comercializada en gran variedad de formas farmacéuticas (cremas, pomadas, pastillas...) y utilizada para todo tipo de enfermedades, tanto bacterianas como no bacterianas, incluida la gripe. Este nuevo medicamento era usado de manera indiscriminada frente a cualquier tipo de patología lo que propició la aparición de la primera resistencia bacteriana: el *Staphylococcus aureus* no respondía al efecto de la penicilina. Se entiende por resistencia bacteriana, la capacidad de dicha bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibióticos que inhiben o matan a otras de la misma especie ⁽³⁾. Frente a esta circunstancia se empezaron a investigar y sintetizar nuevos antibióticos, dando como resultado la introducción de la metilicina en el mercado en el año 1960 y de la ampicilina en el año 1961. Tan sólo un año más tarde de su introducción en el mercado, fueron aisladas en Reino Unido cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina y en pocos años se diseminaron por prácticamente el resto del mundo. A lo largo de los años se fueron sintetizando más antibióticos y gran diversidad de bacterias fueron desarrollando resistencias a estos ^(1, 2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que dicha resistencia bacteriana “surge por la mutación del microorganismo o por la adquisición del gen de resistencia”⁽⁴⁾. En una misma bacteria se pueden desarrollar diferentes mutaciones y/o adquisición de genes que le conferirán resistencia frente a varios tipos de antibióticos, originando así una bacteria multirresistente ^(1, 3).

1.2. MAGNITUD, TRASCENDENCIA Y COSTE

Hoy en día los organismos resistentes a antibióticos tienen mayores facilidades para su dispersión por todos los rincones del mundo debido a la globalización. A través de las rutas comerciales y la gran cantidad de tráfico aéreo estas bacterias pueden propagarse por todo el mundo sin ninguna dificultad. Según el Centro para la Prevención y Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), estos organismos provocan 2 millones de infecciones y 23.000 muertes al año en los Estados Unidos, con un impacto económico de 35 millones de dólares adicionales al gasto sanitario ⁽⁵⁾.

En toda Europa se registran algo más de 33.000 muertes al año a causa de bacterias resistentes a antibióticos, de las cuales corresponden a nivel nacional 2000 defunciones por año aproximadamente, situándose por encima de la media europea ⁽⁶⁾. A nivel mundial 700.000 defunciones al año son atribuibles a infecciones causadas por bacterias multirresistentes, en el 2050 esta cifra podría alcanzar 10 millones de muertes al año en el mundo ⁽⁷⁾. Las cifras de mortalidad de infecciones por microorganismos multirresistentes superarán entonces a las de una de las enfermedades más temidas y estudiadas en la actualidad, el cáncer, convirtiéndose por tanto en la primera causa de muerte a nivel mundial ⁽⁶⁾. Actualmente para la Unión Europea supone un gasto de 1.500 millones de euros al año, representando un gasto de 150 millones de euros anuales en el territorio español ⁽⁸⁾. Si no se toma ninguna

medida se calcula que en el 2050 esto supondrá un coste aproximado de 80 billones de euros al año a nivel mundial ⁽⁹⁾.

1.3. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un problema de salud pública global, afectando tanto al ser humano como al mundo animal, a cualquier edad y en cualquier lugar del mundo. Se pueden aislar cepas de organismos resistentes positivas en todos los continentes. El mal uso y el abuso de los antibióticos afecta no solo al ámbito clínico si no también a la agricultura, la ganadería, el comercio y medioambiente, por lo que repercute a la economía mundial ^(8, 10).

A lo largo de la historia las infecciones siempre han estado entre las principales causas de muerte en el ser humano, incluso tras el descubrimiento de los antibióticos y su aplicación exitosa en el tratamiento de infecciones en seres humanos. La resistencia bacteriana lleva suponiendo retos clínicos desde la instauración del tratamiento antibiótico en la salud humana, los cuales se han ido superando con la síntesis de nuevas moléculas de acción antibiótica, pero actualmente, el gran nivel de adaptación al medio que presentan las bacterias, unido a su gran capacidad reproductora (producción de 50 generaciones por día) y su rápida diseminación de cepas resistentes está superando al desarrollo de nuevos fármacos, dándose infecciones por bacterias multirresistentes imposibles de tratar eficazmente con ningún antibiótico ni combinación de estos existente hoy en día, por ello es considerada como una de las principales amenazas para la salud pública ⁽¹¹⁾.

Para hacer frente a este problema, en el año 2011 fue publicado por el Parlamento Europeo el Plan Director de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas con objetivos como el uso adecuado de antimicrobianos, programas de prevención de infecciones bacterianas, fomento en el desarrollo de nuevos antibióticos, investigación e innovación y mejoras en los sistemas de vigilancia de consumo de

estos medicamentos. Como resultado 13 países de la Unión Europea adoptaron planes frente a la resistencia bacteriana en sus políticas, encontrándose España entre ellos. En 2014 fue aprobado el primer Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN 2014-2018), siendo actualizado en 2019 un nuevo PRAN, con vigencia hasta 2021, con los objetivos generales de disminución de consumo antibiótico y reducción de la necesidad de su uso, ambos aplicados tanto en salud humana como animal ⁽¹²⁾.

2. JUSTIFICACIÓN

Es primordial la concienciación y educación sanitaria a cerca del uso de los antibióticos, de la correcta adherencia al tratamiento y también la educación a los facultativos a la hora de recetar antibióticos, teniendo que realizar previamente las pruebas complementarias adecuadas para identificar el microorganismo causante y detectar a qué tipo de antibiótico es más sensible. En España el almacenamiento de antibióticos lo realiza un 62,7% de la población, esta práctica genera propensión a la automedicación, lo que puede llevar a la aparición de graves efectos secundarios, interacción con otros medicamentos, mitigación de cuadros clínicos derivados de otra enfermedad y aumento de desarrollo de resistencias bacterianas. Actualmente el consumo de antibióticos en España es de los más altos en toda la Unión Europea ⁽⁸⁾.

La base del éxito de la medicina moderna se basa en el uso de estos medicamentos, tanto de forma profiláctica como mediante el tratamiento directo contra infecciones bacterianas. Gracias a los antibióticos se ha disminuido la mortalidad infantil y ha aumentado la esperanza de vida. Son esenciales tanto para tratamientos agresivos como la quimioterapia o las intervenciones quirúrgicas invasivas, como para el tratamiento de enfermedades infecciosas de origen bacteriano ⁽¹³⁾. Hoy en día las resistencias y multirresistencias se expanden sin

dificultad por todas las partes del mundo, incrementando cada vez más su prevalencia a nivel mundial.

La falta de nuevos antibióticos y el incremento de las bacterias multirresistentes a antibióticos puede desenlazar en una grave amenaza para la salud humana, pudiendo llegar a ser la primera causa de muerte mundial, relegando al cáncer a un segundo puesto. Por ello, en este trabajo se recoge una revisión bibliográfica de la resistencia bacteriana a los antibióticos, tratando de dar una visión global de los hábitos de la población y de los sanitarios, los avances realizados y también de los errores acontecidos hasta el momento y con ello poder contribuir a un abordaje mejorado de este gran problema sanitario en los años venideros.

3. OBJETIVOS

Basándonos en la gran importancia que representan las resistencias bacterianas a antibióticos para la salud pública y en la necesidad de una educación y comprensión sobre este tema tanto a nivel comunitario como de los profesionales del área, nos planteamos los siguientes objetivos:

- Comprender los principales mecanismos por los cuales las bacterias desarrollan resistencia a los antibióticos.
- Identificar las resistencias bacterianas más importantes y la fuente de estas.
- Conocer la situación española, tanto comunitaria como hospitalaria, respecto al uso de antibióticos y la resistencia a estos.

4. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo los objetivos de este trabajo, se han revisado estudios, publicaciones, informes y artículos en fuentes de datos tales como PubMed, Web of Science, Google Académico y Scielo, empleando Descriptores de Ciencias de la salud (DeCs) y Medical Subject Headings (MeSH) como palabras clave: “resistencia

antibióticos/antibiotic resistance”, “bacteriano/bacterial”, “resistencia medicamentos/ drug resistance”, “resistencia bacteriana/bacterial resistance”, “multirresistencia/ multidrug resistance”, “microbiano/ microbial”, “salud pública/ public health”, “Gram positiva/ Gram positive”, “Gram negativa/ Gram negative”, “betalactamasas/betalactamases”, “AmpC”, “BLEE/ betalactamasas de espectro extendido/ ESBL/ extended spectrum betalactamase”, “carbapenemasas/carbapenemases”, “bomba de eflujo/ efflux pump”, “porinas/ porines”, “oxazolidinonas/ oxazolidinones”, “lipopéptidos cíclicos/ cyclic lipopeptide”, “extensión resistencia a antibióticos/spread of antibiotic resistance”, “nuevos antibióticos/ new antibiotics”, “uso antibióticos/ antibiotics usage”, “conocimiento/ knowledge”, “dosis diaria definida/ daily dose defined”, . Una vez seleccionados los descriptores se comienza la búsqueda empleando el booleano “AND” para combinar los términos.

El periodo de búsqueda se extendió desde diciembre de 2019 a marzo de 2020 con criterios de inclusión: artículos en inglés y español, resistencia en humanos.

5. DESARROLLO

5.1. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

Desde los comienzos del uso antibiótico en el ámbito clínico se han estudiado las resistencias que las bacterias presentan ante estos. Se han descrito dos tipos: resistencia natural o intrínseca y resistencia adaptativa o adquirida ⁽¹⁾.

Lo que se conoce como *resistencia natural* es previa e independiente al uso de los antibióticos. Se trata de una característica intrínseca, determinada genéticamente y con carácter permanente en cepas de la misma especie bacteriana. Esto quiere decir que ciertas cepas de una misma especie bacteriana son resistentes de forma natural a determinada familia de antibióticos. Un ejemplo es el de *Klebsiella pneumoniae*, resistente a la penicilina, ampicilina y amoxicilina. Esta bacteria libera

unas enzimas hidrolíticas conocidas como betalactamasas, las cuales modifican la estructura molecular del antibiótico, dejando este de ser funcional ^(1, 14, 15).

Sin embargo, cuando hablamos de *resistencia adquirida*, la bacteria de forma natural presenta sensibilidad frente a determinado antibiótico, pero debido a mutaciones genéticas u otro tipo de modificaciones ha desarrollado resistencia a dicho medicamento. Este tipo de resistencia es evolutiva y guarda relación con el uso y la dosis de los antibióticos. Un ejemplo es la transmutación de la ADN girasa (topoisomerasa II) en enterobacterias, desarrollando así resistencia a las quinolonas ⁽¹⁶⁾. Estos compuestos tienen su lugar de acción en la ADN girasa y en la topoisomerasa IV. Así, a través de mutaciones en la “región determinante de la resistencia a quinolonas” de los genes *gyrA* y *parC* (encargados de la codificación de las subunidades A de la ADN girasa y de la topoisomerasa IV respectivamente) se bloquea la interacción con el antibiótico y por tanto su función ⁽¹⁷⁾.

5.1.1. Modificación enzimática del antibiótico

Uno de los mecanismos más comunes para el desarrollo de las resistencias bacterianas consiste en la modificación o destrucción de la estructura química del antibiótico, con su consecuente pérdida funcional, mediante procesos enzimáticos. Dentro de este tipo existen distintos procesos de modificación enzimática como la liberación de enzimas hidrolíticas betalactamasas o de otras enzimas modificadoras de la estructura antibiótica tales como cloranfenicol, acetiltransferasa, acetilasas, adenilasas o fosfatasas ^(15, 16).

La síntesis de betalactamasas es el mecanismo prevalente en las bacterias Gram negativas. Los antibióticos betalactámicos, como las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactámicos o el ácido clavulánico, tienen en común un anillo betalactámico en su estructura molecular, el cual es responsable de la mayor parte de su funcionalidad (Figura 1). Las enzimas betalactámicas son

capaces de hidrolizar esta estructura, haciendo que el antibiótico pierda su actividad. Tanto el cromosoma bacteriano como los plásmidos –secuencias de ADN libres en el citoplasma celular – portan el gen responsable de la codificación de estas enzimas. El hecho de que sean codificables a través de elementos genéticos móviles facilita la transferencia del gen entre bacterias, dificultando el control de estas resistencias ^(15,18).

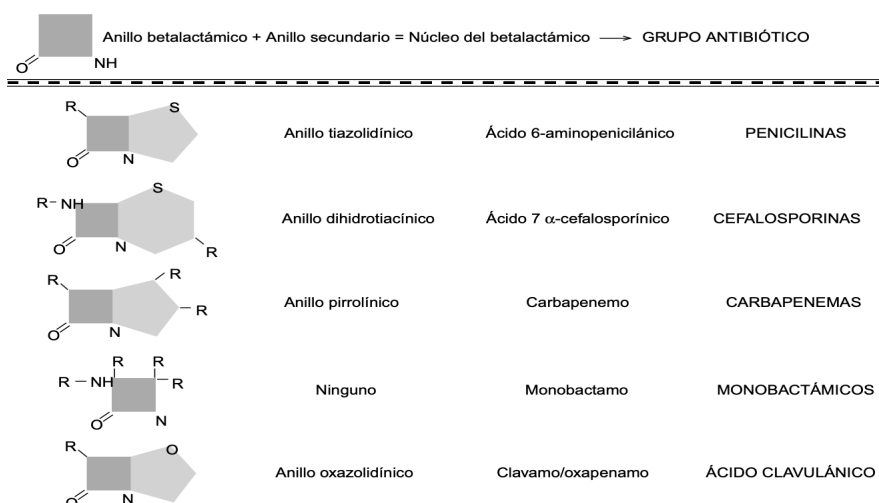


Figura 1: Estructura molecular de la familia de antibióticos betalactámicos. Imagen tomada de Suárez C y cols., 2009 ⁽¹⁸⁾.

Dentro de las betalactamasas existen distintas familias:

- **Betalactamasas AmpC:** Las betalactamasas AmpC hidrolizan penicilinas, cefalosporinas de espectro reducido (primera y segunda generación) y dependiendo de la cantidad de este enzima que la bacteria produzca, en concentraciones suficientemente elevadas puede llegar a hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación. Sin embargo, las betalactamasas AmpC son sensibles a cefalosporinas de cuarta generación y carbapenems, aunque las AmpC de espectro extendido sí hidrolizan las cefalosporinas de cuarta generación ⁽¹⁹⁾. Según su localización y expresión del gen se pueden clasificar en:
 - o *AmpC cromosómicas inducibles:* de forma natural se sintetizan en concentraciones bajas, aumentándose su producción cuando antibióticos betalactámicos llegan al medio. La característica de

- mantener niveles basales de AmpC en ausencia de betalactámicos puede perderse por mutaciones en los genes ampR y ampD, produciéndose en concentraciones elevadas de manera continua (hiperproducción) ⁽²⁰⁻²²⁾.
- *AmpC cromosómicas constitutivas*: se sintetizan a niveles basales sin generar resistencias. Al igual que el tipo previo, se puede dar la hiperproducción, desarrollando así resistencias a antibióticos betalactámicos, excluyendo carbapenems y cefalosporinas de cuarta generación ^(20,21).
 - *AmpC plasmídicas inducibles y constitutivas*: ciertas enterobacterias poseen de forma natural los genes ampC, responsables de la codificación de este enzima. Gracias a su presencia en elementos genéticos transmisibles se han podido transferir entre diferentes cepas bacterianas, encontrándose estos genes en bacterias que no lo poseen de forma natural como *Salmonella* spp. o *Klebsiella pneumoniae* ^(20, 23-25).
- ***Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)***: Este enzima puede ser sintetizado por cualquier enterobacteria, aunque se encuentra más comúnmente en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. La codificación de los BLEE está medida por plásmidos, por lo que puede diseminarse con facilidad entre distintas especies bacterianas. Confieren resistencia a los antibióticos betalactámicos a excepción de la cefamicina, los inhibidores de betalactamasas y los carbapenems. Un pequeño porcentaje presenta además resistencia frente antibióticos betalactámicos asociados a inhibidores, aminoglucósidos, tetraciclinas y cotrimoxazol. Han sido descritas más de 300 clases de este enzima, siendo clasificadas según su secuencia aminoacídica ^(26, 27).

- **Carbapenemasas:** Son capaces de hidrolizar antibióticos carbapenems, aunque para presentar resistencia frente a estos la bacteria debe desarrollar conjuntamente otros mecanismos de resistencia como la alteración de la permeabilidad gracias a la pérdida de porinas o bombas de eflujo. Este enzima es sintetizado por la familia *Enterobacteriaceae*, siendo más común en *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. Existen dos clases de carbapenemasas, las carbapenemasas de serina y las metalo-beta-lactamasas (MBL). Las más importantes son las serin-carbapenemasas de clase A y clase D (oxacilinasas), y dentro de las MBL la clase B. Las serin-carbapenemasas clase A tienen un perfil hidrolítico que engloba a todos los antibióticos betalactámicos, a excepción de algunas subclases como las GES que no confieren resistencia frente al aztreonam y las SME incapaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera y cuarta generación en su totalidad. El ácido clavulánico es capaz de inhibir a estas enzimas. Su codificación puede ser cromosómica o plasmídica ^(19, 28, 29). Las serin-carbapenemasas clase D poseen un perfil hidrolítico similar al descrito anteriormente, siendo inhibidas por el mismo compuesto exceptuando la OXA 23 la cual presenta resistencia frente al ácido clavulánico ^(29, 30). Por último, las carbapenemasas MBL clase B son capaces de hidrolizar en general a todos los antibióticos betalactámicos exceptuando el aztreonam. A diferencia de las clases anteriores, no son inhibidas por el ácido clavulánico, pero sí por EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), compuestos tiólicos o por ácido dipicolínico. Los genes que las codifican pueden encontrarse en el cromosoma bacteriano, en integrones tipo 1, plásmidos y transposones ^(19, 28, 29, 31).

Todas las enzimas descritas en esta sección dotan por tanto de resistencia a las bacterias, en mayor o menor espectro, a través de la hidrólisis de la estructura antibiótica, con la consecuente pérdida de funcionalidad antimicrobiana (Figura 2A).

5.1.2. Bombas de expulsión o de eflujo

Las bombas de eflujo están situadas en la membrana tanto de bacterias Gram negativas como Gram positivas y son responsables de la expulsión de sustancias tóxicas del medio interno de la célula al medio externo (Figura 2B). La estructura de la bomba de eflujo en la membrana celular de las bacterias Gram positivas está constituido por la proteína de membrana citoplasmática, que, mediante el potencial de membrana o hidrólisis de ATP (adenosín trifosfato, fuente de energía celular), expulsa al exterior las dichas sustancias tóxicas. Sin embargo, en las bacterias Gram negativas el canal de salida está constituido por tres proteínas, por ejemplo, MexAB-OprM en la *Pseudomonas aeruginosa*, responsables de la expulsión de antibióticos, detergentes y compuestos quimioterapéuticos entre otros ⁽³²⁾. Las bombas de eflujo pueden ser clasificadas en dos grupos según su especificidad por el sustrato:

- *Específicas de un fármaco.*
- *Inespecíficas:* transportan una amplia diversidad de compuestos con distintas estructuras químicas. Dentro de este tipo de bombas se encuentran las denominadas “bombas multidroga” o “bombas tipo MDR” (del inglés “Multiple Drug Resistance”). Además del transporte de sustancias tóxicas el exterior estas bombas también están implicadas en funciones vitales celulares como captación de nutrientes y la regulación homeostática ^(33, 34).

Este mecanismo de forma natural no otorga altos niveles de resistencia a la bacteria si no que aumenta la concentración mínima inhibitoria o CIM (del inglés “minimum inhibitory concentration”) siglas que hacen referencia a la concentración

mínima de antibiótico necesaria para inhibir el crecimiento microbiano. Por ello, suele presentarse junto con otros mecanismos de resistencia ⁽³²⁾.

5.1.3. Alteraciones en las dianas de acción del antibiótico

Gracias a modificaciones en los sitios de acción del antibiótico la bacteria logra anular la funcionalidad de este (Figura 2C). Las dianas de acción antibióticas se ubican en distintos componentes celulares como pueden ser algunas subunidades ribosómicas o distintos componentes de membrana y pueden ser modificadas por diferentes procesos. En el caso de los antibióticos betalactámicos, su diana de acción se encuentra en las Proteínas Unidoras de Penicilina (PUP), localizadas en la membrana celular y encargadas de las fases finales en la síntesis del peptidoglicano (componente esencial de la membrana celular bacteriana). Los betalactámicos se unen covalentemente a las PUP, evitando la síntesis del peptidoglicano y desencadenando así la muerte celular. Diversas bacterias sufren mutaciones en la estructura de las PUP, disminuyendo así su afinidad por los antibióticos betalactámicos. Algunos ejemplos de bacterias que desarrollan estas alteraciones en las PUP son el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina ^(35, 36). La transmutación de la ADN girasa (topoisomerasa II) en enterobacterias, explicado previamente, es otro ejemplo de este mecanismo de resistencia.

5.1.4. Cambios en la barrera de permeabilidad

La membrana celular cumple la función de barrera selectiva entre el medio externo e interno de la bacteria. A través de la membrana citoplasmática se produce el transporte activo de sustancias, ingresando en su interior nutrientes y moléculas esenciales y expulsando desechos metabólicos y sustancias tóxicas. Además de esta membrana celular, las bacterias poseen pared celular y únicamente las Gram

negativas membrana externa. Estas envolturas celulares son la diana de diversos antibióticos, tales como los betalactámicos o los glicopéptidos pero también son una vía de acceso para aquellos que tienen su diana de acción en el interior celular. Modificaciones en las estructuras membranales, en la pared celular o en la permeabilidad de las mismas, impiden el acceso del antibiótico al medio celular inhibiendo así su función (Figura 2D) ^(37, 38, 39).

En la membrana externa de las bacterias Gram negativas se localizan estructuras proteicas que conforman un canal hidrofílico que permite el paso de agua y el transporte pasivo de moléculas hidrofílicas. Estos canales se denominan porinas y constituyen además la vía de acceso de diversos antimicrobianos, incluidos betalactámicos y fluoroquinolonas. La permeabilidad de estos fármacos puede verse disminuida a través de modificaciones en la funcionalidad de las porinas, inhibiendo su acción antibiótica. Estas modificaciones afectan mayoritariamente a betalactámicos y fluoroquinolonas y en menor medida a carbapenémicos y cefalosporinas. El cese funcional de porinas OmpC en *Escherichia coli* es un ejemplo de este mecanismo, el cual impide el paso de betalactámicos al interior celular ^(38, 39).

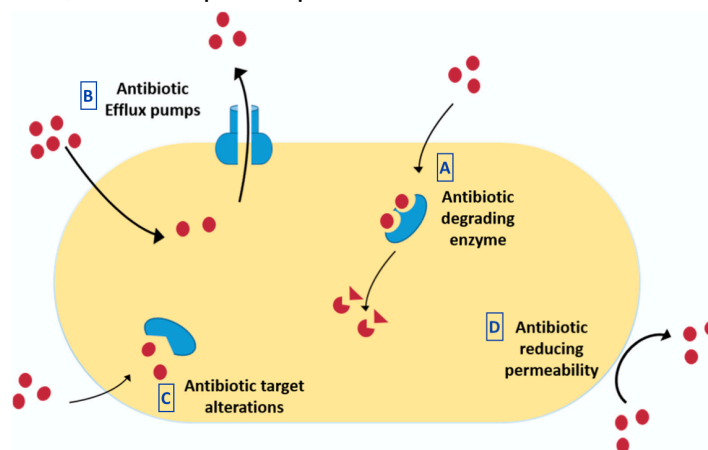


Figura 2: Esquema de mecanismos de resistencia a antibióticos más comunes. A- Modificación enzimática del antibiótico. B- Bombas de expulsión o eflujo. C- Alteración en la diana de acción del antibiótico. D- Cambios en la barrera de permeabilidad (cierre de porinas). Imagen tomada de Borges A y cols. 2016 ⁽³⁷⁾.

5.2. PROBLEMÁTICA DE LOS PATÓGENOS PRIORITARIOS

Hoy en día existen infecciones resistentes a todos los posibles tratamientos y frente a infecciones como la neumonía, la tuberculosis, la gonorrea y la salmonelosis cada vez es menos efectivo su tratamiento con los antibióticos disponibles. Actualmente existen muy pocos fármacos en vías de desarrollo para combatir a los organismos multirresistentes. Están siendo desarrollados 62 nuevos productos con el fin de combatir estos organismos farmacorresistentes, de los cuales 51 son antibióticos y 11 tratamientos biológicos. De los anteriormente citados, 33 antibióticos y 9 tratamientos biológicos tienen como diana los patógenos definidos por la OMS como prioritarios. Es más, sólo 9 de los 33 antibióticos aportan innovaciones como nuevos mecanismos de acción o una nueva estructura química, el resto son modificaciones de los antibióticos ya existentes, por lo que tan solo servirán como solución a corto plazo ^(40, 41).

Se han ampliado las alternativas de tratamiento para las infecciones provocadas por patógenos Gram positivos multirresistentes gracias a nuevas clases de antibióticos tales como las oxazolidinonas y lipopéptidos cíclicos. Las oxazolidinonas actúan uniéndose a la subunidad ribosómica 50S de la bacteria, inhibiendo la creación del complejo de iniciación 70S y la síntesis proteica ⁽⁴²⁾. Mientras que los lipopéptidos cíclicos se introducen en la pared bacteriana creando canales iónicos en la membrana que alteran la composición iónica intracelular y afectan al potencial de membrana. Todo ello impide a la bacteria generar ATP y mantener activas sus funciones vitales ^(43, 44). De los productos en fase de desarrollo, 16 tienen como meta el tratamiento de infecciones causadas por este tipo de bacterias, 7 de los cuales son tratamientos biológicos y 2 son nuevas clases de antibióticos. El inconveniente de estos productos en desarrollo reside en que la mayoría de ellos se han centrado en el tratamiento del *Staphylococcus aureus*

resistente a la meticilina, desatendiendo otro patógeno igual de importante, el *Enterococcus* spp. resistente a la vancomicina ⁽⁴¹⁾.

El problema de la ausencia de nuevos tratamientos aumenta en las bacterias Gram negativas. Este tipo de bacterias encabeza el ranking de los patógenos prioritarios para el desarrollo de nuevos tratamientos, siendo los clasificados como *críticos* únicamente Gram negativos. Actualmente, de forma emergente en todo el mundo, se están aislando cepas de bacterias Gram negativas contra las cuales ningún tratamiento disponible en el mercado es efectivo. Para los patógenos descritos por la OMS como las mayores amenazas para la salud humana, cada vez hay menos opciones terapéuticas disponibles. La tuberculosis farmacorresistente es un ejemplo de ello. Es originada por *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente y ultrarresistente y es responsable de 250.000 defunciones al año. Infecciones comunitarias comunes como la neumonía o las infecciones del tracto urinario, causadas por las bacterias *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* respectivamente, cada vez generan mayores resistencias y se complican sus tratamientos. Otro inconveniente de los antibióticos en desarrollo es que tan solo 3 de los tratamientos para bacterias Gram negativas se están desarrollando con vía de administración oral, cualidad muy importante tanto para el tratamiento a nivel comunitario como para países en vías de desarrollo, y solo uno de ellos es eficaz contra resistencias a los carbapenems ^(41, 45, 46).

Teniendo en cuenta toda la problemática expuesta anteriormente, la OMS en el año 2017 publicó la *lista global de patógenos prioritarios* que establece el orden de organismos contra los cuales se deben desarrollar tratamientos de forma prioritaria. En esta lista se encuentran las bacterias resistentes a antibióticos más importantes a nivel mundial categorizadas en 3 niveles de priorización, el crítico, el elevado y el medio (Figura 3).

Priority 1: CRITICAL[#]
<i>Acinetobacter baumannii</i> , carbapenem-resistant
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , carbapenem-resistant
<i>Enterobacteriaceae</i> [*] , carbapenem-resistant, 3 rd generation cephalosporin-resistant
Priority 2: HIGH
<i>Enterococcus faecium</i> , vancomycin-resistant
<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant
<i>Helicobacter pylori</i> , clarithromycin-resistant
<i>Campylobacter</i> , fluoroquinolone-resistant
<i>Salmonella spp.</i> , fluoroquinolone-resistant
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , 3 rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant
Priority 3: MEDIUM
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , penicillin-non-susceptible
<i>Haemophilus influenzae</i> , ampicillin-resistant
<i>Shigella spp.</i> , fluoroquinolone-resistant

Figura 3: Lista de patógenos prioritarios. # Las *Mycobacterium* (incluida *Mycobacterium tuberculosis*) ya habían sido establecidas como patógeno prioritario crítico antes de realizar la lista de patógenos prioritarios. **Enterobacteriaceae*: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, and *Providencia spp*, *Morganella spp*. Imagen tomada de “Organización Mundial de la Salud 2017” (40).

5.3. FUENTES DE RESISTENCIA BACTERIANA

El entorno clínico representa una gran fuente de desarrollo de resistencias bacterianas debido al uso sistemático de antibióticos en la medicina moderna (5). Uno de los objetivos principales del Plan Global de Acción frente a Resistencias Bacterianas propuesto por la OMS se fundamenta en el control y vigilancia del uso de antibióticos con el fin de aumentar los conocimientos y evidencias en relación con su uso y desarrollo de resistencias bacterianas (47). Los países en vías de desarrollo suponen un gran reto en este ámbito debido a la falta de sistemas regulados de

vigilancia de consumo de antibióticos. Los antibióticos se pueden conseguir tanto en hospitales y farmacias como en supermercados y mercado negro. Sumándose a esto otros problemas que también encontramos en el entorno clínico de países desarrollados como el uso empírico de antibióticos, el empleo de un tipo inadecuado de antibiótico, la mala adherencia terapéutica del paciente o pautas inadecuadas, se propicia un marco idóneo para el desarrollo de resistencias bacterianas ^(48, 49).

Además, existen distintas fuentes de resistencias bacterianas por el abuso y mal uso de antibióticos en otros campos fuera de la medicina. El propio medioambiente ha de considerarse fuente de microorganismos resistentes, debido al uso de antibióticos en este, para el tratamiento de aguas residuales o la agricultura, entre otros, se han desarrollado resistencias en bacterias patógenas, no patógenas y oportunistas ⁽⁵⁰⁾. En un estudio realizado en Canadá, se aislaron diversidad de cepas bacterianas de suelo de diferentes entornos (zonas urbanas, agrícolas y forestales) con el fin de analizar su potencial de desarrollo de resistencias. Para ello, estas cepas fueron expuestas a altas concentraciones de antibióticos, tanto nuevas fórmulas como antibióticos que llevan usándose en la medicina durante décadas y se determinó la concentración mínima inhibitoria. Todas las cepas aisladas en este estudio presentaron multirresistencias. A pesar de que en este estudio no se demostró la transferencia de resistencias de bacterias de suelo a bacterias patógenas, se describieron altas concentraciones de resistencias ambientales ⁽⁵¹⁾.

La mayor fuente de contaminación ambiental por antibióticos reside en los sectores de ganadería y agricultura, siendo empleadas las mismas clases de antibióticos que se aplican al ser humano. En animales destinados al consumo humano se administran elevadas dosis de antibióticos, dando lugar a una gran fuente de resistencias bacterianas en la comida de origen animal ⁽⁵²⁾. Este empleo abusivo de antibióticos en animales destinados al consumo humano no solo es alarmante por propiciar la aparición de microorganismos multirresistentes sino también por facilitar

la transmisión de estos al ser humano. Un ejemplo de ello son los enterococos multirresistentes, organismos que se han encontrado en productos lácteos y cárnicos de consumo humano y además es uno de los organismos más frecuentes en infecciones nosocomiales a nivel mundial. La transmisión de enterococos multirresistentes y sus determinantes de resistencia se produce a través del contacto directo animal-humano o a través del consumo de alimentos de origen animal como los mencionados previamente ⁽⁵³⁾.

Ante la emergencia de resistencias bacterianas derivadas de la reserva animal, la Unión Europea prohibió el empleo de antibióticos como aditivos en los piensos para estimular el crecimiento animal y fueron implantados mejores sistemas de vigilancia de consumo de antibióticos en este sector. La aplicación de esta medida trajo consigo una reducción de microorganismos resistentes procedentes de animales, con lo que se demostró la posibilidad de reducir el desarrollo de resistencias bacterianas dentro de los animales destinados al consumo ⁽⁵⁴⁾.

El empleo masivo de antibióticos en la ganadería conlleva una alta concentración de estos en el estiércol y, consecuentemente, su diseminación en el agua y en el suelo, por lo que se encuentran altas cantidades de organismos resistentes a antibióticos y genes determinantes de resistencia en estos medios. Para vencer este problema se pueden implantar medidas enfocadas a la prevención de infecciones en la población animal del sector ganadero y la transmisión de microorganismos resistentes proveniente de esta fuente. Entre esas medidas se encontrarían la reducción de la capacidad máxima de animales en las granjas, la mejora de la nutrición de estos para disminuir la necesidad de tratamiento antibiótico en su crecimiento o el manejo adecuado del estiércol mediante métodos como el compostaje ⁽⁵⁰⁾.

Otra fuente de contaminación ambiental por antibióticos y microorganismos resistentes a estos es la acuicultura. En este sector se emplean antibióticos con el fin

de aumentar el número de peces disponibles para el consumo humano. En esta fuente vuelve a residir el problema en la falta de control y vigilancia del uso de antibióticos en países en vías de desarrollo. Sin embargo, en países desarrollados el empleo de antibióticos en el sector acuicultor está estrictamente regulado. Esto no evita la problemática de la diseminación de bacterias resistentes, puesto que una parte importante de la mercancía de este sector destinada al consumo proviene de países en vías de desarrollo, tanto es así que el 40,8% del marisco mundial es importado en la Unión Europea ^(5, 55).

Por último, cabe mencionar como potencial foco de contaminación ambiental de antibióticos y diseminación de bacterias resistentes, las plantas de tratamiento de aguas residuales. A estas plantas llegan residuos de domicilios en los que se han consumido antibióticos, de la empresa farmacéutica y de hospitales, lo que hace que en el agua acumulada en estas plantas haya una elevada concentración de antibióticos. Los antimicrobianos de especial interés son los que no son absorbidos en su totalidad a través de su paso por el tracto digestivo como, por ejemplo, las tetraciclinas. Mayoritariamente, las plantas de tratamiento de aguas residuales no están dotadas de procesos de eliminación de antibióticos en sus instalaciones, convirtiéndose en un gran reservorio de exposición antibiótica, facilitando el desarrollo bacteriano de mecanismos de resistencia y la transferencia de genes. Por tanto, es recomendable el desarrollo de medidas para el saneamiento adecuado de aguas residuales con el fin, no solo de mejorar la higiene y evitar la propagación de ciertas enfermedades sino también de evitar esta fuente de contaminación antibiótica al medioambiente y propagación de bacterias resistentes ^(50, 56).

5.4. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN ESPAÑA

España es uno de los países europeos con mayor consumo de antibióticos. En el año 2016, se publicó el Informe Especial del Eurobarómetro sobre la resistencia

antimicrobiana en el que se muestra el uso de antibióticos por parte de la población europea, así como el conocimiento sobre los efectos adversos relacionados con el mal uso de estos medicamentos, su eficacia y naturaleza. Su metodología se basa en la realización de una encuesta de 14 preguntas a la población a cerca del conocimiento sobre los antibióticos y su consumo en los últimos 12 meses. Este informe refleja que España es el segundo país de la Unión Europea que más antibióticos consume. Según los datos obtenidos a través de esta encuesta en los últimos 12 meses un 47% de la población española había consumido antibióticos, mientras que la media europea se sitúa en un 34% (Figura 4). Los motivos más comunes de toma de antibióticos fueron patologías como gripe, bronquitis y síntomas como dolor de garganta y fiebre ⁽⁵⁷⁾.

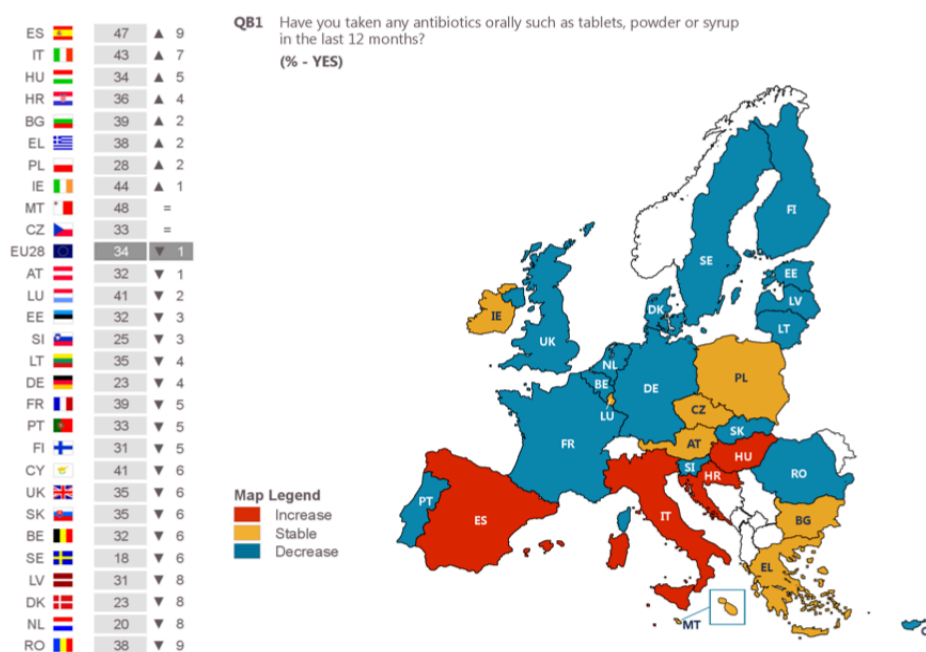


Figura 4: mapa de evolución de consumo de antibióticos en la Unión Europea entre los años 2013-2016. España muestra un aumento del consumo de 9 puntos porcentuales. Imagen tomada de Special Eurobarometer 445. 2016 ⁽⁵⁷⁾.

Respecto a la aparición de resistencias bacterianas secundarias al uso de antibióticos no sólo debemos tener en cuenta la cantidad de medicamento consumido si no también cómo se consume. Los principales problemas del mal uso antibiótico

son la falta de adherencia al tratamiento (no tomar la dosis en la hora adecuada o dejar el tratamiento cuando desaparecen los síntomas) y la automedicación. Por todo ello, no sólo debemos tener en cuenta los datos de consumo si no también el nivel de educación sanitaria respecto a la toma de antibióticos que tiene la población de dicho país. En España un 48% de la población respondió erróneamente que los antibióticos son efectivos frente al tratamiento de enfermedades de etiología virológica y tan sólo un 23% refiere haber recibido información sobre el mal empleo antibiótico frente a enfermedades víricas como la gripe o cuadros catarrales. Un 85%, sin embargo, sabe que el mal uso de estos antibióticos puede disminuir su efectividad (Figura 5A). Pese a los datos anteriores, un 42% de la población no desea ser informado acerca de los antibióticos, frente a la media europea situada en un 32%. Respecto a la pauta del medicamento, un 14% de la población opina que se debe de dejar una vez desaparecen los síntomas, frente a un 84% que sabe que se debe de dejar de tomar una vez completada la pauta marcada por el facultativo ^(57, 58).

En 2018 se realizó de nuevo el mismo estudio y se publicó el Informe Especial del Eurobarómetro sobre la resistencia antimicrobiana. En relación con los conocimientos acerca de los antibióticos, aumentó el porcentaje de población que opina que el uso de antibióticos es efectivo ante una patología de etiología vírica a un 50% refiriendo también un 23% de la población haber recibido información sobre el uso innecesario de antibióticos. En este periodo aumentó el porcentaje de españoles que saben que el uso excesivo de antibióticos puede disminuir la capacidad de este a un 86% (Figura 5B). El porcentaje de españoles que no querían recibir más información acerca de antibióticos se redujo considerablemente hasta un 7%. Prácticamente el total de la población española desea obtener más información sobre asuntos relacionados con el consumo y uso de antibióticos, como por ejemplo cómo usar los antibióticos, frente a qué patologías o síntomas emplearlos o que es la resistencia a antibióticos ⁽⁵⁹⁾.

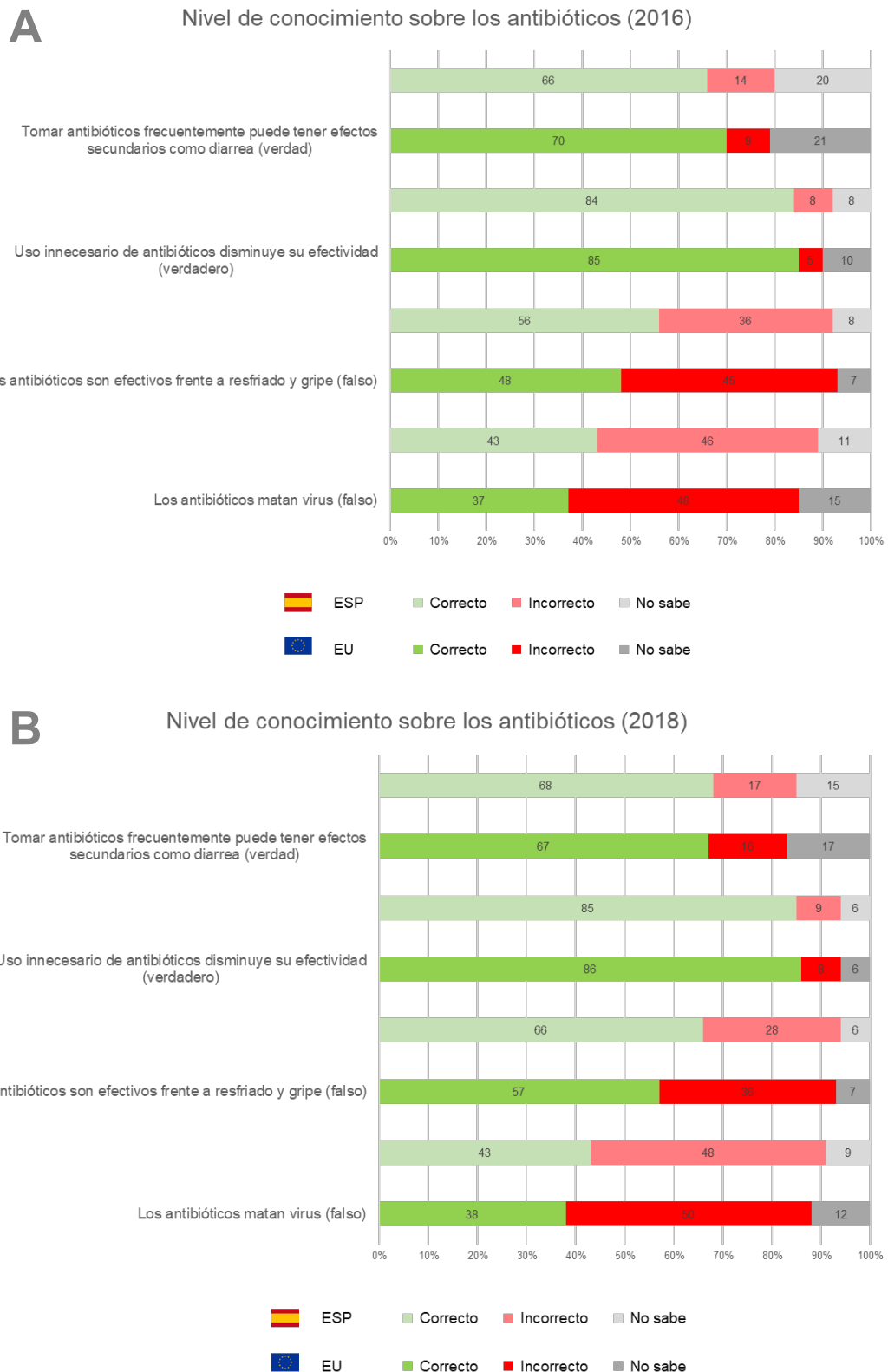


Figura 5: Nivel de conocimiento sobre antibióticos en España frente a la media europea en los años 2016 (A) y 2018 (B). (A) Datos obtenidos de Special Eurobarometer 445. 2016 ⁽⁵⁷⁾. (B) Datos obtenidos de Special Eurobarometer 478. 2018 ⁽⁵⁹⁾.

Respecto al uso de antibióticos, España redujo el porcentaje de población que había consumido estos medicamentos al 42%, siendo igualmente uno de los países que presenta mayor consumo teniendo en cuenta la media europea de consumo que se sitúa en el 32% (también disminuida) (Figura 6) ⁽⁵⁹⁾.

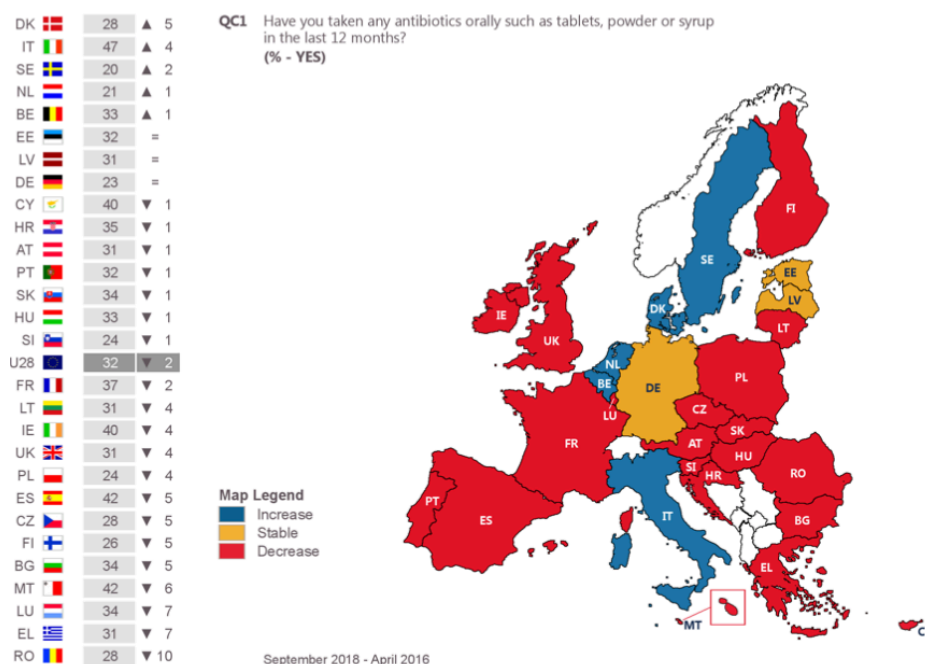


Figura 6: mapa de consumo de antibióticos en la Unión Europea entre los años 2016-2018. Durante este periodo España disminuyó 5 puntos porcentuales. Imagen tomada del Special Eurobarometer 478. 2018 ⁽⁵⁹⁾.

5.5. CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS HOSPITALARIO Y EXTRAHOSPITALARIO EN ESPAÑA

Dentro del consumo de antibióticos en España podemos distinguir entre el consumo hospitalario y el consumo extrahospitalario o comunitario. Para comparar el consumo de medicamentos entre ellos es empleado el indicador DHD (Dosis Diaria Definida por 1.000 habitantes por día) ⁽⁶⁰⁾.

Según los datos obtenidos a través de los mapas de consumo del sistema de vigilancia del Plan Nacional frente a Resistencia a Antibióticos (PRAN) el consumo antibiótico comunitario es mucho más elevado que el consumo en hospitales. En el

periodo comprendido entre los años 2012 y 2018, el máximo consumo antibiótico en hospitales tuvo lugar en el año 2016 con 1,8 DHD (Figura 7A), mientras que en el sector comunitario el consumo máximo se situó en 26,31 DHD en 2015 (Figura 7B). En el último año, 2019, el consumo en ambos sectores ha disminuido respecto a los años anteriores, situándose la DHD hospitalaria en 1,65 y la DHD comunitaria en 18,09 (Figura 7A-B). Los antibióticos reflejados en estos mapas de consumo son aquellos de uso sistemático tales como antibióticos betalactámicos, tetraciclinas, quinolonas, aminoglucósidos, sulfonamidas, trimetoprima, macrólidos, lincosamidas, estreptograminas y combinaciones antibióticas ^(61, 62). Los grupos de edad a los que más antibióticos se prescriben en Atención Primaria son a los menores de 10 años y a los mayores de 65 ⁽⁶³⁾.

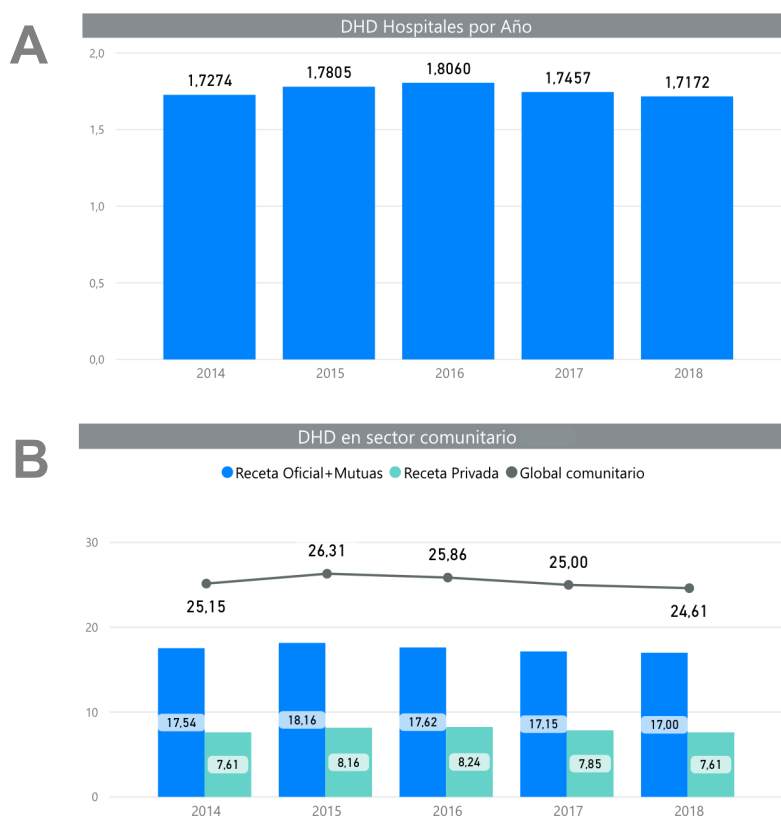


Figura 7: Mapa de consumo antibiótico expresado en DHD (Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes por día) en el sector hospitalario (A) y comunitario (B) español entre los años 2014-2018 ^(61, 62). Imagen tomada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [internet]. 2020.

Pese a las mejoras en vigilancia de consumo y resistencias estos datos siguen ofreciendo ciertas limitaciones en su estudio. El indicador DHD para consumo de antibióticos extrahospitalario en un sistema de salud pública, según el autor que realice el estudio, abarca más o menos parámetros. Por ejemplo, hay autores que tan sólo incluyen en el cálculo de la DHD extrahospitalaria recetas provenientes de atención primaria, otros incluyen además las prescripciones dadas en consultas externas y servicios de urgencias ⁽⁶⁰⁾. Los estudios de consumo antibiótico extrahospitalario con frecuencia no tienen en cuenta la prescripción ambulatoria de estos medicamentos a nivel hospitalario ya que el porcentaje es menor. En un estudio realizado en las ocho áreas sanitarias del Principado de Asturias en el periodo comprendido entre los años 2006 y 2015 se evaluó el porcentaje que ocupaba la prescripción ambulatoria de antibióticos en atención especializada dentro del consumo extrahospitalario. Se describió un consumo comunitario medio de 23,4 DHD en ese periodo, del cual 2,7 DHD correspondía al consumo antibiótico en atención especializada, es decir, un 11,5%. En las áreas sanitarias urbanas de Oviedo y Gijón (IV y V respectivamente) se registraron las menores tasas de consumo antibiótico, elevándose el consumo en zonas rurales (Jarrio- área I, y Cangas de Narcea- área II) y ocupando el primer puesto en consumo antibiótico las zonas semiurbanas de Mieres y Lagareo (áreas VII y VIII respectivamente) ⁽⁶⁴⁾.

También existen discrepancias entre qué dato poblacional ha de utilizarse en el cálculo de este indicador (población total, ajustada o con tarjeta sanitaria). Por todo ello, definir la metodología a seguir en los estudios de consumo antibiótico extrahospitalario es imprescindible para poder establecer comparaciones de consumo reales, tanto dentro de los distintos servicios del Sistema Nacional de Salud español como con otros países, es necesario unificar los parámetros incluidos en la fórmula de cálculo del DHD ^(60, 64). La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios estableció la siguiente metodología: “*para la realización de*

estos informes se utiliza la información sobre facturación de recetas del Sistema Nacional de Salud que gestiona la DGFP (dirección general de farmacia y productos sanitarios). Esta base de datos contiene el número de envases dispensados en oficinas de farmacias con cargo al Sistema Nacional de Salud y se nutre a partir de los datos suministrados por las diferentes Comunidades Autónomas. No incluye por tanto el consumo a cargo de mutualidades (MUFACE, ISFAS, MUGEJU) o de otras entidades aseguradoras, el consumo hospitalario, el procedente de recetas privadas, ni la dispensación sin receta. Las cifras oficiales de población se obtienen del Instituto Nacional de Estadística (datos del padrón municipal)”⁽⁶⁵⁾.

Dentro del consumo antibiótico en el ámbito hospitalario también se hallan limitaciones para su estudio, no tan relacionadas con el sistema de vigilancia de consumo sino de la relación de este con el desarrollo de resistencias bacterianas. Dado que el desarrollo de resistencias bacterianas es resultado de la combinación de múltiples factores tales como el área geográfica, el momento y la cantidad de personas que consumen determinado antibiótico, en 1997, con el fin de englobar todos estos factores, Stuart Levy planteó el término “densidad de selección” que mide evolutivamente el consumo de antibióticos por individuo en determinada área geográfica^(2, 66). En áreas hospitalarias como las unidades de cuidados intensivos se presentan mayores densidades de selección que en unidades de hospitalización, por lo que el desarrollo de resistencias sería mayor. Para poder estudiar la relación entre el consumo antibiótico y la aparición de resistencias bacterianas, además de la cantidad de antibióticos se ha de tener en cuenta la forma de administración y el momento. El indicador DDD (dosis diaria definida) por 100 estancias, empleado para la monitorización de consumo antibiótico hospitalaria, presenta grandes limitaciones ya que no refleja información de la presión antibiótica sobre el paciente ni del número o proporción que fueron sometidos a terapia antibiótica^(66, 67).

Pese a las limitaciones descritas, los datos aportados sobre el consumo antibiótico y la relación de este con la aparición de organismos resistentes son de gran valor. Como se ha explicado anteriormente es necesaria la unificación de la metodología a seguir en estudios de consumo antibiótico comunitario y mejoras en la monitorización de consumo en hospitalario. Aun así, estos estudios nos permiten ampliar conocimientos y evidencias a cerca del desarrollo de resistencias bacterianas bajo la influencia del uso antibiótico y las tendencias de consumo.

5.6. ESTRATEGIAS PROPUESTAS EN ESPAÑA CONTRA LA RESISTENCIA BACTERIANA

Con el objetivo de hacer frente a este emergente problema de resistencias y multirresistencias bacterianas a antibióticos, como se ha mencionado anteriormente, en España se instauró el Plan Nacional frente a Resistencia a los Antibióticos (PRAN) con una vigencia de 2014 a 2018 con una inversión de 2,5 millones de euros del presupuesto español, al cual debe sumarse inversiones realizadas por distintos organismos. El objetivo primordial de la implantación de estos programas en diferentes países es llegar a controlar el consumo antibiótico y frenar el aumento de microorganismos resistentes, aplicándose no solo en el ámbito clínico, sino también en otros sectores que emplean antibióticos, como el sector ganadero o el veterinario (9, 68, 69).

El informe del Centro Europeo para Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), publicado en el año 2016, recomendaba que, en España, a través del PRAN, se mejorasen los sistemas de vigilancia de consumo antibiótico tanto hospitalario como extrahospitalario a través de la dispensación de antibióticos por medio de recetas privadas. Además, la implantación de un protocolo nacional para el uso de antibióticos; implementación formativa sobre antibióticos en todos los niveles; mejoras en el programa de higiene de manos, comprobando si es llevado a cabo de

forma correcta por los profesionales sanitarios; y ya que en España la especialidad en enfermedades infecciosas no existe, se recomendó por último el aumento de especialistas en medicina preventiva, subespecializados en el área de enfermedades infecciosas. Durante la vigencia de este Plan Nacional se consiguieron mejoras tanto en sanidad humana como animal. Se redujo un 7,2% el consumo antibiótico humano y se logró la mejora del sistema de vigilancia al consumo de los mismos. En las comunidades autónomas se recomendaron los Programas de Optimización de uso de Antibióticos (PROA), enfocados tanto para el ámbito hospitalario como comunitario. En el año 2015, fue aprobado el desarrollo del Sistema Nacional de Vigilancia de las Infecciones Relacionadas a la Asistencia Sanitaria (IRAS) con el fin de conocer la prevalencia de este tipo de infecciones a nivel nacional y desarrollar programas para su prevención. Respecto a la sanidad veterinaria, a través de la implantación de un mejor sistema de recogida de datos para la venta de antimicrobianos, se ha mejorado la vigilancia de consumo antibiótico. En el periodo de 2014 a 2017 se ha reducido un 32,4% la venta de antibióticos en el mundo veterinario. Pese a esto España continúa siendo uno de los países de la Unión Europea que más antibióticos consume ^(68, 69).

En el año 2019 se ha instaurado un nuevo PRAN con vigencia hasta el año 2021 cuyos principales objetivos son reducir el consumo de antibacterianos y disminuir la necesidad de su uso en la salud humana y animal. Respecto a la sanidad humana el PRAN añadirá mejoras en la vigilancia del consumo antibiótico, a través de un sistema de vigilancia nacional que registre toda prescripción antibiótica tanto a nivel hospitalario como extrahospitalario, pero también reforzará el sistema de vigilancia de resistencias bacterianas a través del desarrollo de una red nacional coordinada de vigilancia y control con la participación de laboratorios asociados. También se pondrá en marcha el Sistema Nacional de Vigilancia de las IRAS a nivel autonómico y nacional. Serán además llevadas a cabo ciertas recomendaciones de

la ECDC como el desarrollo de un protocolo nacional de uso de antibióticos tanto a nivel hospitalario como en atención primaria. Frente a la mala adherencia al tratamiento y al almacenamiento de estos en los hogares se plantea impulsar el uso de prescripciones diferidas para conseguir un cumplimiento adecuado de la pauta y promover la educación del paciente y uso de formas farmacéuticas que se ajusten a la duración del tratamiento ⁽⁶⁸⁾.

6. COMENTARIOS DE INTERÉS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Desde su introducción en la medicina en los años 40, los antibióticos han salvado millones de vidas y gracias a ello se han podido realizar tratamientos agresivos como las quimioterapias e intervenciones quirúrgicas. Sin estos medicamentos, procedimientos desde sencillas intervenciones menores a intervenciones invasivas como trasplantes serían imposibles de realizar con éxito. Por ello, la resistencia bacteriana a antibióticos supone una gran amenaza para la salud humana ya que se estima que, sin antibióticos, las tasas de muerte por infecciones en países desarrollados podrían igualarse a las de principios de siglo XX. La propagación de bacterias multirresistentes por todo el mundo supone una amenaza tanto en el tratamiento de seres humanos como de animales, existiendo ya infecciones causadas por bacterias resistentes a todos los tratamientos disponibles. Además de efectos sobre la salud, también repercute en la sociedad y economía global ^(47, 48).

Según la OMS *“esta situación requiere urgentemente una acción coordinada a nivel global, regional y nacional”* ⁽⁴¹⁾.

El desarrollo de nuevos antibióticos para el tratamiento de bacterias multirresistentes no es suficiente por sí mismo. El desarrollo de resistencia a los antibacterianos es un proceso natural y se puede llegar a desarrollar frente a los nuevos medicamentos. Por ello, además de una mayor inversión para el desarrollo

de tratamientos innovadores, se deben desarrollar políticas y estrategias preventivas contra las resistencias bacterianas y aumentar la concienciación social sobre la importancia de la amenaza de las resistencias bacterianas y el uso responsable antibiótico en humanos, animales y sectores como la ganadería y la agricultura. La OMS recomienda además con el fin de reducir la prevalencia de infecciones causadas por organismos resistentes, ampliar la cobertura vacunal, mejorar el saneamiento de aguas residuales e implementar programas de control de infecciones (40, 47, 48).

Frente a las resistencias bacterianas, los profesionales sanitarios desempeñan un papel fundamental. Para el tratamiento de enfermedades infecciosas de etimología bacteriana es necesario realizar las pruebas pertinentes para poder así aplicar el tratamiento más adecuado. Desde el ámbito de la enfermería es recomendable realizar actividades que fomenten la educación de la población respecto a la importancia de las resistencias bacterianas y el buen uso de antibióticos, evitando el almacenamiento de antibióticos en los hogares, la automedicación o la mala adherencia terapéutica. Para mejorar el nivel de educación, desde la enfermería comunitaria se podrían impartir talleres educativos en colegios e institutos. Una posible forma de abordar el problema de la mala adherencia terapéutica sería entregar por escrito la pauta a todos los pacientes para poder seguirla más fácilmente y evitar olvidos. Para poder realizar esta tarea sistemáticamente sería conveniente el desarrollo de un programa informático que realice la pauta automáticamente al añadir los datos: antibiótico prescrito, dosis al día y duración del tratamiento. Este programa sería similar al GOTA, empleado actualmente para las pautas de anticoagulantes orales. Esta hoja de prescripción podría incluir además recomendaciones aplicables a todas las pautas como, por ejemplo, entregar el antibiótico sobrante en un punto SIGRES o no dejar de seguir el tratamiento por la desaparición de los síntomas.

Es evidente que la multirresistencia bacteriana supone una de las mayores amenazas para la salud pública hoy en día y su aparición está estrechamente relacionada con el abuso y mal uso antibiótico. Por ello, para poder seguir beneficiándonos del uso antibiótico a largo plazo es necesaria una actuación global tanto en el ámbito sanitario como en la industria, participando toda la población en esta actuación conjunta, desde personal sanitario, farmacéutico y veterinario hasta todo ciudadano de a pie.

7. BIBLIOGRAFÍA

(1) Fernández Riverón F, López Hernández J, Ponce Martínez LM, Machado Betarte C. Resistencia Bacteriana. Rev Cub Med Mil. 2003; 32 (1): 44-48.

(2) Belloso WH. Historia de los antibióticos. Rev. Hosp. Ital. B. Aires. 2009; 29 (2): 102-111.

(3) Aglós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33 (10): 692-699.

(4) Resistencia a los antimicrobianos [internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 [consultado 20 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/topics/antimicrobial_resistance/es/

(5) Rocha C, Reynolds N, Simons M. Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2015; 32 (1): 139-145.

(6) Cassini A, Diaz L, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2019; 19: 56-66.

(7) Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations [internet]. Londres: Review on Antimicrobial Resistance; 2016

[consultado 20 de marzo de 2020]. Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

(8) Chimento Sánchez A. Uso, abuso y mal uso de los antibióticos. Rev Enf CyL. 2019; 11 (1): 181-188.

(9) Muñoz Madero C. Balance y Próximos retos del Plan Nacional frente a la resistencia a los antibióticos. En: I Congreso Hispano-Luso de Ganadería Extensiva: 8 y 9 de noviembre de 2018.

(10) Antibiotic resistance: multi-country public awareness survey [internet]. Ginebra: World Health Organization; 2015 [consultado 20 de diciembre de 2019]. Disponible en:

<https://www.who.int/drugresistance/documents/baselinesurveynov2015/en/>

(11) Otero-Iglesias J. Comprendiendo la resistencia a antibióticos. RIECS. 2019; 4 (2): 85-89.

(12) Cuéllar S. El estado actual de la lucha contra la resistencia bacteriana a los antibióticos. Panorama Actual Med. 2018; 42 (418): 1034-1044.

(13) Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nat Rev Microbiol. 2015; 13: 42-57.

(14) Calderón Rojas G, Aguilar Ulate L. Resistencia antimicrobiana: microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad. Rev Med Cos Cen. 2016; 73 (621): 757-763.

(15) Tafur JD, Torres JA, Villegas MV. Mecanismo de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. CIDEIM. 2008; 12 (3): 217-226.

(16) Pérez-Cano HJ, Robles-Contreras A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. Rev Med MD. 2013; 4 (3): 187-191.

(17) Machuca J, Agüero J, Miró E, Conejo MC, Otero J, Bou G, et al. Prevalencia en España de mecanismos de resistencia a quinolonas en

enterobacterias productoras de betalactamasas de clase C adquiridas y/o carbapenemasas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35 (8): 485-490.

(18) Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):116–129.

(19) Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca Felipe, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismo de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(7): 524-534.

(20) Del Valle D. Betalactamasas tipo AmpC: generalidades y métodos para detección fenotípica. *RSVM.* 2009; 29: 78-83.

(21) Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28 (9): 638-645.

(22) Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos Gram negativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28 (10): 726-736.

(23) Philippon A, Arlet G, Jacoby G. Plasmid-determined AmpC-type β -lactamasas. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46 (1): 1-11.

(24) Schmidtke A, Hanson N. Model system to evaluate the effect of ampD mutations on AmpC-mediated β -lactam resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50 (6): 2030-2037.

(25) Pérez- Pérez FJ, Hanson ND. Deteccion of plasmid- mediated AmpC β -lactamasas genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2002; 40 (6): 2153-62.

(26) Morejón GM. Betalactamasas de espectro extendido. *Rev Cub Med.* 2013; 52 (4): 272-280.

(27) García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, et al. Bacteremias por *Escherichia coli* productor de

betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas anuales. Rev Esp Quimioter. 2011; 24 (2): 57-66.

(28) Suárez CJ, Kattán JN, Guzmán AM, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control. Infectio. 2006; 10 (2): 85-93.

(29) Fresnadillo MJ, García MI, García E, García JE. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28 (2): 53-64.

(30) Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. Int J Antimicrob Agents. 2010; 36 (3): 8-14.

(31) Oliver A. Impacto de la diseminación de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente productora de metalo-beta-lactamasas en los hospitales: presente y futuro. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; 27 (5): 255-256.

(32) Marchetti ML, Errecalde J, Mestorino N. Resistencia bacteriana a los antimicrobianos ocasionada por bombas de eflujo. Impacto en la multirresistencia. Analecta Vet. 2011; 31 (2): 40-53.

(33) Webber M, Piddock L. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother. 2003; 51 (1): 9-11.

(34) Opazo A, Mella S, Domínguez M, Bello H, González G. Bombas de expulsión multidrogas en *Acinetobacter baumannii* y resistencia a antimicrobianos. Rev Chil Infect. 2009; 26 (6): 499-503.

(35) Bado I, García V, Robino L, Cordeiro N, Seija V, Vignoli R. Principales mecanismo de resistencia antibiótica. Temas de bacteriología y Virología. Cap. 35: pp. 649-662. Instituto de Higiene, Montevideo. Uruguay. 2006.

(36) Cabrera CE, Gómez RF, Zúñiga AE. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colomb Med.* 2007; 38 (2): 148-158.

(37) Borges A, Abreu AC, Dias C, Saavedra MJ, Borges F, Simões M. New perspectives on the use of phytochemicals as an emergent strategy to control bacterial infections including biofilms. *Molecules.* 2016; 21 (7): 1-41.

(38) Troncoso C, Pavez M, Santos A, Salazar R, Barrientos L. Implicaciones estructurales y fisiológicas de la célula bacteriana en los mecanismos de resistencia antibiótica. *Int J Morphol.* 2017; 35 (4): 1214-1223.

(39) Lucana MR, Huanca RM. Estructura bacteriana. *Rev Act Clin Med.* 2014; 49: 2589-2593.

(40) Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [internet]. Ginebra: World Health Organization; 2017 [consultado 13 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>

(41) Antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis [internet]. Ginebra: World Health Organization; 2017 [consultado 13 febrero 2020]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/antibacterial_agents_clinical_development/en/

(42) Pigrau C. Oxazolidinonas y glucopéptidos. *Enf Infec Microbiol Clin.* 2003; 21(3): 157-165.

(43) Pigrau C, Almirante B. Oxazolidinonas, glucopéptidos y lipopéptidos cíclicos. *Enf Infec y Microbiol Clin.* 2009; 27 (4): 236-246.

(44) Araos R, García P, Chanqueo L, Labarca J. Daptomicina: características farmacológicas y aporte en el tratamiento de infecciones por cóceas gram positivas. *Rev Chil Infect.* 2012, 29 (2): 127-131.

(45) Lack of new antibiotics threatens global efforts to contain drug-resistant infections [internet]. Ginebra: World Health Organization; 2020 [consultado 21 enero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/detail/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections>

(46) Un informe de la OMS confirma que el mundo se está quedando sin antibióticos [internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 [consultado 21 enero 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/20-09-2017-the-world-is-running-out-of-antibiotics-who-report-confirms>

(47) Global Action Plan on Antimicrobial Resistance [internet]. Ginebra: World Health Organization; 2015 [consultado 27 marzo 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1

(48) Howard SJ., Catchpole M, Watson J, Davies SC. Antibiotic resistance: global response needed. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(12): 1001-1003.

(49) Salles MJ, Zurita J, Mejía C, Villegas MV. Resistant Gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiol Infect.* 2013; 141 (12): 2459-2472.

(50) Pruden A, Larsson DGJ, Amézquita A, Collignon P, Brandt K, Graham D, et al. Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. *Environ Health Perspect.* 2013; 121 (8): 878-885.

(51) D'Costa VM, McGrann KM, Hughes DW, Wright GD. Sampling the Antibiotic Resistome. *Sci*. 2006; 311 (5759): 374-377.

(52) Donabedian SM, Thal LA, Hershberger E, Perri MB, Chow JW, Bartlett P, *et al*. Molecular characterization of gentamicin-resistant Enterococci in the United States: evidence of spread from animals to humans through food. *J Clin Microbiol*. 2003 Mar;41(3):1109-1113.

(53) Sparo M, Delpech G, García-Allende N. Impact on Public Health of the Spread of High-Level Resistance to Gentamicin and Vancomycin in Enterococci. *Front Microbiol*. 2018; 9: 3073.

(54) Heuer OE, Hammerum AM, Collignon P, Wegener HC. Human health hazard from antimicrobial-resistant enterococci in animals and food. *Clin Infect Dis*. 2006; 43 (7): 911-916.

(55) Cabello FC. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environ Microbiol*. 2006; 8 (7):1137-1144.

(56) Boxall ABA. The environmental side effects of medication. *EMBO Rep*. 2004; 5 (12): 1110-1116.

(57) Special Eurobarometer 445 - April 2016 "Antimicrobial Resistance" [internet]. Bruselas: European Union; 2016 [consultado 18 de febrero de 2020].

Disponible en:

https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/eb445_amr_generalreport_en.pdf

f

(58) García Jiménez E, Callejo Giménez E (dir). Análisis del incumplimiento del tratamiento antibiótico y sus causas [Trabajo final de grado]. [Valladolid]. Universidad de Valladolid, 2019.

(59) Special Eurobarometer 478 – November 2018 "Antimicrobial Resistance" [internet]. Bruselas: European Union; 2018 [consultado 18 de febrero de 2020].

Disponible en:

<https://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/index.cfm/survey/getsurveydetail/instruments/special/surveyky/2190>

(60) Llor C, Moragas A. Cartas al editor. Vigilancia del consumo de antibióticos en España: la importancia del indicador DHD. Aten primaria. 2018; 50 (3): 199-200.

(61) Consumos Antibióticos en Hospitales [internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2020 [consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en:

<http://resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de-consumo/consumos-antibioticos-en-hospitales>

(62) Consumos Antibióticos Atención Primaria [internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2020 [consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en:

<http://resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de-consumo/consumos-antibioticos-en-atencion-primaria>

(63) Ruiz Contreras J, Albañil Ballesteros MR. Consumo de antibióticos y prevención de las resistencias bacterianas. Rev Pediatr Aten Primaria Supl. 2018;(27):13-21.

(64) Sánchez-Núñez ML, Vallina-Victorero MJ, Bachiller-Luque MR, Pinilla JM, Eiros JM. Análisis del uso ambulatorio de antibiótico en los hospitales generales de Asturias entre 2006 y 2015. Rev Esp Quimioter. 2018; 31 (1): 27-34.

(65) Observatorio de uso de medicamentos, metodología utilizada [internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2018 [consultado 30 de marzo de 2020]. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/metodologia.htm>

(66) Cantón R, Cobo J. Consumo de antimicrobianos y resistencia en el hospital: una relación difícil de medir y compleja de interpretar. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27 (8): 437-440.

(67) Collado R, Losa JE, Álvaro EA, Toro P, Moreno L, Pérez M. Evaluación del consumo de antimicrobianos mediante DDD/100 estancias versus DDD/100 altas en la implantación de un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos. *Rev Esp Quimioter*. 2015; 28 (6): 317-321.

(68) Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) 2019-2021 [internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2019 [consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en: http://resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran_2019-2021_0.pdf?file=1&type=node&id=497&force=0

(69) Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos [internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2014 [consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en: http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/plan_estrategico_antimicrobianos_para_envio_2mb.pdf?file=1&type=node&id=315&force=0

8. ANEXO

8.1. ABREVIATURAS

- ADN: ácido desoxirribonucleico.
- ATP: adenosín trifosfato.
- BLEE: Betalactamasas de espectro extendido.

- CDC: Centros para la Prevención y Control de Enfermedades del inglés “Centers for Disease Control and Prevention”.
- CIM: concentración mínima inhibitoria (del inglés “minimum inhibitory concentration”).
- DDD: dosis diaria definida.
- DeCs: Descriptores de Ciencias de la salud.
- DGFPS (dirección general de farmacia y productos sanitarios)
- DHD: dosis diaria definida por 1.000 habitantes por día.
- ECDC: Centro Europeo para Prevención y Control de Enfermedades del inglés “European Center for Disease Prevention and Control”.
- EDTA: ácido etilendiaminotetraacético.
- IRAS: Infecciones Relacionadas a la Asistencia Sanitaria.
- MBL: metalo-beta-lactamasas.
- MDR: del inglés “multiple drug resistance”.
- MeSH: Medical Subject Headings.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PRAN: Plan Nacional Resistencia Antibióticos.
- PROA: Programa de Optimización de uso de Antibióticos.
- PUP: proteína unidora de penicilina.