

# **PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA**

## **DISCURS**

llegit a l'acte d'ingrés l'Acadèmic Numerari  
**Excel·lentíssim Sr. Dr. Santiago Grau**  
Celebrat el dia 16 de setembre de 2019

## **DISCURS DE CONTESTACIÓ**

a càrrec de l'Acadèmic Numerari  
**Excel·lentíssim Sr. Dr. Jaume Piulats**

Barcelona  
2019

*L'Acadèmia no es fa solidària de  
les opinions que s'exposen en les  
publicacions, de les quals és responsable  
l'autor.*





**PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE  
LA ANTIBIOTICOTERAPIA**



**Excel·lentíssim Senyor President**  
**Excel·lentíssims i Il·lustríssims Senyores i Senyors**  
**Senyores i Senyors**  
**Amigues i Amics**  
**Companyes i Companys**

## **Introducció**

Si bien se tenía la falsa creencia de que los neonatos están libres de bacterias y que poco a poco se van colonizando, en la actualidad se sabe que, ya en el desarrollo fetal en el útero materno, el feto se coloniza por diversas bacterias. De esta manera, después del nacimiento existe un incremento en la colonización del neonato que, poco a poco, conforma su microbioma. El presente texto no va dirigido a describir la importancia del microbioma ni los factores que pueden modificarlo, sin embargo, en la actualidad, se considera que este microbioma será crítico para que un individuo sea más o menos susceptible de adquirir no sólo infecciones sino otro tipo de patologías. Un tema apasionante y candente que están investigando múltiples equipos de científicos en todo el mundo, incluyendo nuestro país. Hay que destacar que los antimicrobianos están íntimamente relacionados con el microbioma pudiéndolo modificar y, por lo tanto, modificar su capacidad defensiva ante múltiples patologías infecciosas y no infecciosas.

## **Problemática actual**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estratificado 12 familias de bacterias a las que se les atribuye una elevada capacidad

de peligrosidad para los individuos que las adquieren como agente infeccioso (tabla 1). Concretamente, se han clasificado en tres grupos atendiendo a la prioridad de la preocupación por su extensión, considerándolas como “críticas”, “altamente preocupantes” y de “preocupación media” (1). Las consideradas como “críticas” son las que están aumentando su perfil de resistencia y, algunas de ellas, son cada vez comunes tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario. Sirva como ejemplo la extensión en la presencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (blees).

## **Breve historia**

En el año 1929, apareció la primera publicación de Alexander Fleming sobre la actividad de la penicilina (2). Un antes y un después ante el descubrimiento de unas sustancias que evitarían y, probablemente, erradicarían la mayoría de los microorganismos causales de las infecciones. Nada más lejos de la realidad. Poco tiempo después de aparecer la penicilina ya se aislaron cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a este antibiótico.

En 1999 Amstrong y colaboradores publicaron un estudio en el que parecía poder atribuirse a la aparición de los antibióticos una disminución de la mortalidad por causa infecciosa (3). A pesar de que el gráfico que se presenta en la tabla 2 ha sido cuestionado como causa directa del efecto mencionado, parece haber una relación directa entre la aparición de los antimicrobianos y su impacto en la mortalidad cruda en pacientes afectados por infecciones. Sin embargo, en 2011, una publicación mostraba la disminución en la mortalidad como resultado de diversas infecciones en la era postantibiótica en comparación con la preantibiótica (tabla 3).

Recientemente se ha publicado un informe por parte de la OMS en el que se prevé que en el año 2050 las muertes por causa infecciosa superen a las producidas por cáncer (4). Este hecho se ha relacionado con el incremento de las resistencias bacterianas a los antibióticos.

Esta situación ha dado lugar a la aparición de múltiples publicaciones en las que se destaca la necesidad urgente de desarrollar nuevos



antimicrobianos que impidan que estas predicciones se hagan realidad (5). Se han llegado a establecer dos períodos que marcan la era preantibiótica previa a 1940, época oscura, en la que el mayor impacto sobre las infecciones viene determinado por el beneficio de la introducción del lavado de manos por Semmelweis y una época de cierto desentendimiento por parte de la Industria Farmacéutica en la inversión de nuevos antimicrobianos que se situaría a principios del siglo XXI. Los mejores años en el desarrollo de nuevas moléculas son coincidentes con la aparición de cepas resistentes. En general, la aparición de nuevos antibióticos va seguida de un período corto de tiempo por la selección de cepas de bacterias resistentes a estos antibióticos. Probablemente, vancomicina, un glucopéptido que se introdujo en 1972, es uno de los que ha mostrado una menor capacidad de selección de cepas de bacterias resistentes. Durante el periodo LEAN o de gran desarrollo de nuevas moléculas se observó un incremento paralelo en la aparición de nuevas betalactamasas, enzimas que hidrolizan los antibióticos betalactámicos.

Una de las razones que han podido ocasionar un mayor impacto en el desarrollo de resistencias se ha relacionado con las grandes diferencias en el uso de antibióticos para las mismas indicaciones cuando se comparan hospitales ubicados en zonas próximas y con índices de complejidad similares (6).

Por otra parte, en la figura 1 puede observarse la disminución del interés por la inversión en nuevos antimicrobianos a través del tiempo, uno de los grandes problemas frente a los que se encuentran los facultativos cuando deben tratar infecciones por bacterias multirresistentes.

### ***¿Qué se ha hecho mal en relación a los antibióticos?***

En 2011, Thomas F O'Brien publicaba una excelente editorial en *New England Journal of Medicine* en la que se planteaba qué quedaba del milagro de los antibióticos (7). Este autor se planteaba las razones del porqué después de tres mil millones de años de evolución bacteriana tan sólo se habían necesitado 70 años de uso de antibióticos para seleccionar, movilizar y extender múltiples genes de resistencia entre

las bacterias causantes de infecciones.

### ***¿Cuáles son las fuentes principales de contaminación con antimicrobianos?***

En un principio se podría pensar que la causa principal de resistencias bacterianas en humanos procede del tratamiento de pacientes ingresados en los hospitales, residentes en centros de salud o sometidos a algún tipo de cuidados sanitarios o, sencillamente, por el contacto rutinario por automedicación o por prescripción médica tras el diagnóstico correcto o no de un proceso infeccioso.

Sin embargo, son múltiples las fuentes de exposición de antibióticos, más allá de las mencionadas anteriormente (8).

El medio acuoso, incluyendo lagos, ríos, mares, puede ser una vía de contaminación por acuicultura, práctica de la natación o sencillamente ingestión de agua de bebida.

Las industrias químicas de producción de antimicrobianos pueden actuar como vehículo de contaminación de estas sustancias a través de aguas de desecho que a su vez puede contaminar plantas y alcanzar el suelo y la vida salvaje.

Una de las fuentes principales de contacto humano con los antibióticos proviene de la alimentación de animales, principalmente de granjas. En la actualidad se sabe que los propios animales de compañía pueden ser vectores de bacterias resistentes que alcanzarán a los humanos por contacto directo (9).

## **Científicos visionarios**

Charles Darwin en “On the origin of species by natural selection” ya introdujo la posibilidad de supervivencia de los microorganismos más resistentes.

Paul Ehrlich vaticinó la selección de tripanosomas resistentes a los arsenicales y Alexander Fleming avisó sobre el desarrollo de resistencias derivadas de la venta OTC de antibióticos.

## **Farmacias comunitarias como proveedoras de antibióticos sin receta**

Diversos estudios han relacionado la dispensación de antibióticos sin receta médica en las farmacias comunitarias como una causa más que contribuye al mal uso de los antibióticos.

Un estudio de C Llor y colaboradores efectuado en Cataluña estimó que un 79,7% de las farmacias estudiadas actuaban como dispensadoras de antibióticos sin receta cuando unos actores simulaban estar afectados de una infección del tracto urinario (10).

Mucho más preocupantes son los resultados obtenidos en un estudio reciente sobre la obtención “online” de antibióticos en el Reino Unido (11). Después de introducir una serie de criterios de selección para efectuar el cribaje de las webs detectadas inicialmente, se seleccionó un total de 20 farmacias con una ubicación dudosa en la mayoría de los casos y muy lejana en otros, concretamente en Chipre y la India. La mayoría de las farmacias “online” facilitaron los antibióticos sin necesidad de envío de receta y, asimismo, se observó un elevado porcentaje que no efectuó preguntas sobre comorbilidad de los supuestos pacientes, presencia de alergias, embarazo, etc.

## **La importancia de la verificación de la alergia a betalactámicos**

En la práctica clínica rutinaria cada vez es más frecuente la manifestación, por parte de los pacientes, de alergias a distintas familias de antibióticos. Esta situación limita las escasas alternativas disponibles para el tratamiento de múltiples infecciones y es una situación especialmente grave en presencia de infecciones que revisten complejidad.

Un estudio evaluó la frecuencia de alergia a betalactámicos en población pediátrica que había sido etiquetada con esta limitación terapéutica (12). Tras la aplicación de pruebas cutáneas y de un minucioso estudio inmunológico, los resultados mostraron que un 96% de los pacientes con historia previa de alergia a betalactámicos podían ser tratados sin problemas con estos antibióticos. Este aspecto tiene especial relevancia y ha quedado refrendado por otra experiencia en la que mediante una auditoría de la condición del paciente y el correspondiente “feedback”, sin necesidad de la aplicación de pruebas cutáneas, múltiples pacientes pudieron ser expuestos a estos antibióticos en profilaxis quirúrgica sin que esta práctica se relacionara con efectos adversos (13). La importancia de esta “recuperación de pacientes” para ser expuestos a profilaxis o tratamiento con betalactámicos ha adquirido una especial importancia en la actualidad ya que se ha demostrado que, cuando los pacientes reciben otras alternativas, el resultado terapéutico es significativamente inferior.

## **El conocimiento de los médicos sobre antibioterapia**

Diversos estudios en ciencias de la salud incluyen en su temario, en una o varias asignaturas, el análisis del comportamiento de los antimicrobianos y su uso terapéutico. Lógicamente, este aspecto se incluye en los estudios de Medicina. Sin embargo, la formación postgraduada de los médicos no siempre incluye la actualización de este tema, situación que lleva consigo el riesgo de pérdida de los conocimientos necesarios para ser aplicados en la práctica médica.

Se han publicado varios estudios con el objetivo de analizar el conocimiento de los médicos sobre antibioticoterapia. Destaca uno de ellos, efectuado en España, en el que se efectuaron diversas encuestas sobre aspectos relacionados con esta área de la farmacología y algunos aspectos microbiológicos (14). Se efectuaron encuestas a residentes de 5 hospitales españoles hasta un total de 844. De ellas, 279 (33,05%) fueron respondidas. Como resultados más relevantes destaca la pregunta sobre el conocimiento acerca de la prevalencia de resistencia de *Escherichia coli* en ese momento, estimada en un rango del 30-35%. Un 42,38% de los respondedores acertó el resultado mientras que no hubo respuesta en el 25,3% de los encuestados. Se efectuó una pre-

gunta similar sobre la prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, estimada en un rango del 10-40%. En este caso, tan sólo un 20,2% de los participantes respondió correctamente, mientras que el 49,8% no respondió. Finalmente, se planteó una pregunta sobre el uso inadecuado de los antibióticos en Europa, estimado en un rango del 21-50%. La cifra de aciertos alcanzó un 20,5%, mientras que un 63,6% de los encuestados la subestimó. Los datos de este estudio son especialmente preocupantes y extrapolables a los resultados efectuados en poblaciones similares de otros países.

## **Uso de antibióticos en veterinaria**

Se ha propuesto como una de las principales causas de mal uso de antibióticos y con una repercusión directa en humanos. A diferencia de los países nórdicos, España es uno de los que utiliza una mayor cantidad de antibióticos en animales. Normalmente se expresa en mg/kg de biomasa. El problema no radica tan sólo en la cantidad de antibióticos utilizados en veterinaria sino en las familias elegidas para su uso en esta población. Se ha observado la presencia de microorganismos multirresistentes en algunos alimentos destinados a uso humano, constituyendo un grave riesgo para la salud (15). Un estudio efectuado en granjas de pollos en Holanda mostró que la práctica totalidad de las crías de estos animales era portadora de cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (16). En una reciente revisión sobre las resistencias bacterianas en animales se observó que los cerdos procedentes de granjas españolas eran los que presentaban un mayor número de aislados de *Escherichia coli* resistentes, alcanzando tasas del 76,9% (17).

## **Genéricos de antibióticos con calidad cuestionable**

La introducción de los fármacos genéricos ha constituido un gran avance en el tratamiento de las enfermedades. Esta práctica también se ha extendido en el área de la antibioticoterapia. Sin embargo, los genéricos de antibióticos no siempre garantizan su efectividad. Un estudio sobre el comportamiento farmacocinético de diversas marcas

de genéricos de oxacilina mostró una amplia variabilidad en su capacidad para eliminar unidades formadoras de colonias de *Staphylococcus aureus* (18). Otro estudio efectuado en un modelo murino de infección respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa* tratada con diferentes genéricos de gentamicina no mostró diferencias en mortalidad, pero sí en el perfil farmacocinético de los fármacos estudiados. Destacan, asimismo, los resultados observados en un estudio farmacodinámico con diferentes genéricos de piperacilina/tazobactam (19).

Finalmente, hay que destacar que existe la falsa creencia de que los laboratorios farmacéuticos fabricantes de genéricos con efectividad cuestionable están ubicados en países periféricos, especialmente los asiáticos. Sin embargo, se ha descrito que esta situación también se produce en laboratorios ubicados en países como EE.UU, Reino Unido e, incluso, Suiza.

## **Tratamiento no antibiótico de las infecciones**

Es lógico pensar el hecho de que sustancias no consideradas como antibióticos pueden tener un efecto antiinfeccioso. De hecho, esta situación justificaría el control de determinadas patologías infecciosas previo a la era antibiótica. Diversos estudios han atribuido a las estatinas un efecto protector frente a la adquisición de neumonía. Esta creencia se elevó hasta tal punto que dio lugar al diseño específico y riguroso de estudios concretos para determinar la veracidad de esta supuesta actividad de los mencionados hipocolesterolémiantes. Un estudio que incluyó a 76.994 personas, de las que 19.078 (15,3%) presentaron un episodio de neumonía demostró que no podía atribuirse a la estatinas un efecto protector de sufrir una neumonía y que los resultados de los estudios que habían demostrado lo contrario se debían a su diseño, principalmente a la falta de randomización de los individuos incluidos en los mismos (20).

Por otra parte, se ha observado actividad *in vitro* de un inhibidor de la calcineurina, tacrolimus, frente a diversas especies de hongos (21). De la misma forma, el ácido hialurónico y el condroitín sulfato se utilizan en urología para la restauración de la capa de glucosaminoglucanos de la vejiga que origina un efecto preventivo de infecciones urinarias recurrentes (22). Más sorprendente es la atribución de efec-

tos antimicrobianos por parte de los fármacos antipiréticos (23).

Son múltiples las fuentes alimenticias que aportan sustancias con capacidad de inhibir el crecimiento de *Helicobacter pylori*, destacando el té verde, los arándanos, el aceite de oliva virgen, entre otros (24). La ingestión de arándanos se ha mostrado como un método preventivo en la recurrencia de infecciones urinarias a la que se ha atribuido una evidencia limitada (25).

Desde hace varios años se están investigando “virus activos frente a bacterias” más conocidos como bacteriófagos que podrían tener un rol muy importante en el futuro para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos multirresistentes (26). Se acoplan a receptores específicos de la superficie de la bacteria y actúan mediante endolisinas capaces de romper las moléculas del péptidoglicano de las bacterias.

Otra estrategia que se ha introducido en modelos experimentales es la administración de especies de bacterias no patógenas pero muy similares a las causantes de patologías graves. Este es el caso de la administración de *Clostridium scindens* para producir un desplazamiento del locus de acción de *Clostridioides difficile*, agente causal de la diarrea por este microorganismo, cada vez más frecuente y que causa un elevado impacto en la pérdida de calidad de vida de los pacientes que sufren esta infección, pudiendo originar graves daños en el tracto intestinal e, incluso, la muerte (27).

El uso de oxígeno hiperbárico se ha mostrado con una alternativa efectiva en el tratamiento de infecciones de heridas necrotizantes (28). Más sorprendente es la aplicación de gusanos para la cura de infecciones de herida (29). Estos gusanos crecen en condiciones estériles y se incorporan a un apósito de hidrocoloide que se aplica en la herida. Se ha observado que secreciones larvarias suprimen el crecimiento de *Staphylococcus aureus* en modelos *in vitro*. En estudios *in vivo*, 51 (83,2%) heridas curaron, tras la aplicación de estos hidrocoloides con gusanos, mostrando una disminución del recuento bacteriano.

No hay que olvidar que un remedio antiguo como la aplicación de miel en determinadas heridas infectadas se ha relacionado con su re-

solución (30).

Más reciente es la utilización del trasplante fecal como método de resolución de la infección por *Clostridium difficile*, patología que se ha mencionado previamente en este apartado (31).

## **Contexto actual del problema**

El momento actual podría considerarse de crisis económica y financiera o en periodo de recuperación lenta de esta situación, un periodo de elevada competencia, de rápido desarrollo tecnológico y de globalización. La OMS ha propuesto un plan global de acción frente a la resistencia bacteriana cuyos objetivos principales son:

- Mejorar el conocimiento sobre la resistencia antimicrobiana a través de una comunicación efectiva, educación y formación.
- Fortalecer el conocimiento y la base de la evidencia mediante la vigilancia de las infecciones y los patógenos implicados, y la investigación en este campo.
- Reducir la incidencia de infección mediante la mejora de la sanidad, higiene y la introducción de medidas de prevención de la infección.
- Optimizar el uso de antimicrobianos en la salud humana y animal.
- Introducir un desarrollo económico sostenible adaptado a la disponibilidad real de las inversiones que tengan en cuenta las necesidades de los países, un aumento de la inversión en nuevos fármacos, herramientas diagnósticas, vacunas y otras intervenciones sanitarias.

En conclusión, el descubrimiento de los antimicrobianos ha supuesto un gran avance en Medicina. Lamentablemente, el uso inadecuado o excesivo de estos fármacos ha supuesto un retroceso en el manejo de las infecciones, situación muy preocupante debido, principalmente, a la desaceleración de la investigación y desarrollo de estos fármacos.



## Bibliografia

1. World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>. Accessed August 2018.
2. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *H influenzae*. *British Journal of Experimental Pathology* 1929;10:226-36.
3. Armstrong GL, et al. Trends in infectious diseases mortality in United States. *JAMA* 1999;28:61-6.
4. World Health Organization. 50 Facts: Global health situation and trends 1955-2025. [http://www.who.int/whr/1998/media\\_centre/50facts/en/](http://www.who.int/whr/1998/media_centre/50facts/en/). Accessed August 2018.
5. Wise R, et al. The urgent need for new antibacterial agents. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1939-40.
6. Zanichelli V, et al. Variation in antibiotic use among and within different settings: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2018;suppl 6:S17-S29.
7. O'Brien TF. What has kept the antibiotic miracle alive?. *N Engl J Med* 2011;365:10.
8. Larsson DGJ. Antibiotics in the environment. *Ups J Med Sci* 2014;119:108-112.
9. Pomba C, et al. Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:957-68.
10. Lloc C, et al. The sale of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia, Spain. *Clin Infect Dis* 2009;48:1345-9.
11. Boyd SE, et al. Obtaining antibiotics online from within the UK:

- a cross-sectional study. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1521-8.
12. Abrams EM, et al. Prevalence of beta-lactam allergy a retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:59.
  13. Vaisman A, et al. Using in-deph history screening as an additional method to help de-label inappropriate beta-lactam allergies. *Clin Infect Dis* 2018; advanced Access.
  14. Navarro-San Francisco C, et al. Knowledge and perceptions of junior and senior Spanish resident doctors about antibiotic use and resistance: results of a multicentre survey. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2013;31:199-204.
  15. Collignon P. Superbugs in food: a severe public health concern. *Lancet Infect Dis* 2013;13:641-3.
  16. Dierikx C, et al. Extended-spectrum-b-lactamases and AmpC- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in duch broilers and broiler farmers. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:60-7.
  17. Liu Y, et al. Monitoring colistin resistance in food animals: an urgent threat. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2018;16:443-6.
  18. Gauzit R, et al. Generic antibiotic drugs: is effectiveness guaranteed?. *Medicine et Malalties Infectieuses* 2012;42:141-8.
  19. Rodríguez CA, et al. In vivo pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam: implications for antimicrobial efficacy and resistance suppression with innovator and generic products. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:189-97.
  20. Polgreen LA, et a. Increased statin prescribing does not lower pneumonia risk. *Clin Infect Dis* 2015;60:1760-6.
  21. Lamoth F, et al. Antifungal activity of compounds targeting the Hsp90-calcineurin pathway against various mould species. *J*

Antimicrob Chemother 2015;70:1408-11.

22. Cicione A, et al. Intravesical treatment with highly-concentrated hyaluronic acid and chondroitin sulphate in patients with recurrent urinary tract infections: Results from a multicentre survey. *Can Urol Assoc* 2014;8:E721-7.
23. Zimmermman P, et al. Antimicrobial effects of antipyretics. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e02268-16.
24. Takeuchi H, et al. Natural products and food components with anti-*Helicobacter pylori* activities. *World J Gastroenterol* 2014;20:8971-8.
25. Jepson RG, et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001321.
26. Schmelcher M, et al. Evolutionarily distinct bacteriophage endolysins featuring conserved peptidoglycan cleavage sites protect mice from MRSA infection. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1453-65.
27. Riupnik M, et al. Toward a true bacteriotherapy for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2015;372:1566-8.
28. Hakkarainen TW, et al. Necrotizing soft tissue infections: review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes. *Curr Probl Surg* 2014;51:344-62.
29. Turkmen A, et al. Therapeutic applications of the larvae for wound debridement. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:184-8.
30. Israili ZH. Antimicrobial properties of honey. *Am J Ther* 2014;21:304-23.
31. Dinh A, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is a New Effective Weapon to Fight Multidrug-Resistant Bacteria, but Harmonization and More Data Are Needed. *Clin Infect Dis* 2017;65:1425-6.

Tabla 1. Clasificación de las bacterias según grado de peligrosidad

**Priority 1: CRITICAL**

1. *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
2. *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
3. *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

**Priority 2: HIGH**

1. *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
2. *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
3. *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
4. *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
5. *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
6. *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

**Priority 3: MEDIUM**

1. *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
2. *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
3. *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant

Tabla 2. Mortalidad cruda por causas infecciosas y no infecciosas

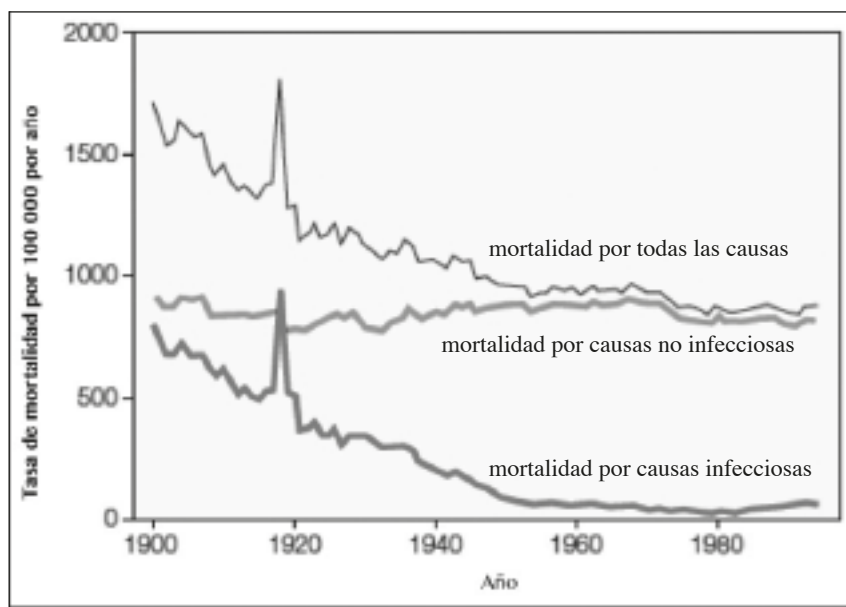


Tabla 3. Mortalidad por causa infecciosa en la era postantibiótica frente a la preantibiótica.

Infección	Mortalidad Pre-atb (%)	Mortalidad (%)	Reducción mortalidad (%)
CAP	23	7	16
HAP	60	30	30
Endocarditis	100	25	75
Meningitis	80	< 20	60
SSTI	11	< 5	10

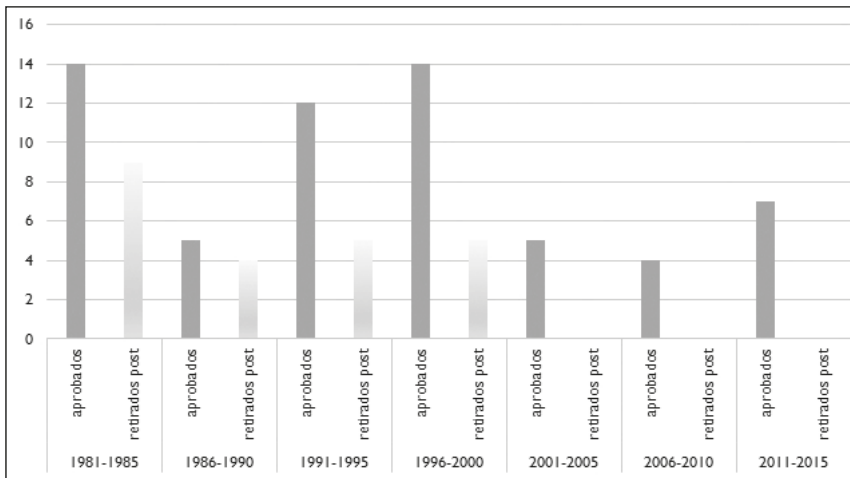


Figura 1. Aprobaciones de antibióticos por la FDA en el periodo 1981-2015.

Las barras con gradiente representan las moléculas que cayeron en desuso tras su aprobación en ese período.

## **Agradecimientos**

Al Dr Ludvic Drobnic y a todo su equipo, Dr Gimeno, Dr Saballs, Dr López-Colomé, por su paciencia y dedicación para enseñarme el mundo apasionante de las Enfermedades Infecciosas.

Al Dr Francisco Alvarez-Lerma, por su apoyo constante, por sus enseñanzas y por su amistad. Gracias Paco.

A la que ha sido mi jefa durante más de 20 años, Dra Esther Salas. Me ha ayudado a soportar las tensiones que lleva una vida profesional agitada y, sobretodo, a no perder de vista la importancia de las cosas sencillas por encima del valor, muchas veces intrascendente, que se le otorga a los éxitos profesionales.

A mis padres por habernos enseñado a trabajar duro y a no considerarnos nunca mejores al resto.

A mi mujer, Esther Vilanova. Me pregunto qué habría sido de mí sin una compañera como ella. Está a mi lado por mi comportamiento como persona, el resto no importa. Puedo estar tranquilo, si me hundo profesionalmente siempre estará a mi lado para apoyarme.

A mis hermanos. Como todos, con sus cualidades y sus defectos pero al final hay algo que nos une que es muy difícil de romper.

A la memoria del Dr Alfonso del Villar, fiel amigo que jamás me falló.





## **DISCURS DE CONTESTACIÓ**

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

**Excel·lentíssim Sr. Dr. Jaume Piulats**



**Excel·lentíssim Senyor President**  
**Excel·lentíssimes Senyores i Senyors Acadèmics**  
**Digníssimes Autoritats**  
**Senyores i Senyors**

Voldria iniciar el Discurs de Contestació amb unes paraules adreçades a la Junta Directiva de la nostra Acadèmia, per agrair-li molt sincerament el privilegi de haver-me designat per pronunciar aquestes paraules de resposta al discurs d'ingrés, del Sr. Santiago Grau, com Acadèmic Numerari de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Es un privilegi i un plaer, perquè he tingut l'oportunitat de col·laborar activament amb el Dr. Grau, en el sí de l'Acadèmia, a través de l'activitat de la Comissió Científica i això m'ha donat la possibilitat de conèixer la qualitat i profunditat dels estudis del Dr. Grau.

El Dr. Santiago Grau va néixer a Barcelona el 1959, es va llicenciar a la Facultat de Farmàcia de Barcelona i va obtenir el títol de Doctor en Farmàcia el 1995 amb un estudi dirigit per el Professor Jose Alfonso del Villar, cap del Servei de Farmàcia del Hospital del Mar de Barcelona. La seva vida professional ha estat sempre lligada a aquest servei hospitalari, així per preparar aquest discurs amb més detall, vaig demanar al Dr. Grau, un Currículum actualitzat, i si, va respondre enviant-me un CV de 150 pàgines amb els llistats d'activitats que resumeixen la labor docent, la direcció de Tesis Doctorals, la participació activa a congressos amb comunicacions, projectes de recerca, premis obtinguts i el més important la relació de treballs publicats, concretament 205 en revistes nacionals i 144 en revistes internacionals. Crec que la Presidència d'aquest acte i el públic m'agrairan que no entri en detall en el contingut d'aquest excel·lent Currículum, que defineix la experiència d'uns vint-i-cinc anys dedicats a la teràpia

antimicrobiana. Actualment, el Dr. Grau ocupa el càrrec de Cap del Servei de Farmàcia del Hospital del Mar de Barcelona.

Com acadèmic corresponent, el Dr. Grau es va incorporar a la Comissió Científica de l'Acadèmia. Aquesta comissió te per finalitat col·laborar en el paper assessor de la entitat, mitjançant estudis específics sobre temes farmacològics o sanitaris, que requereixin un posicionament de l'Acadèmia. L'assessorament que s'envia a autoritats estatals i autonòmiques, així com a institucions universitàries y de Salut pública, es recull en informes sota el títol genèric de: *Les Recomanacions de l'Acadèmia*.

Un d'aquests treballs va ser un estudi, coordinat per el Dr. Grau, publicat a finals del 2016 i presentat als inicis del 2017 amb el títol: *“Els antibiòtics o l'exemple de com no s'han de fer servir els fàrmacs.”*

El comitè d'experts que van redactar el informe va ser un equip format per els Drs. I Dras. Núria Aloy, Francisco Álvarez Lerma, Ignacio Badiola, José Miguel Cisneros, Olivia Ferrández, Juan José González, Judith González, Santiago Grau, Nieves Larrosa, Sònia Luque, Antoni Martínez-Roig, Ana Pérez de Rozas i Esther Salas. Faig èmfasi en aquest estudi perquè molt probablement va ser la base sobre la que es fonamenta el Discurs d'avui del Dr. Grau.

Podríem dir que els dos treballs, el de les Recomanacions i el Discurs actual persegueixen cridar l'atenció sobre un problema sanitari complexa i en el que els professionals hem de intentar cercar solucions.

Recentment, una de les nostres acadèmiques, la Dra. Regina Revilla ens informava que uns 25000 pacients poden morir anualment a la Unió Europea per infeccions provocades per bacteries multi resistents, i que la OMS xifra els decessos a tot el món en 700.000-800.000. El Dr. Grau ens deia que es preveu que l'any 2050 les morts per malaltia infecciosa superin a les produïdes per càncer, fet que es relaciona directament amb l'increment de les resistències bacterianes als antibiòtics.

Per la seva part, la Comissió Europea va publicar en el seu Euro baròmetre Especial 445 sobre Resistència Antimicrobiana, que s'ha ob-

servat una disminució del 6% en el consum d'antibiòtics, però alguns països, com Espanya, encara presenten un increment. Es a dir, ens enfrontem a un problema sanitari que pot esdevenir clínicament incontrolable i fer-nos tornar a l'era pre-antibiòtica tant en medicina humana com veterinària.

El Dr. Grau ens ha fet en el seu Discurs un anàlisi dels principals motius que influeixen en aquesta situació dels que destacaríem:

- La falta de interès en la recerca de nous antibiòtics.
- La contaminació amb antibacterians del mitja aquós.
- La utilització dels antibiòtics en el món veterinari.
- Mancances en la formació dels professionals sanitaris sobre l'ús dels antibiòtics.
- La dispensació sense recepta en farmàcies comunitàries.

Voldria, per motius professionals, aprofundir en aquest últim punt: el paper del farmacèutic comunitari en el problema que avui analitzem.

Recentment, el passat 12 de maig, va tenir lloc una “Jornada Formativa sobre Resistencia de Antibióticos” organitzat per el “Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos” (PRAN) i el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. D'aquesta reunió va sortir el compromís del món farmacèutic en la lluita contra la resistència als antibiòtics, compromís que s'ha manifestat amb un conveni de col·laboració entre el Consejo General de Colegios Farmacéuticos i la Agencia Española del Medicamento. Conseqüència d'aquest conveni ha estat la participació en la celebració de “Dias Europeos para el Uso Prudente de los Antibióticos”, la elaboració d'un protocol en la “Dispensación de Antibióticos en la Farmacia Comunitaria”, així com la creació d'un espai en Portalfarma.com amb informació sobre resistència als antibiòtics dirigida al ciutadà. També s'ha previst la realització d'una campanya informativa des de la farmàcia sota el lema “Los antibióticos, siempre en tu farmàcia y con receta”. A Catalunya, el Servei Català de la Salut ja ha fet una campanya multidisciplinària amb la col·laboració de metges, odontòlegs, podòlegs i farmacèutics.

Aquets exemples ens diuen que existeix una conscienciació professional del problema, un problema que a Espanya representa uns 4000

morts anuals degudes a bacteries multi resistents i on el 26.4% dels pacients creuen que només han de continuar el tractament mentre presenti símptomes. Un posicionament que es la principal causa d'abandonament del tractament.

Confiam que aquestes iniciatives parcials tinguin èxit, però tal com ens ha senyalat el Dr. Grau el problema te moltes causes, i consegüentment s'hauran d'abordar en diversos fronts, per això voldria recordar que el treball de Recomanacions, comentat anteriorment, i dirigit per el Dr. Grau, arribava a 18 conclusions de les que voldria destacar:

1. La necessitat d'organitzar un Pla Nacional per contenir les resistències als antibiòtics.
2. Promoure la investigació bàsica i aplicada per desenvolupar nous antibiòtics.
3. Aplicar mesures educatives sobre l'impacte de l'ús dels antibiòtics.
4. Formació continuada en antibioticoteràpia adreçada als professionals de la salut.
5. Regulació en l'ús dels antibiòtics en veterinària.

En resum, els treballs dels Dr. Grau han definit les bases del problema i han ensenyat la direcció per revertir-lo.

Per tot això, aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, amb l'ingrés del Dr. Santiago Grau com Acadèmic Numerari rendeix un reconeixement a un farmacèutic que estima la seva professió i a la que ha dedicat moltes hores de treball per millorar els protocols terapèutics, en especial en el terreny de la antibioticoteràpia.

Estic convençut que el nou numerari aportarà a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya els seus coneixements i la seva professionalitat a fi de col·laborar en els objectius científics i de assessorament de la nostra institució.

Per acabar, d'acord amb el que estableixen els estatuts d'aquesta Reial Acadèmia, prego a l'Excel·lentíssim Senyor President que lliuri al Dr. Santiago Grau Cerrato el diploma i la medalla que l'acrediten com Acadèmic de Número d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Moltes gràcies.

