

REIAL ACADÈMIA
DE FARMÀCIA
DE CATALUNYA

LES RECOMANACIONS DE L'ACADEMIA



BARCELONA
2017

ELS ANTIBIÒTICS O L'EXEMPLE DE COM
NO S'HAN DE FER SERVIR ELS FÀRMACS



REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA
(RAFC)



LES RECOMANACIONS DE L'ACADÈMIA

Comissió Científica de la RAFC:

- Dra. Montserrat Baiget
- Dra. Núria Casamitjana
- Dr. Julià Garcia Rafanell
- Dr. Santiago Grau
- Dr. Francesc Jané
- Dr. Francisco Javier Luque
- Dr. Jesús Llenas
- Dr. Jaume Piulats
- Dr. Tomàs Pumarola
- Dra. Montserrat Rivero
- Dr. Joan Sabater

President de la Comissió Científica: Dr. Jaume Piulats
Contacte: secretaria@rafc.cat

Edita: Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya
Carrer de l'Hospital, 56
08001 Barcelona

Imprimeix: TIRO Y RETIRO

Dipòsit legal: B. 23714-2016

LES RECOMANACIONS DE L'ACADEMIA

ELS ANTIBIÒTICS O L'EXEMPLE DE COM NO S'HAN DE FER SERVIR ELS FÀRMACS

Autors:

- Dra. Núria Aloy¹
- Dr. Francisco Álvarez Lerma²
- Dr. Ignacio Badiola¹
- Dr. José Miguel Cisneros³
- Dra. Olivia Ferrández⁴
- Dr. Juan José González⁵
- Dra. Judith González¹
- Dr. Santiago Grau⁴
- Dra. Nieves Larrosa⁵
- Dra. Sònia Luque⁴
- Dr. Antoni Martínez-Roig⁶
- Dra. Ana Pérez de Rozas¹
- Dra. Esther Salas⁴

¹ Centre de Recerca en Sanitat Animal. Campus Bellaterra. Barcelona

² Servei de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona

³ Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

⁴ Servei de Farmàcia. Hospital del Mar. Barcelona

⁵ Servei de Microbiologia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

⁶ Assessor Infectología. Servei de Pediatria. Hospital del Mar i Fundació Hospital de Nens. Barcelona

Índex

Presentació	5
Recomanacions de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.....	8
Monografies	11
1 . Per què ens estem quedant sense antibiòtics?	
Francisco Álvarez Lerma. Servei de Medicina Intensiva. Santiago Grau. Servei de Farmàcia. Hospital del Mar. Barcelona.....	12
2. Principals problemes actuals de resistències als antibiòtics.	
Nieves Larrosa i Juan José González. Servei de Microbiologia. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.....	22
3. Coneixement dels facultatius i de la població sobre els antibiòtics.	
Santiago Grau, Olivia Ferrández i Esther Salas. Servei de Farmàcia. Hospital del Mar. Barcelona.....	43
4. Ús d'antibiòtics en pediatria. Generalitats i antibioteràpia en el període neonatal i en els nens obesos.	
Antoni Martínez-Roig, assessor en infectologia. Servei de pediatria. Hospital del Mar i Fundació Hospital de Nens. Barcelona.....	53
5. Tractament antibiòtic segons síndromes clíniques en la infància a partir de tres mesos. Antoni Martínez-Roig. Servei de Pediatria. Assessor Infectologia Servei de Pediatria Hospital del Mar i Fundació Hospital de Nens. Barcelona	
67	
6. L'ús d'antibiòtics en animals i el seu impacte en les resistències bacterianes. Ignacio Badiola, Ana Pérez de Rozas, Núria Aloy, Judith González Centre de Recerca en Sanitat Animal. Campus Bellaterra. Barcelona.	
89	
7. Impacte de l'ús d'antibiòtics en l'ecosistema aquàtic.	
Sònia Luque. Servei de Farmàcia. Hospital del Mar. Barcelona	111
8. Els programes d'optimització de teràpia amb antimicrobians: entre la utopia i la realitat.	
José Miguel Cisneros. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.....	132

Presentació

Els objectius fonamentals de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya (RAFC) són la divulgació del coneixement científic i l'assessorament a autoritats i professionals sobre els aspectes farmacològics i sanitaris que li són propis. Per assolir el primer objectiu, les set seccions de l'Acadèmia organitzen activitats científiques que configuren un ampli programa anual de conferències i taules rodones sobre temes d'actualitat. Per altra banda, el paper assessor de l'entitat es canalitza a través del treball de la Comissió Científica, que decideix quins són els temes sobre els quals cal un posicionament de la RAFC per tal que autoritats, professionals i particulars tinguin a mà una opinió professional i independent sobre qüestions que considera prioritàries en l'àmbit farmacèutic de la salut pública. L'assessorament de la RAFC es publica regularment mitjançant informes sota el títol genèric de “Recomanacions de l'Acadèmia”.

Enguany, la Comissió Científica ha decidit estudiar un dels problemes sanitaris més complexos que ha d'abordar la ciència i la societat en general: la recerca de solucions a les resistències bacterianes. Recentment, des de la tribuna de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, la Dra. Regina Revilla ens informava que uns 25.000 pacients poden morir anualment a la Unió Europea per infeccions provocades per bactèries multiresistents, i que la OMS xifra els decessos a tot el món en 700.000-800.000.

La Comissió Europea ha publicat l'Eurobaròmetre Especial 445 sobre Resistència Antimicrobiana corresponent al 2016. L'informe mostra una disminució del 6% del consum d'antibiòtics en els últims anys, però al-

guns països, com Espanya, encara presenten un increment. Un 34% dels ciutadans europeus enquestats afirmen que han pres antibòtics en els últims dotze mesos. A Espanya, aquest percentatge és del 47%, un dels valors més alts, al costat de Malta, amb un 48%, en contrast amb els de Suècia, amb un 18%, o dels Països Baixos, amb un 20%.

Segons l'Agència Espagnola del Medicament y Productos Sanitarios, 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.

La recerca de nous fàrmacs, com també el desenvolupament de noves vacunes, són factors essencials en la lluita contra aquest problema, però aquesta activitat científica haurà d'anar acompanyada de mesures educatives tant a professionals com a particulars per difondre les normes bàsiques de l'ús d'antimicrobians.

Confiem que aquest treball de l'Acadèmia i dels seus experts sigui útil per aconseguir aquest objectiu fonamental: la utilització correcta dels antibòtics com a mesura cabdal per superar les resistències bacterianes als tractaments.

Dr. Jaume Piulats
President de la Comissió Científica de la RAFC

DOCUMENT - A

**RECOMANACIONS DE LA REIAL
ACADEMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA**

RECOMANACIONS

1. Cada país hauria d'organitzar un Pla Nacional per contenir les resistències als antibiòtics amb la participació de totes les parts interessades, incloent-hi els professionals sanitaris, veterinaris i experts en agronomia i del tractament de les aigües, com també representants de la indústria farmacèutica.
2. Cal garantir l'accés continu a antibiòtics de qualitat en els països d'ingressos mitjans i baixos.
3. Cal introduir mesures per contenir la transmissió bacteriana i posar en pràctica estratègies de prevenció de la infecció.
4. Hi ha una necessitat imperiosa de promoure la investigació bàsica i aplicada per desenvolupar nous antibiòtics.
5. S'han d'establir mesures educatives sobre l'impacte de l'ús dels antibiòtics en tots els àmbits de la societat, incidint en el coneixement d'aquesta matèria des de l'educació primària a l'escola fins, posteriorment, a les universitats.
6. La formació en antibioticoteràpia adreçada als professionals de la salut no s'ha de limitar a la docència impartida en una assignatura concreta dels estudis universitaris, sinó que ha d'esdevenir un material de formació continuada a causa de la variabilitat del comportament dels antibiòtics davant l'emergència de noves soques de bacteris amb mecanismes de resistència que anulen o limiten l'activitat d'aquests fàrmacs.
7. Cal fer campanyes continuades que recordin al personal sanitari la necessitat de rentar-se les mans amb solucions alcohòliques per evitar la transmissió de soques de microorganismes resistents d'un malalt a un altre.

8. La implantació de programes d'optimització i vigilància de l'ús d'antimicrobians, de prevenció de la infecció i de sistemes de vigilància nacionals i internacionals de resistències que permetin desplegar mesures de contenció de la disseminació de bacteris resistentes pot ser una ajuda a curt termini, però, a banda d'això, és fonamental establir un control exhaustiu de l'ús dels antimicrobians en animals i en l'agricultura.
9. En veterinària, l'administració d'antimicrobians a través del pinso, habitual en els països del sud d'Europa, s'hauria de reduir al mínim i substituir aquest sistema per l'administració dels fàrmacs per via parenteral o barrejats amb l'aigua de beure, ja que el consum d'aigua dels animals malalts es redueix molt menys que la ingestió de pinso; subministrar els antibiòtics amb el menjar en limita l'activitat en el tractament de les infeccions.
10. S'hauria minimitzar, dins del possible, l'ús de polimixines en veterinària, perquè aquests antibiòtics són les últimes alternatives del tractament d'infeccions per microorganismes multiresistents en humans.
11. S'haurien de desenvolupar més vacunes eficaces contra bacteris i paràsits que afecten els animals, i també utilitzar probiòtics i prebiòtics amb l'objectiu de reduir la necessitat d'antimicrobians en veterinària. Aquesta estratègia es podria traduir en una disminució de les resistències bacterianes.
12. Hi ha evidències de la necessitat urgent de fer un ús prudent dels antibiòtics, com també d'adoptar mesures específiques adreçades a restringir-ne l'emissió al medi aquàtic.
13. En el procés de comercialització d'un nou fàrmac, la indústria farmacèutica hauria de tenir en compte un aspecte com la capacitat de degradació ambiental del producte.

14. S'hauria de promoure una prescripció racional dels antibiòtics, aplicar mesures de control de les deixalles i finalment establir mesures estandarditzades de control de les aigües urbanes.
15. S'han d'introduir mesures que millorin la prescripció d'antibiòtics en pediatria, principalment en infeccions respiratòries que són d'etologia viral i que, per tant, no necessiten aquests fàrmacs.
16. Les infeccions víriques evolucionen a la curació per la resposta immune del mateix individu. Els antibiòtics no calen, ja que els virus no hi responen. S'ha de fer comprendre a les famílies que la febre que acompanya aquestes infeccions no se soluciona mitjançant antibiòtics. De vegades, les infeccions de les vies respiratòries produïdes per virus poden arribar a durar deu dies.
17. Una proporció important de les infeccions de l'oïda necessita tractament antibiòtic. El refredat comú, no. La presència de mucositat verdosa i/o espessa és freqüent en els nens i no sempre és sinònim de sinusitis que s'hagi de tractar amb antibioteràpia. La bronquiolitis, la més habitual de les infeccions de les vies respiratòries baixes en menors de vint-i-quatre mesos, no necessita antibiòtics.
18. La utilització desmesurada i inadequada d'amoxicil·lina/àcid clavulànic per tractar infeccions pneumocòcciques pot induir a errors en la dosificació d'aquest antibiòtic quan es prescriu per infeccions causades per altres microorganismes. Per aquesta raó, cal explicar correctament aquests aspectes als pares dels nens que reben aquest fàrmac per evitar l'aparició d'efectes adversos innecessaris.

DOCUMENT - B

MONOGRAFIES

1. PER QUÈ ENS ESTEM QUEDANT SENSE ANTIBIÒTICS?

Francisco Álvarez Lerma^(1, 3, 4) i Santiago Grau Cerrato^(2, 3, 4)

⁽¹⁾ Servei de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona.

⁽²⁾ Servei de Farmàcia. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona.

⁽³⁾ Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

⁽⁴⁾ Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM).

Un conflicte silenciós i interminable

L'inici de l'era dels antibiòtics, substàncies naturals sintetitzades per l'home, va marcar el començament d'un conflicte silenciós en el qual durant anys s'han confrontat, en milions de petites batalles, els bacteris i les armes dissenyades per destruir-los. L'escenari en què van irrompre els antibiòtics a principis del segle XX era aterrador, ja que la mortalitat relacionada amb les infeccions era molt elevada. Les infeccions estafilocòcciques, les infeccions de les parteres i les infeccions provocades per ferides de guerra causaven estralls entre la població. Així, l'aparició dels primers antibiòtics va ser rebuda amb alegria ja que, per primera vegada, hi havia la possibilitat d'actuar contra els bacteris amb productes elaborats per l'home, capaços de provocar la mort dels agents infecciosos i la curació d'infeccions potencialment mortals. En els 70 anys que han transcorregut des de la introducció de la penicil·lina, s'ha passat de l'optimisme desbordant d'aquells que proclamaven el final de les infeccions al cert pessimisme actual, on alguns preconitzen l'aparició i disseminació de bacteris resistentes a tots els antibiòtics. A què es deu aquest canvi? Quins són els motius pels quals hem arribat a aquesta situació?

Situació actual

L'any 2009, el Centre Europeu per a la Prevenció i el Control de Malalties (ECDC) va estimar que a la Unió Europea, cada any, aproximadament 400.000 pacients pateixen una infecció causada per un dels cinc bacteris multiresistents més comuns i uns 25.000 pacients a l'any moren com a

conseqüència d'una infecció causada per bacteris resistentes a múltiples fàrmacs.⁽¹⁾ A més, aquestes infeccions generen uns costos (hospitalaris i de pèrdua de productivitat) al voltant d'1,5 bilions € / any.⁽²⁾ Als Estats Units, s'hi descriuen unes xifres similars;⁽³⁾ cada any, almenys dos milions de persones contrauen infeccions greus amb els bacteris resistentes a un o més antibòtics i com a mínim 23.000 persones moren arran d'aquestes infeccions. L'augment del comerç internacional i dels viatges afavoreix la propagació dels microorganismes multiresistentes (MMR) a través de països i continents.

En la majoria de casos, les infeccions produïdes per MMR tenen unes manifestacions clíniques similars a les produïdes per microorganismes susceptibles, però les opcions de tractament en els pacients que les pateixen són extremadament limitades. L'aparició d'infeccions provocades per MMR està associada a tractaments empírics inadequats, al retard en l'inici d'un tractament correcte i al fracàs terapèutic; la conseqüència és que la durada mitjana de l'ingrés dels pacients als hospitals s'allarga, s'incrementen els costos i augmenta la morbiditat.^(4,9) Comparant les infeccions produïdes per MMR respecte de les provocades per microorganismes no multiresistentes, el cost addicional en els pacients hospitalitzats amb infecció per MMR s'estima entre 6.000 i 30.000 \$ per pacient.⁽⁴⁾ En els pacients crítics, ingressats a les UCI, l'aparició de MMR repercutiu en l'evolució i incrementa el consum de recursos.^(10,11)

Factors que han influït en la situació actual

1. Mecanismes de resistència dels organismes vius. Els humans som éssers multicel·lulars d'una complexitat enorme, amb un entorn físic en què els bacteris conviuen en harmonia a les nostres mucoses i tub digestiu. Els bacteris, per contra, són organismes unicel·lulars que s'han adaptat al medi i s'han multiplicat en el cos humà, del que prenen els nutrients necessaris per a sobreviure. En algunes ocasions, l'equilibri existent es treu per la irrupció de nous bacteris o per l'alteració de les estructures defensives dels humans. La invasió d'estructures estèrils i la disseminació de bacteris per la sang constitueixen l'origen de les infeccions. L'aparició dels antibòtics va representar tenir disponibles unes substàncies molt tòxiques per als bacteris, capaces d'eliminar-los o d'evitar-ne la reproducció. No obstant això, els microorganismes de

seguida van demostrar la seva habilitat per enfocar-se a la nova situació i ho han fet competint amb la creativitat dels humans. Per a cada antibòtic, han desenvolupat nous mecanismes de defensa per inutilitzar-los⁽¹²⁾. Contra la penicil·lina i els seus múltiples derivats betalactàmics, han alliberat enzims que en bloquegen l'acció (betalactamases) i també s'han perfeccionat i s'han adaptat a nous productes (betalactamases d'ampli espectre, carbapenemases). Contra altres antibòtics (macròlids, aminoglicòsids...) han estat capaços de protegir les seves parets o membranes externes per evitar-ne l'entrada (bloqueig de porines), han creat bombes per expulsar-los del seu interior (bombes d'expulsió) o han realitzat ajustos bioquímics per convertir-los en inofensius. Al llarg dels setanta anys d'existència dels antibòtics, les bactèries han demonstrat seva capacitat d'evolució amb l'únic objectiu de subsistir.

2. Ús inapropiat d'antimicrobians. En tot aquest temps, els antibòtics i també altres antimicrobians com els antifúngics s'han emprat d'una manera inadequada i/o abusiva. La liberalització per al consum, amb l'única limitació del preu de venda, ha comportat que es fessin servir indiscriminadament en diversos escenaris. En humans, se n'ha permès la utilització en comunitat sense control mèdic per tractar processos no tributaris d'antibòtics, com les infeccions víriques, especialment durant les epidèmies anuals de grip. Als hospitals, se n'ha abusat en el tractament de processos no infecciosos o com a profilaxi de processos infecciosos en pacients de risc. D'altra banda, en algunes ocasions, els tractaments de processos infecciosos s'han realitzat amb dosis insuficients o durant períodes de temps massa breus per a l'eradicació dels bacteris. Tant en una situació com en l'altra, es facilita la proliferació d'aquelles bactèries més resistentes i la creació d'un nínxol ecològic dins la població bacteriana més susceptible, que tot seguit ocupen les soques més resistentes. En altres escenaris, com en agricultura o en veterinària, s'han utilitzat grans quantitats d'antimicrobians sense gaire control de l'impacte que podien tenir. Per exemple, es fan servir antifúngics per protegir els camps de cultiu de cereals dels fongs que limiten la rendibilitat de les plantes, o antibòtics, també, en granges d'animals, inclosos en els aliments manufacturats per prevenir epidèmies i evitar pèrdues econòmiques. L'impacte clínic d'aquests abusos, la majoria de la societat no el percep com un fet negatiu, sinó com un avenç que permet obtenir més beneficis a curt termini.

3. Disminució de la investigació de noves molècules. Encara que l'inici de l'era dels antimicrobians es va deure a la intuïció i la intel·ligència d'uns quants investigadors amb recursos limitats, aviat es va fer evident la necessitat de disposar de més mitjans per continuar desenvolupant-los. Des d'aleshores, la creació d'empreses i indústries farmacèutiques ha estat decisiva per al progrés de la investigació. Durant els primers vint anys es van descobrir més de dues-centes substàncies naturals amb activitat antibacteriana i, moltes d'elles, després d'un procés d'investigació que va incloure sintetitzar-les, van arribar a ser comercialitzades en farmàcies. No obstant això, des del començament de la dècada dels vuitanta, la recerca en antibòtics ha anat disminuint progressivament. Aquesta disminució en la investigació no es deu al fet que s'hagin esgotat les molècules naturals potencialment actives contra els bacteris, que es troben en terres i fangs, com les que van donar lloc als primers antibòtics; recentment, els oceanògrafs han identificat en el fang obtingut de llits marins profunds milers de substàncies bacteriòfagues capaces d'eliminar els bacteris. La limitació i el fre en la investigació d'antimicrobians és el resultat de l'exigència que les noves molècules que es derivin de la investigació generin beneficis als accionistes. I, en els darrers anys, els antibòtics i la resta d'antimicrobians cada vegada tenen més dificultats per aconseguir beneficis. Hi ha més d'una explicació que justifica el desinterès de la indústria farmacèutica per no investigar en antimicrobians.

3.1. Restriccions de les agències reguladores d'antibòtics. Els Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dels EUA i l'ECDC europeu han endurit els procediments que s'han de seguir per aprovar una nova molècula, i això obliga, en la majoria de casos, a fer assajos clínics molt cars en què les noves molècules han de demostrar que són superiors o, si més no, que no són inferiors als tractaments més potents disponibles per a cadascuna de les indicacions per a les que es pretén aconseguir l'autorització. Aquesta actitud de les agències reguladores, que s'ha de respectar, ha reduït el temps que tenen els laboratoris farmacèutics per promocionar i vendre els nous productes i recuperar la inversió que ha comportat la recerca. La caducitat de les patents significa l'entrada de fàrmacs genèrics, més barats, promocionats per empreses que no inverteixen en investigació, i la sortida de les empreses farmacèutiques que assumeixen els riscos de fer recerca. De la mateixa manera, s'ha regulat el seguiment dels nous productes per detectar efectes adversos o intolleràncies, fins i tot en les fases preclíniques (animals d'experimentació), i

s'han publicat advertències o avisos (*warning*) que tenen un gran impacte en el consum (trovafloxacino, micafungina, tigeciclina...) i fins i tot s'ha obligat a retirar o no comercialitzar alguns productes.

3.2. Tractaments de curta durada. Els antimicrobians, a diferència d'altres fàrmacs sobre els que hi ha investigació (antiinflamatoris, citostàtics, antiretrovirals...), només s'utilitzen durant la fase en què hi ha signes clínics d'infecció i, per tant, la duració de l'ús és limitada; en la majoria de casos no sobrepassa dues setmanes de tractament.

3.3. Limitacions de les institucions i societats sanitàries. Amb la intenció d'optimitzar l'ús d'antibiòtics, diverses societats científiques i institucions sanitàries han proposat una sèrie de recomanacions. Tots fan referència a disminuir la durada dels tractaments amb antibiòtics (retirada precoç) i a ajustar o rebaixar el tractament —quan es coneix l'etiologia de la infecció— a antibiòtics de menor espectre, més segurs i, en general, més barats. A la pràctica, això significa limitar l'ús dels antibiòtics més nous, generalment més potents, d'espectre més ampli i més cars.

Per tot això, la indústria farmacèutica no troba estímuls per invertir en la investigació de productes com els antibiòtics, doncs pot ser difícil recuperar la inversió.

Propostes de futur

Alguns organismes internacionals, com l'Organització Mundial de la Salut (OMS), els CDC dels Estats Units i l'ECDC han elaborat estratègies per combatre l'emergència i disseminació de la resistència antimicrobiana. El 2001, l'OMS va presentar la primera estratègia mundial per combatre aquest fenomen, coneguda com WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance.⁽¹³⁾ El 2005, els CDC van promoure una campanya per disminuir la resistència als antimicrobians basada en la prevenció de la infecció, el diagnòstic i el tractament eficaç, l'ús encertat dels antimicrobians i la prevenció de la transmissió de la infecció.⁽¹⁴⁾ A Europa, l'ECDC, des que es va crear, el 2005, té com a acció prioritària fer front a la resistència als antimicrobians. Es vehicula a través de l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). En el seu últim informe, del 2015, *Surveillance*

Report. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2014,⁽¹⁵⁾ ens mostra un increment de les resistències antimicrobianes en els bacteris gramnegatius (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*); en alguns patògens grampositius sembla que s'han estabilitzat o fins i tot han disminuït en alguns països (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), i s'observa un increment en d'altres (*Enterococcus faecium* i *Enterococcus faecalis*). Així mateix, es consolida l'augment d'enterobacteris productors de carbapenemases (CPE)⁽¹⁶⁾ tot i les mesures aplicades per controlar-los en molts països europeus.

A Espanya, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) i la Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) han publicat un document de consens denominat *Programas de optimización de uso de antimicrobianos* (PROA),⁽¹⁷⁾ amb l'objectiu de millorar l'ocupació d'antimicrobianos en hospitals espanyols. Igualment, la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) i la Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEEIUC), en col·laboració amb el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSI), han iniciat un projecte d'abast estatal denominat Resistència Zero (RZ),⁽¹⁸⁾ que pretén reduir en un 20 % els pacients en què s'identifiquen bacteris multiresistents durant la seva estada a UCI. Es basa en fer un ús racional d'antimicrobianos, detectar precoçment les bactèries multiresistents per evitar-ne la disseminació i eliminar els possibles reservoris en l'entorn ambiental de les UCI.

Recentment s'ha publicat una declaració dels membres de l'Aliança mundial contra la resistència als antibiòtics, promoguda per més de cent quaranta societats científiques i més de set-cents professionals de la salut (Declaració WAAAR).⁽¹⁹⁾ S'hi recomana canviar la manera com s'utilitzen els antibiòtics i adoptar estratègies proactives similars a les utilitzades per salvar les espècies en perill d'extinció. Els objectius globals han de ser la conservació de l'eficàcia dels antimicrobianos i l'estabilització dels ecosistemes bacterians sensibles als antibiòtics. Es proposen deu accions encaminades a aconseguir aquests objectius (Taula 1), entre els que hi ha la promoció de la investigació bàsica i aplicada i el desenvolupament de nous fàrmacs.

Taula 1. Recomanacions dels membres de l'Aliança mundial contra la resistència als antibiòtics (Aliança WAAAR)

1. Promoure la conscienciació de totes les parts interessades (incloent-hi la població en general) de l'amenaça que representa la resistència als antibiòtics.
2. Organitzar a cada país un Pla Nacional per contenir les resistències als antibiòtics amb la participació de totes les parts interessades.
3. Garantir l'accés continu a antibiòtics de qualitat en els països d'ingressos mitjans i baixos.
4. Organitzar la vigilància integral de la resistència als antibiòtics i de l'ús d'antibiòtics.
5. Utilitzar proves per al diagnòstic de les infeccions.
6. Desenvolupar polítiques d'ús d'antibiòtics per a éssers humans, animals i agricultura.
7. Invertir esforços educatius per fer el canvi.
8. Contenir la transmissió bacteriana i emprar mesures de prevenció de les infeccions.
9. Promoure la investigació bàsica i aplicada i el desenvolupament de nous antibiòtics.
10. Sol·licitar a la UNESCO la inclusió dels antibiòtics en la llista de patrimoni cultural heretable.

En aquest apartat, es fa èmfasi en l'aplicació d'incentius per estimular la investigació de nous fàrmacs i el desenvolupament de nous models de negoci per poder sostenir el cost de la innovació i mantenir, en tot moment, els interessos de salut pública. Per això, al gener d'aquest any, en una declaració al Fòrum Econòmic Mundial de Davos (Suïssa), vuitanta-tres companyies farmacèutiques van fer una crida als representants dels estats presents per coordinar esforços en la reducció de l'ús innecessari d'antibiòtics i per donar suport al desenvolupament de nous antibiòtics mitjançant la creació de nous models econòmics i la inversió en investigació.

La necessitat d'adoptar un compromís global per salvaguardar l'activitat dels antibòtics disponibles és evident, com també ho és que cal estimular la recerca de noves molècules mitjançant la creació de models d'inversió en què col·laborin institucions públiques i privades.

Bibliografia

1. European Centre for Disease Prevention and Control and the European Medicines Agency. ECDC/EMEA Joint Technical Report. *The Bacterial Challenge: Time to React.* 2009. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_toReact.pdf <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/> (fecha del último acceso 13 Marzo 2016).
2. Smith R, Coast J. *The true cost of antimicrobial resistance.* BMJ 2013; 346: f1493.
3. CDC. *Antibiotic resistance threats in the United States (2013).* <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (Fecha del último acceso 18/3/2016).
4. Cosgrove SE. "The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: Mortality, length of hospital stay, and health care costs". *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl 2):S82–S89
5. Song X, Srinivasan A, Plaut D, Perl TM. "Effect of nosocomial vancomycin-resistant enterococcal bacteremia on mortality, length of stay, and costs". *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003 Apr;24(4):251-256.
6. Wilson SJ, Knipe CJ, Zieger MJ, Gabehart KM, Goodman JE, Volk HM, Sood R. "Direct costs of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the burn unit of a public teaching hospital". *Am J Infect Control.* 2004 Oct;32(6): 342 – 344
7. Qavi A, Segal-Maurer S, Mariano N, Urban C, Rosenberg C, Burns J, Chiang T, Maurer J, Rahal JJ. "Increased mortality associated with a clonal outbreak of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*". *J Clin Microbiol.* 2005 Jun;43(6):4285-4288

- niae: a case-control study". *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Jan;26(1):63-68.
8. Cosgrove S, Sakoulas G, Perencevich E, et al: "Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis". *Clin Infect Dis* 2003; 36:53–59
 9. Wareham DW, Bean DC, Khanna P, et al: "Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp: Epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:607–612
 10. Vandijck DM, Depaemelaere M, Labeau SO, Depuydt PO, Annemans L, Buyle FM, Oeyen S, Colpaert KE, Peleman RP, Blot SI, Decruyenaere JM: "Daily cost of antimicrobial therapy in patients with Intensive Care Unit acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection". *Int J Antimicrob Agents* 2008, 31:161-165.
 11. Falagas ME, Bliziotis IA, Siemplos II. "Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies". *Crit Care*. 2006;10:R48.
 12. Calvo J, Martínez-Martínez L, "Mecanismo de acción de los antimicrobianos". *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(1):44–52
 13. WHO. *Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*. World Health Organization, 2001. Disponible a: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/en/index.html (Fecha del ultimo acceso 18/3/2016).
 14. CDC. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. *The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings*, 2006. Disponible a: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/MDRO/MDROGuideline2006.pdf> (Fecha del último acceso 18/3/2016).
 15. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicro-

- bial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011.
 17. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al.; Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria-Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Programa para optimizar el uso de antibióticos en hospitales españoles: Documento de consenso del GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. Enferm Infect Microbiol Clin. 2012 Jan;30(1):22.e1-22.e23. doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.018. Epub 2011 Dec 15.
 18. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. (SEMICYUC). Proyecto Resistencia Zero. Disponible a: <http://hws.vhebron.net/resistencia-zero/RZero.asp>
 19. Carlet J, and members of the WAAAR. World Alliance Against Antibiotic Resistance. The WAAAR declaration against antibiotic resistance. Disponible a: https://www.efort.org/wp-content/uploads/2014/06/WAAAR_declaration.pdf
 20. Kelland K, Hirschler, Evans D, Graff P. Drug firms ask governments to do more in fight against superbugs. News Daily. 2016. Disponible a: <http://www.reuters.com/article/us-health-antibiotics-superbugs-idUSKCN0UZ009>

2. PRINCIPALS PROBLEMES ACTUALS DE RESISTÈNCIES ALS ANTIBIÒTICS

Nieves Larrosa Escartín i Juan José González-López. Servei de Microbiologia. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

En les dues últimes dècades, l'aparició i disseminació de bacteris resistents a múltiples famílies d'antimicrobians ha augmentat significativament tant en l'àmbit hospitalari com en la comunitat. Aquest fet té un gran impacte, ja que obliga a tractar les infeccions causades per aquests bacteris amb antimicrobians més tòxics o menys eficaços, la qual cosa comporta a una major morbiditat i mortalitat i, en definitiva, un augment del temps d'hospitalització i dels costos derivats de la infecció.⁽¹⁻³⁾ Així, la resistència als antimicrobians ha estat considerada per part de pràcticament totes les agències internacionals de salut i per diversos governs un problema global i una de les principals amenaces per a la salut pública, i fins i tot els han donat el rang de patògens emergents.⁽⁴⁻⁸⁾ En aquest sentit, el 2009 els presidents de la Unió Europea i dels Estats Units van posar en marxa un grup de treball (Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance, TATFAR) amb l'objectiu de dissenyar estratègies per lluitar contra aquesta amenaça.⁽⁹⁾

La resistència bacteriana a un antimicrobià pot ser natural (resistència intrínseca) o adquirida. Si és adquirida, pot ser conseqüència de canvis en la diana sobre la qual actua l'antibiòtic. La resistència també es pot produir per adquisició d'un gen exogen que codifica activitats que bloquegen la penetració de l'antibiòtic, l'inactiven o l'expulsen. L'adquisició d'aquests gens de resistència es pot fer a través de diversos mecanismes, com la transformació, que permet a un bacteri incorporar ADN lliure en el medi (generalment procedent del cromosoma d'un bacteri lisat); la conjugació, mitjançant la qual es transfereixen d'una bactèria a una altra peces genètiques com ara plasmidis, transposons, seqüències d'inserció i integrongs que porten gens de resistència; o per transducció, que consisteix en la transferència de gens de resistència a través de bacteriófags.⁽¹⁰⁾

En els últims anys s'ha observat que els bacteris resistents, incloent-hi les multiresistentes (aqueles que són resistentes a dues o més famílies d'antimicrobians de primera elecció), difonen no només en el context hospitalari, sinó àmpliament per tot un país, continent o fins i tot a escala mundial.⁽¹¹⁻¹³⁾ Les causes de la gran difusió de les soques resistentes no es coneixen, però sí que se sap que algunes es podrien seleccionar en animals als quals s'administra antibiòtics per a l'engreix o el tractament. Encara que a Europa actualment és una pràctica prohibida, en nombrosos països, l'ús d'antimicrobians com a promotores del creixement, és habitual des de la dècada dels anys cinquanta del segle passat.⁽¹⁴⁾ El comerç internacional de pinsos contaminats per bacteris resistentes també pot facilitar la seva difusió en el medi agropecuari i arribar posteriorment a l'ésser humà. Així mateix, la utilització d'antibiòtics en agricultura i altres procediments industrials, a les aigües residuals o en l'ús d'adobs orgànics pot fer que els bacteris resistentes colonitzin determinats ambients naturals, com sòls o rius.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ En el món actual, totalment interconnectat, aquesta mena de bacteris s'ha detectat fins i tot en les zones més remotes. Així, per exemple, s'ha descrit la presència de bacteris resistentes a diversos antimicrobians en zones rurals de l'Amazones, on mai s'han fet servir tractaments antibiòtics.⁽¹⁸⁾

L'abús d'aquests fàrmacs en la pràctica clínica humana ha contribuït, sens dubte, a l'aparició i disseminació de la resistència. Actualment, a més dels hospitals, els centres sociosanitaris i institucions similars actuen com a reservoris de bacteris resistentes i en faciliten l'intercanvi amb la comunitat. Aquest fet està lligat a la figura del portador, que es tradueix en major facilitat d'alguns pacients per adquirir i conservar microorganismes multiresistentes per causes que no són gaire conegudes, de manera estable i durant llargs períodes de temps, a l'orofaringe, el tub digestiu o la pell.

Des que els antibiòtics es van començar a fer servir per combatre les malalties infeccioses, a partir dels anys trenta del segle passat, els principals bacteris amb més transcendència clínico-epidemiològica que han estat capaços d'adaptar-se a l'ús d'aquests fàrmacs per adquisició de diversos mecanismes de resistència han estat *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, diverses espècies del gènere *Enterobacteriaceae* (entre les quals hi ha *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Enterobacter cloacae*), *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumanii*.

A continuació, es detallen les dades més rellevants sobre la resistència adquirida per aquests bacteris.

Staphylococcus aureus

El 1942 es van descriure les primeres soques amb resistència a la penicil·lina mitjançant la producció d'una betalactamasa plasmídica,^(19, 20) que en l'actualitat ha assolit taxes d'un 90-95 % a tot el món. Al començament de la dècada dels seixanta, després de la introducció de la meticil·lina i les penicil·lines isoxazòliques (oxacil·lina, cloxacil·lina, etc.), es van començar a detectar de manera esporàdica soques resistents a aquests antibiòtics (MRSA, de l'anglès *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*). En aquest cas es devia a l'adquisició del gen *mecA*, que codifica una PBP (*Penicillin Binding Protein*) supplementària, la PBP2a, amb una afinitat baixa pels betalactàmics. Actualment, s'associa molt sovint a la resistència a les fluoroquinolones, els macròlids i els aminoglucòsids. *Staphylococcus aureus* resistent a la meticil·lina té una alta prevalença a escala mundial, encara que la seva distribució és molt heterogènia. A Espanya, en els últims anys s'han assolit taxes al voltant del 25 %, i el patró de resistència es variable en dependència del clon circulant.⁽²²⁻²⁴⁾ Inicialment les soques de MRSA es localitzaven als hospitals, però al principi de la dècada dels noranta van començar a aïllar-se també en la comunitat (CA-MRSA; *Community Associated MRSA*). A partir de l'any 2003, es va descriure una nova variant epidemiològica de MRSA en animals (LA-MRSA; *Livestock Associated MRSA*).⁽²⁵⁻²⁷⁾

El 1996, al Japó, es van aïllar soques de *S. aureus* amb un nivell baix de resistència a la vancomicina (VISA, de l'anglès *Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus*; o GISA, *Glycopeptide Intermediate Staphylococcus aureus*), amb CMI a aquest compost de 4-8 µg/ml.⁽²¹⁻²⁸⁾ La resistència s'associa a mutacions en gens involucrats en la regulació de la fisiologia cel·lular i s'ha detectat principalment després de tractaments prolongats amb dosis subòptimes de vancomicina (< 10 µg/ml).⁽²⁹⁾

L'any 2002 es van descriure en EUA les primeres soques de *S. aureus* altament resistentes a la vancomicina (> 8µg/ml) i la teicoplanina per adquisició del gen *vanA* procedent d'*Enterococcus faecalis*.⁽³⁰⁾ De mo-

ment, només s'han detectat tretze soques al món,⁽³¹⁾ vuit de les quals són als EUA, resistents a la meticil·lina.

Enterococcus

En aquest gènere, allò que més preocupa és la resistència a la vancomicina. Aquesta es deu principalment a la producció de pèptids precursors del peptidoglicà amb una afinitat baixa per aquesta substància per part de les proteïnes Van. Fins ara se n'han descrit deu tipus diferents,^(32, 33) vuit d'adquirits (VanA, VanB, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM, i VanN) i dos de naturals (intrínsecs) VanC1 i VanC2/VanC3 associats a les espècies *E. gallinarum* i *E. casseliflavus/flavescens*, respectivament. Les primeres soques d'enterococ amb resistència adquirida a la vancomicina (EVR) es van descriure a Europa l'any 1988^(34, 35) i els EUA l'any 1989.⁽³⁶⁾ Els fenotips més rellevants són *vanA* i *vanB* amb gens de localització plasmídica, la qual cosa en facilita la disseminació. La prevalença de la resistència varia enormement en funció de l'àrea geogràfica, de manera que en alguns països és endèmic i, en altres, excepcional. En el nostre medi, la resistència a glicopèptids en *E. faecium* és inferior al 5 %.^(24, 37)

Enterobacteries

Aquest grup de bacteris, amb *Escherichia coli* al capdavant, és un dels responsables més habituals d'infecció oportunitista en els humans, i el tracte digestiu és el seu principal reservori. A més, també es troben al tub digestiu de nombrosos animals, en vegetals i en superfícies inerts. La seva progressiva resistència als antimicrobians s'ha convertit en un dels problemes sanitaris més rellevants actualment.⁽³⁸⁾ En alguns llocs del món, la resistència a les cefalosporines de tercera generació és superior al 10 % en el total d'enterobacteris aïllats com a causants d'infecció nosocomial, i d'un 30 % si ens centrem en les aïllades en unitats de cures intensives.^(13, 24, 39) Aquesta resistència sol ser produïda per l'adquisició de plasmidis de resistència que contenen, a més de gens codificadors de betalactamases d'espectre estès (BLEE), gens que codifiquen la resistència a altres antimicrobians com els aminoglucòsids (*aac(6'-Ib-cr)*), les sulfonamides o les fluoroquinolones (*qnr*).⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ Com a dades més re-

cents, la xarxa europea de vigilància EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) estableix un percentatge d'infeccions invasives per *E. coli* i *K. pneumoniae* resistentes a les cefalosporines de tercera generació d'un 12 % i un 18 %, respectivament, a Espanya l'any 2014.⁽²⁴⁾

La introducció de noves classes de betalactàmics ha estat seguida invariablement per l'emergència de noves betalactamases capaces de degradar-los, un exemple paradigmàtic de l'evolució bacteriana en el context d'un ambient selectiu que canvia molt ràpidament. Això fa que actualment s'hagin descrit més de set-cents tipus de betalactamases i que es trobin en el grup d'enzims de resistència més heterogeni.⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ A l'hospital, el principal vector de transmissió són les mans del personal sanitari, i el cos del pacient colonitzat n'és el reservori fonamental. A banda d'aquesta via, alguns dels factors que han afavorit la disseminació d'aquests enzims de resistència a betalactàmics són el consum abusiu d'antimicrobians en humans i animals, la cadena alimentària, els viatges i els moviments migratoris.⁽³⁹⁾ Els plasmidis transportadors dels gens que codifiquen les betalactamases sovint també transporten gens codificadors de resistència a altres famílies d'antimicrobians, com els aminoglucòsids, el cloramfenicol, les quinolones, les sulfonamides i les tetraciclines, entre altres. La coexistència d'aquests mecanismes de resistència amb la pèrdua de porines de la membrana externa d'aquests bacteris (canals que permeten el pas de substàncies hidrofíliques) contribueix sens dubte a l'augment de la multiresistència antimicrobiana.⁽⁴⁶⁾

Les BLEE, les AmpC de codificació plasmídica i les carbapenemases són les betalactamases que presenten una transcendència clínica més important, tant pel mateix perfil hidrolític que posseeixen com per la disseminació global que han experimentat al llarg dels darrers anys.

Les BLEE, enzims de codificació plasmídica que hidrolitzen les oxi-minocefalosporines, es van descriure per primera vegada a Alemanya el 1983. Els primers tipus descrits van ser els TEM i SHV, que a la dècada dels noranta van assolir el seu nivell màxim.⁽⁴⁷⁾ Actualment, les més rellevants són els enzims de tipus CTX-M, que van ser descrits per primer cop el 1986 al Japó i de les quals ja es coneixen més de cent-setanta tipus.⁽⁴⁸⁾ Recentment s'han descrit altres nous tipus d'enzims, entre els quals hi ha SFO, BES, BEL, TLA, GES/IBC, PER i VEB,

i certs OXA.⁽⁴⁹⁾ La difusió d'aquests mecanismes de resistència és complexa i combina l'expansió d'elements genètics mòbils amb la disseminació de determinats clons.^(12, 39)

Les betalactamases de tipus AmpC són cefalosporinases codificades al cromosoma de la majoria d'enterobacteris i altres grups de bacteris com *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, i algunes espècies d'*Aeromonas*. Al llarg de l'evolució, el gen cromosòmic codificador d'aquests enzims s'ha integrat en plasmidis amb capacitat de transmissió.^(50, 51) Aquest fet ha afavorit que els bacteris que no tenien aquest tipus d'enzims, com *K. pneumoniae* o *Proteus mirabilis*, en puguin adquirir el mecanisme. Les betalactamases de tipus AmpC aporten resistència a les cefalosporines de primera generació, a les cefamicines com la cefoxitina (principal diferència amb les BLEE) i a la majoria de penicil·lines, soles o amb la majoria de combinacions amb els inhibidors específics de les betalactamases.⁽⁵²⁾ Les cefalosporines de quarta generació, com el cefepime i els carbapenèmics, solen conservar la seva activitat.

Encara que hi ha indicis de la seva existència des de l'any 1976, va ser l'any 1989 quan es va descriure de manera inequívoca la transmissió d'aquest tipus de resistència de *K. pneumoniae* a *E. coli* en una soca procedent de Corea del Sud, i se'n va denominar l'enzim responsable CMY-1 per la seva activitat cefamicinasa.⁽⁵¹⁾ Vegeu la resta de famílies a la Taula 1.

Taula 1. Famílies de betalactamases de tipus AmpC de localització plasmídica

Bactèria d'origen	Família d'AmpC	Enzims
<i>Citrobacter freundii</i>	CIT	CMY més de 136 variants LAT-1 CFE-1
<i>Morganella morganii</i>	DHA	Més de 23 variants
<i>Hafnia alvei</i>	ACC	Més de 5 variants
<i>Aeromonas media</i>	FOX	Més de 13 variants
<i>Aeromonas caviae</i>	MOX	Més d'11 variants
<i>Enterobacter cloacae</i> i <i>E. asburiae</i>	EBC	ACT més de 38 variants MIR més de 18 variants

A Espanya, la primera AmpC de codificació plasmídica va ser detectada l'any 1999.⁽⁵³⁾ Actualment, aquest mecanisme està estès per tot el país, i les més predominants són les de tipus CMY (CMY-2), seguides de les de tipus DHA.^(54, 55) Fins ara, les resistències plasmídiques per AmpC són menys freqüents que les produïdes per BLEE.^(55, 56)

Les carbapenemases són les betalactamases amb el perfil de substrat més ampli, ja que abasten la major part de betalactàmics, inclosos els carbapenèmics. La primera que es va detectar va ser SME-1, a Londres, el 1982, abans del llançament al mercat de l'imipenem el 1985. Es classifiquen en tres classes moleculars denominades A, B i D (Taula 2).⁽⁵⁷⁾

Taula 2. Classificació dels tipus enzimàtics de les carbapenemases més freqüents

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

Entre les carbapenemases de classe A, l'enzim que es troba amb més freqüència és KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*). Les carbapenemases de classe B són metalobetalactamases, i les més prevalents són les de tipus IMP, VIM i NDM. Aquestsenzims hidrolitzen tots els betalactàmics, llevat de l'aztreonam. En el grup de carbapenemases de classe D, els més habituals entre els enterobacteris són els de tipus OXA-48, que hidrolitzen aminopenicil·lines, ureidopenicil·lines i carbapenèmics a nivell baix, però no afecta les cefalosporines d'ampli espectre.^(57, 58)

L'any 2003 es van detectar els primers enterobacteris productors de carbapenemasa (EPC) a Espanya. Concretament, es tractava d'un *E. coli* i una *K. pneumoniae* productors de VIM-1 que es van trobar a Barcelona.⁽⁵⁹⁾ En l'actualitat, segons dades del Centre Nacional de Microbiologia i del projecte EuSCAPE 2015 (*European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae*) les famílies més prevalents al nostre país i als països del nostre entorn són les de tipus OXA-48, seguides de VIM -1, KPC-2 i NDM-1.⁽⁶⁰⁾ Aquesta prevalença no ha parat d'augmentar al llarg dels últims anys. Així, per exemple, mentre que el 2014 es va detectar

una endèmia o una disseminació interregional d'EPC en un 15 % de països europeus, el 2015 aquesta xifra va augmentar fins a 34 %.⁽⁶⁰⁾ La transcendència d'aquestes dades es deu al fet que els carbapenèmics, a la pràctica, són l'últim recurs per al tractament de les infeccions causades per bacteris productors de BLEE o de betalactamases de tipus AmpC plasmídica.^(39, 58)

La colistina (polimixina E) es va introduir en la pràctica clínica als anys cinquanta del segle passat per tractar les infeccions provocades per bacteris gramnegatius i es va abandonar als setanta per la seva alta nefrotoxicitat i neurotoxicitat, i perquè van aparèixer nous antimicrobians que tenien menys efectes adversos. A partir del final de la dècada dels noranta, amb l'augment d'infeccions causades per bacteris extremadament resistents, i en els últims anys, per l'increment d'EPC, s'ha tornat a introduir.^(61, 62)

Per ara es coneixen dos mecanismes de resistència a la colistina. D'una banda, trobem una resistència cromosòmica que produeix modificacions en l'estructura del lípid A (diana de l'antibiòtic) que configura el lipopolisacàrid (LPS) bacterià, la qual cosa permet disminuir l'eficiència de la unió amb el fàrmac. Fonamentalment, això és conseqüència de mutacions en els gens *pmrA*, *pmrB*, *pop*, *phoQ* o *mgrB*.⁽⁶³⁾ D'altra banda, recentment també s'ha detectat un mecanisme de resistència transferible mediat per plasmidis conjugatius i codificat pel gen *mcr*.⁽⁶⁴⁾ Aquest mecanisme, inicialment detectat en soques d'*E. coli* d'origen animal a la Xina, també s'ha trobat en altres enterobacteris d'origen humà i ambiental en diversos països, entre els quals, el nostre.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ De moment, les taxes de prevalença d'aquest mecanisme de resistència semblen baixes, per sota de l'1 %. No obstant això, la resistència per mutacions cromosòmiques en països amb un alt predomini d'EPC, com Itàlia o Grècia, on hi ha un ús més extensiu d'aquest antibiòtic i, per tant, una pressió selectiva més alta, han sigut superiors al 30 %.^(68, 69)

Pel que fa a la resistència d'enterobacteris a les quinolones, aquesta és conseqüència de mutacions en els gens que codifiquen la ADN gressa i la topoisomerasa IV, la reducció de la permeabilitat bacteriana o per mecanismes de codificació plasmídica entre els quals es troben els gens *qnr*, les acetilases AAC(6')-Ib-cr i les bombes d'expulsió QepA i OqxAB.⁽⁷⁰⁾ Les quinolones han estat i són una família d'antibiòtics àm-

pliament utilitzats en la pràctica clínica, sobretot en l'àmbit comunitari. És probable que per això els nivells de resistència que trobem actualment són tan elevats. Al nostre país les dades de l'EARS-Net mostren que, en *E. coli* invasiu, la taxa de resistència a les fluorquinolones ha passat d'un 17,3 % el 1998 a un 34 % el 2014. En *K. pneumoniae*, el 2006, un 8,3 % de les soques invasives eren resistentes, mentre que el 2014 la taxa arribava al 18,6 %.⁽²⁴⁾

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa presenta una capacitat remarcable per desenvolupar resistència a tots els antibiòtics disponibles per mutació de gens cromosòmics. El principal mecanisme de resistència a les penicil·lines antipseudomòniques, cefalosporines d'ampli espectre i aztreonam són les mutacions que intervenen en la regulació de l'expressió del gen *ampC*. La inactivació de la porina OprD pot conferir resistència a l'imipenem, i la hiperproducció d'alguna de les quatre bombes d'expulsió intrínseques que posseeix contribueix a la disminució de la sensibilitat als betalactàmics, les fluorquinolones i els aminoglucòsids. La resistència a les fluorquinolones es produeix també com a conseqüència de mutacions de les topoisomerases. De manera esporàdica, s'ha descrit resistència a la colistina a causa de modificacions del LPS.^(61, 71)

P. aeruginosa també pot adquirir gens de resistència per transferència horitzontal. Entre els determinants adquirits, destaquen les BLEE i les carbapenemases. Les BLEE detectades en *P. aeruginosa* amb més freqüència són les de classe D i algunes de classe A, com PER, VEB, GES, BEL i PME. Entre les carbapenemases adquirides, les més habituals són les de classe B, com ara VIM i IMP.⁽⁷¹⁾ Al nostre país, la primera soca de *P. aeruginosa* productora de VIM-2 va ser aïllada a Barcelona el 1996.⁽⁷²⁾ Des d'aleshores, la presència d'aquests aïllats ha anat augmentant progressivament. D'altra banda, l'adquisició d'enzims modificadors i metilases que aporten resistència a aminoglucòsids també és freqüent.

Cal destacar que la prevalença de soques de *P. aeruginosa* multiresistents per adquisició simultània de diversos dels mecanismes de resistència assenyalats està augmentant en els últims anys en moltes àrees

geogràfiques, amb una proporció important de soques extremadament resistents, sensibles únicament a uns quants antibiòtics, entre els quals hi ha, de nou, la colistina.^(73, 74) De moment, les taxes de resistència de *P. aeruginosa* a aquest antibiòtic, en general, són baixes, per sota de l'1 %. L'elevat percentatge de soques multiresistentes, sobretot en àrees de risc especial dels hospitals, com les unitats de cremats o de cures intensives, és un dels principals reptes a abordar en els propers anys.

Acinetobacter baumannii

La seva capacitat per créixer en un ampli ventall de temperatures i de pH, com també de sobreviure en qualsevol superfície (humidificadors, monitors...), en fan un bacteri difícil d'eliminar un cop s'ha instal·lat en un centre. Abans de la dècada dels setanta del segle passat, aquest bacteri era molt sensible als antibiòtics, però a partir de llavors ha anat incrementant la seva resistència, i ara se'n poden trobar soques panresistentes.⁽⁷⁵⁾

Acinetobacter baumannii produeix betalactamases de codificació cromosòmica de tipus AmpC i OXA. A més, s'han descrit diverses betalactamases adquirides, entre les que es troben les BLEE de tipus PER, GES i VEB, i les carbapenemases de tipus OXA. A més a més, aquest microorganisme posseeix diverses bombes d'expulsió (AdeABC, AdeIJK i AdeFGH) que poden experimentar una modificació de la seva regulació que comporti la resistència a diversos antibiòtics, com la ceftazidima, l'amikacina, el meropenem, les fluorquinolones i la rifampicina, entre altres. Així mateix, *A. baumannii* pot presentar mutacions de les topoisomerases, la qual cosa els confereix una resistència d'alt nivell a les fluorquinolones. La resistència als aminoglicòsids es deu a l'adquisició de plasmidis portadors d'enzims inactivants com AAC(3')-I i AAC(6')-Ib i APH(3')-VI, o a la producció de la metilasa ArmA. Ocasionalment, s'ha descrit resistència a la colistina per modificacions o pèrdua completa del lipolisacàrid.⁽⁷⁴⁾

L'emergència de bacteris resistents i multiresistentes fa presagiar un futur poc esperançador i obliga a dissenyar estratègies que ajudin a disminuir o fins i tot frenar el problema de l'augment de les resistències antibacterianes. La implantació de programes d'optimització i vigilància de l'ús

d'antimicrobians, de prevenció de les infeccions, com també sistemes de vigilància nacionals i internacionals de resistències que permetin implementar mesures de contenció de la disseminació de bacteris resistsents podrien ser una ajuda a curt termini, però, a més, és fonamental establir un control exhaustiu de l'ús dels antimicrobians en animals i l'agricultura. Per sortir del camí sense retorn a l'era preantibiòtica que estem seguit, és imprescindible conèixer els mecanismes de resistència i els vectors genètics implicats en la disseminació. Això ens permetrà desenvolupar nous antimicrobians que actuïn sobre noves dianes, dissenyar teràpies combinades que millorin l'eficàcia dels tractaments actuals o sintetitzar inhibidors dels mecanismes de resistència coneguts. L'ús de vacunes o de nanopartícules que vehiculin millor l'antibiòtic són noves vies en que s'està treballant.^(76, 77) Per abordar aquest problema és importantíssim formar una consciència col·lectiva de la població i dels governs sobre l'ús eficient dels antibiòtics així com assignar recursos suficients que permetin afrontar eficaçment aquest gran problema.

Bibliografia

1. Cosgrove S.E. 2006. "The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs". *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 42 Suppl 2:S82-89.
2. De Kraker M.E.A., Davey P.G., Grundmann H., BURDEN study group. 2011. "Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe". *PLoS. Med.* 8:e1001104.
3. CDC. *Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013 / Antibiotic/Antimicrobial Resistance*. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>. Últim accés, 7 jul 2016.
4. WHO. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014*. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>. Accessed 7 Jul 2016

5. CDC. *Antibiotic / Antimicrobial Resistance*. <http://www.cdc.gov/drugresistance/>. Accessed 7 Jul 2016
6. *Prime Minister warns of global threat of antibiotic resistance - Press releases - GOV.UK*. <https://www.gov.uk/government/news/prime-minister-warns-of-global-threat-of-antibiotic-resistance>. Últim accés, 7 jul 2016.
7. *Executive Order -- Combating Antibiotic-Resistant Bacteria (2014)*. Gov. Casa Blanca: <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2014/09/18/executive-order-combating-antibiotic-resistant-bacteria>. Accessed 7 Jul 2016
8. *Antimicrobial resistance*. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/Pages/index.aspx. Últim accés, 7 jul 2016.
9. CDC. *TATFAR. Antimicrobial Resistance*. <http://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/>. Últim accés, 7 jul 2016
10. Blair J.M.A., Webber M.A., Baylay A.J., Ogbolu D.O., Piddock L.J.V. 2015. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* 13:42–51.
11. Woerther P-L., Burdet C., Chachaty E., Andremont A. 2013. “Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M”. *Clin. Microbiol. Rev.* 26:744–758.
12. Cantón R., Coque T.M. 2006. “The CTX-M β -lactamase pandemic”. *Curr. Opin. Microbiol.* 9:466–475.
13. Cantón R., Akóva M., Carmeli Y., Giske C.G., Glupczynski Y., Gniadkowski M., Livermore D.M., Miriagou V., Naas T., Rossolini G.M., Samuelsen Ø., Seifert H., Woodford N., Nordmann P. “European Network on Carbapenemases. 2012. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe: Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe”. *Clin. Microbiol. Infect.* 18:413–431.

14. Van Boeckel T.P., Brower C., Gilbert M., Grenfell B.T., Levin S.A., Robinson T.P., Teillant A., Laxminarayan R., 2015. “Global trends in antimicrobial use in food animals”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 112:5649–5654.
15. Lavilla S., González-López J.J., Miró E., Domínguez A., Llagos-terá M., Bartolomé R.M., Mirelis B., Navarro F., Prats G., 2008. “Dissemination of extended-spectrum β-lactamase-producing bacteria: the food-borne outbreak lesson”. *J. Antimicrob. Chemother.* 61:1244–1251.
16. Lammie S.L., Hughes J.M., 2016. “Antimicrobial Resistance, Food Safety, and One Health: The Need for Convergence”. *Annu. Rev. Food. Sci. Technol.* 7:287–312.
17. Solà-Ginés M., Cameron-Veas K., Badiola I., Dolz R., Majó N., Dahbi G., Viso S., Mora A., Blanco J., Piedra-Carrasco N., González-López J.J., Migura-Garcia L., 2015. “Diversity of Multi-Drug Resistant Avian Pathogenic *Escherichia coli* (APEC) Causing Outbreaks of Colibacillosis in Broilers during 2012 in Spain”. *PLoS. ONE.* 10:e0143191.
18. Bartoloni A., Pallecchi L., Rodríguez H., Fernandez C., Mantella A., Bartalesi F., Strohmeyer M., Kristiansson C., Gotuzzo E., Paradisi F., Rossolini G.M., 2009. “Antibiotic resistance in a very remote Amazonas community”. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 33:125–129.
19. Rammelkamp M., 1942. “Resistances of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin”. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 51:386–9.
20. Stryjewski M.E., Corey G.R., 2014. “Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Evolving Pathogen”. *Clin. Infect. Dis.* 58:S10–S19.
21. Hiramatsu K., Hanakia H., Inob T., Yabutab K., Oguric T., Tenoverd F. C., 1997. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. 1997 Jul;40(1):135-6.

22. Potel C., Rey S., Otero S., Rubio J., Álvarez M., 2016. “Molecular characterization and clonal diversity of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from the community in Spain: emergence of clone sequence type 72”. *J. Hosp. Infect.* pii: S0195-6701(16)00184-5.
23. Ariza-Miguel J., Hernández M., Fernández-Natal I., Rodríguez-Lázaro D., 2014. “Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital in northwestern Spain”. *Int. Microbiol. Off. J. Span. Soc. Microbiol.* 17:149–157.
24. *Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net)*. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx. Últim accés, 8 jul 2016.
25. Armand-Lefevre L., Ruimy R., Andremont A., 2005. “Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs”. *Emerg. Infect. Dis.* 11(5):711-4.
26. Voss A., Loeffen F., Bakker J., Klaassen C., Wulf M., 2005. “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming”. *Emerg. Infect. Dis.* 11:1965–1966.
27. Camoëz M., Sierra J.M., Pujol M., Hornero A., Martin R., Domínguez M.A., 2013. “Prevalence and Molecular Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST398 Resistant to Tetracycline at a Spanish Hospital over 12 Years”. *PLoS. ONE.* 8:e72828.
28. Christian G. Giske, Martinez-Martinez, Rafael Cantón, et al (Version 1.0 of December2013.) *EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance*.
29. Katayama Y., Sekine M., Hishinuma T., Aiba Y., Hiramatsu K., 2016. “Complete Reconstitution of the Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Phenotype of Strain Mu50 in Vancomycin-Susceptible *S. aureus*”. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 60:3730–3742.

30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2002. “*Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002”. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51:565–567
31. Network on Antimicrobial Resistance in *S. aureus* (NARSA). *Glycopeptide resistant staphylococci*.
32. Cremliter J., Mainardi J.L., Josseaume N., Quincampoix J.C., Dubost L., Hugonnet J.E., Marie A., Gutmann L., Rice L.B., Arthur M., 2006. “Novel Mechanism of Resistance to Glycopeptide Antibiotics in *Enterococcus faecium*”. *J. Biol. Chem.* 281:32254–32262.
33. López M., Cercenado E., Tenorio C., Ruiz-Larrea F., Torres C., 2012. “Diversity of Clones and Genotypes Among Vancomycin-Resistant Clinical *Enterococcus* Isolates Recovered in a Spanish Hospital”. *Microb. Drug. Resist.* 18:484–491.
34. Uttley A.H., Collins C.H., Naidoo J., George R.C., 1988. “Vancomycin-resistant enterococci”. *Lancet*. 1:57–58.
35. Leclercq R., Derlot E., Duval J., Courvalin P., 1988. “Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*”. *N. Engl. J. Med.* 319:157–161.
36. Frieden T.R., Munsiff S.S., Low D.E., Willey B.M., Williams G., Faur Y., Eisner W., Warren S., Kreiswirth B., 1993. “Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City”. *Lancet*. 342:76–79.
37. López M., Álvarez-Martínez M.J., Marco F., Torres C., 2013. “Glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*. Analysis of the resistance genotype, virulence and genetic lines”. *Enfermedades. Infect. Microbiol. Clínica*. 31:10–14.
38. Pitout J.D.D., 2008. “Multiresistant *Enterobacteriaceae*: new threat of an old problem”. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 6:657–669.
39. Coque T.M., Baquero F., Cantón R., 2008. “Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe”. *Euro Surveill. Bull.*

40. Endimiani A., Paterson D.L., 2007. “Optimizing therapy for infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases”. *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* 28:646–655.
41. Coelho A., González-López J.J., Miró E. Alonso-Tarrés C., Mirelis B., Larrosa M.N., Bartolomé R.M., Andreu A., Navarro F., Johnson J.R., Prats G., 2010. Characterisation of the CTX-M-15-encoding gene in *Klebsiella pneumoniae* strains from the Barcelona metropolitan area: plasmid diversity and chromosomal integration. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 36:73–78.
42. Coelho A., Mora A., Mamani R., López C., González-López J.J., Larrosa M.N., Quintero-Zarate J.N., Dahbi G., Herrera A., Blanco J.E., Blanco M., Alonso M.P., Prats G., Blanco J., 2011. “Spread of *Escherichia coli* O25b:H4-B2-ST131 producing CTX-M-15 and SHV-12 with high virulence gene content in Barcelona (Spain)”. *J. Antimicrob. Chemother.* 66:517–526.
43. Perez F., Endimiani A., Hujer K.M., Bonomo R.A., 2007. “The continuing challenge of ESBLs”. *Curr. Opin. Pharmacol.* 7:459–469.
44. *Beta Lactamase Data Resources*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/pathogens/beta-lactamase-data-resources/>. Últim accés, 8 jul 2016.
45. β -Lactamase Classification and Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant Enzymes. <http://www.lahey.org/studies/>. Últim accés, 8 jul 2016.
46. Martínez-Martínez L., 2008. “Extended-spectrum β -lactamases and the permeability barrier”. *Clin. Microbiol. Infect.* 14:82–89.
47. Pitout J.D., Laupland K.B., 2008. “Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern”. *Lancet. Infect. Dis.* 8:159–166.
48. Rossolini G.M., D’Andrea M.M., Mugnaioli C., 2008. “The spread

- of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases”. *Clin. Microbiol. Infect.* 14:33–41.
49. Naas T., Poirel L., Nordmann P., 2008. “Minor extended-spectrum β -lactamases”. *Clin. Microbiol. Infect.* 14:42–52.
50. Jacoby G.A., 2009. “AmpC beta-lactamases”. *Clin. Microbiol. Rev.* 22:161–182.
51. Philippon A., Arlet G., Jacoby G.A., 2002. “Plasmid-Determined AmpC-Type – Lactamases”. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 46:1–11.
52. Harris P.N.A., Ferguson J.K., 2012. “Antibiotic therapy for inducible AmpC β -lactamase-producing Gram-negative bacilli: what are the alternatives to carbapenems, quinolones and aminoglycosides?” *Int. J. Antimicrob. Agents.* 40:297–305.
53. Navarro F., Pérez-Trallero E., Marimon J.M., Aliaga R., Gomariz M., Mirelis B., 2001. “CMY-2-producing *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli* strains isolated in Spain (October 1999–December 2000)”. *J. Antimicrob. Chemother.* 48:383–389.
54. Rivera A., Larrosa N., Mirelis B., Navarro F., 2014. “Importancia de los controles de calidad para la detección de la resistencia a antibióticos β -lactámicos en enterobacterias”. *Enfermedades. Infecc. Microbiol. Clínica.* 32:30–36.
55. Miró E., Agüero J., Larrosa M.N., Fernández A., Conejo M.C., Bou G., González-López J.J., Lara N., Martínez-Martínez L., Oliver A., Aracil B., Oteo J., Pascual A., Rodríguez-Baño J., Zamorano L., Navarro F., 2013. “Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC β -lactamases and carbapenemases in *Enterobacteriaceae* isolates from 35 hospitals in Spain”. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 32:253–259.
56. Husičková V., Chromá M., Kolář M., Hricová K., Štosová T., Kanctor L., Dubrava L., 2011. “Analysis of ESBL- and AmpC-Positive

Enterobacteriaceae at the Department of Neonatology, University Hospital Olomouc”. *Curr. Microbiol.* 62:1664–1670.

57. Martínez-Martínez L., González-López J.J., 2014. “Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: types and molecular epidemiology”. *Enfermedades. Infect. Microbiol. Clínica.* 32 Suppl 4:4–9.
58. Nordmann P., Naas T., Poirel L., 2011. “Global Spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*”. *Emerg. Infect. Dis.* 17:1791–1798.
59. Tórtola M.T., Lavilla S., Miró E., González J.J., Larrosa N., Sabaté M., Navarro F., Prats G., 2005. “First Detection of a Carbapenem-Hydrolyzing Metalloenzyme in Two *Enterobacteriaceae* Isolates in Spain”. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 49:3492–3494.
60. European Centre for Disease Prevention and Control. *Evidence brief: Update on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe – Summary of the May 2015 expert assessment*. Stockholm: ECDC; 2015.
61. Ortwine J.K., Kaye K.S., Li J., Pogue J.M., 2015. “Colistin: understanding and applying recent pharmacokinetic advances”. *Pharmacotherapy*. 35:11–16.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistant threats in the United States, 2013. 2013. Disponible a: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Accessed March 16, 2016.
63. Kline T., Trent M.S., Stead C.M., Lee M.S., Sousa M.C., Felise H.B., Nguyen H.V., Miller S.I., 2008. “Synthesis of and evaluation of lipid A modification by 4-substituted 4-deoxy arabinose analogs as potential inhibitors of bacterial polymyxin resistance”. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18:1507–1510.
64. Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R., Yi L.X., Zhang R., Spencer J., Doi Y., Tian G., Dong B., Huang X., Yu L.F., Gu D., Ren H., Chen X., Lv L., He D., Zhou H., Liang Z., Liu J.H., Shen J., 2016. “Emer-

- gence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study”. *Lancet. Infect. Dis.* 16:161–168.
65. Quesada A., Ugarte-Ruiz M., Iglesias M.R., Porrero MC, Martínez R, Florez-Cuadrado D, Campos M.J., García M., Píriz S., Sáez J.L., Domínguez L., 2016. “Detection of plasmid mediated colistin resistance (MCR-1) in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine in Spain”. *Res. Vet. Sci.* 105:134–135.
 66. Prim N., Rivera A., Rodríguez-Navarro J., Español M., Turbau M., Coll P., Mirelis B., 2016. “Detection of *mcr-1* colistin resistance gene in polyclonal *Escherichia coli* isolates in Barcelona, Spain, 2012 to 2015”. *Euro. Surveill.* 31;21(13).
 67. Schwarz S., Johnson A.P., 2016. “Transferable resistance to colistin: a new but old threat”. *J. Antimicrob. Chemother.* In press.
 68. Ah Y.M., Kim A.J., Lee J.Y., 2014. “Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*”. *Int J Antimicrob Agents.* 44:8–15.
 69. Papadimitriou-Olivgeris M., Christofidou M., Fligou F., Bartzavali C., Vrettos T., Filos K.S., Marangos M., Anastassiou E.D., 2014. “The role of colonization pressure in the dissemination of colistin or tigecycline resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients”. *Infection.* 42:883–890.
 70. Hooper D.C., Jacoby G.A., 2015. “Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance”. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1354:12–31.
 71. El Zowalaty M.E., Al Thani A.A., Webster T.J., El Zowalaty A.E., Schweizer H.P., Nasrallah G.K., Marei H.E., Ashour H.M., 2015. “*Pseudomonas aeruginosa*: arsenal of resistance mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies”. *Future. Microbiol.* 10:1683–1706.
 72. Prats G., Miró E., Mirelis B., Poirel L., Bellais S., Nordmann P., 2002. “First Isolation of a Carbapenem-Hydrolyzing -Lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* in Spain”. *Antimicrob. Agents.*

Chemother. 46:932–933.

73. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T., Monnet D.L., 2012. “Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance: International standard definitions for acquired resistance”. *Clin. Microbiol. Infect.* 18:268–281.
74. Potron A., Poirel L., Nordmann P., 2015. “Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology”. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 45:568–585.
75. Bonnin R.A., Nordmann P., Poirel L., 2013. “Screening and deciphering antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* : a state of the art. Expert”. *Rev. Anti. Infect. Ther.* 11:571–583.
76. Rai M., Ingle A.P., Gaikwad S., Gupta I., Gade A., Silvério da Silva S., 2016. “Nanotechnology based anti-infectives to fight microbial intrusions”. *J. Appl. Microbiol.* 120:527–542.
77. Lipsitch M., Siber G.R., 2016. “How Can Vaccines Contribute to Solving the Antimicrobial Resistance Problem?” *mBio*. 7;7(3). pii: e00428-16.

3. CONEIXEMENT DELS FACULTATIUS I DE LA POBLACIÓ SOBRE ELS ANTIBIÒTICS

Santiago Grau, Olivia Ferrández i Esther Salas. Servei de Farmàcia. Hospital del Mar. Barcelona.

A curt termini, l'accés als antibiòtics sense restriccions genera potencialment beneficis en salut. Poden comportar una reducció de la morbiditat i la mortalitat relacionades amb processos infecciosos, una situació que en els últims anys s'ha observat principalment en els països en vies de desenvolupament.⁽¹⁾ Per exemple, un estudi sobre la utilització d'azitromicina en el tractament del tracoma en nens etíops va relacionar l'ús d'aquest medicament amb una reducció de la mortalitat.⁽²⁾ Però independentment d'aquests descobriments encoratjadors, s'ha d'evitar l'accés lliure a aquests fàrmacs; malgrat els bons resultats observats en l'estudi anterior, l'ús massiu d'azitromicina en el tractament del tracoma es va traduir en un augment de les resistències de *l'Streptococcus pneumoniae* als macròlids.⁽³⁾ Aquestes observacions han de portar a la conclusió, d'una banda, que els antibiòtics haurien d'estar disponibles de forma universal, amb facilitat d'accés especialment per a les poblacions de països de renda mitjana o baixa, i, de l'altra, que cal establir un model que, com s'ha dit, maximitzi l'accés a aquests fàrmacs i al mateix temps minimitzi les conseqüències d'aquesta mateixa estratègia. Possiblement, el principi de l'estructura d'aquest model —que en aquests moments no existeix— s'hauria de basar en un ampli coneixement sobre aquests fàrmacs per part sobretot de la comunitat de metges i facultatius sanitaris, però sense oblidar que la població general ha de tenir consciència de les conseqüències del mal ús dels antibiòtics, principalment els que es prenen per automedicació. Després d'elaborar i publicar els resultats d'una enquesta efectuada en múltiples països del món, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va iniciar, al final de 2015, una campanya titulada World Antibiotic Awareness Week per conscienciar la població en general, els polítics i els professionals de la salut sobre l'extensió del problema de les resistències bacterianes.⁽⁴⁾

Coneixement dels antibiòtics en l'àmbit escolar

Fins al moment, la majoria de programes educatius sobre l'ús correcte dels antibiòtics s'ha dirigit als metges, i sovint ha obtingut bons resultats.⁽⁵⁾ No obstant això, els esforços no han d'anar dirigits únicament a la formació d'aquest col·lectiu, sinó que també s'han d'adreçar a altres professionals tant sanitaris, farmacèutics, dentistes i d'infermeria com a la població general.

Partint de la base que els escolars, en gran part, seran els futurs usuaris dels antibiòtics, configuren una població a la qual s'hauria de fer conscient de les conseqüències que comporta l'ús inadequat dels antibiòtics. En dues escoles portugueses es va efectuar un estudi que es va enfocar des de la perspectiva de tres qüestions: el grau de coneixement sobre l'ús d'antibiòtics per part d'estudiants adolescents, si existien diferències en aquest coneixement entre la població urbana i rural i si la introducció d'una activitat educativa sobre aquest tema podia tenir impacte en el coneixement inicial d'aquest tema per part dels participants.⁽⁶⁾ El coneixement dels estudiants va ser avaluat mitjançant un qüestionari que havia estat validat prèviament en un altre estudi que havien realitzat els mateixos autors d'aquest treball. Aquest qüestionari va incloure preguntes sobre actituds per utilitzar correctament els antibiòtics i sobre la situació de les resistències bacterianes. Les preguntes es van fer abans d'una activitat educativa i dos mesos després d'haver finalitzat el programa formatiu. La participació va ser voluntària i anònima. L'activitat contenia una informació bàsica sobre bacteris, virus, fongs i protozous. Estava enfocada especialment al tractament de les infeccions produïdes per bacteris, sobretot la tuberculosi. Gran part d'aquesta acció formativa es va dedicar a la història i l'efectivitat dels antibiòtics, el seu ús correcte i incorrecte i el problema de les resistències bacterianes. Després de la presentació, els professors van organitzar un fòrum de discussió per parlar dels efecte negatius i positius dels microorganismes en la salut i van fer subratllar els aspectes generals comentats anteriorment. Vuitanta-dos alumnes (el 100 %) van participar en aquesta experiència. El qüestionari va estratificar tres blocs de preguntes, tal com es mostra a la Taula 1.

Taula 1. Qüestionari sobre coneixement d'antibiòtics en una població adolescent.

1r bloc	2n bloc	3r bloc
Els antibiòtics només són efectius contra els bacteris.	Els antibiòtics han de ser prescrits per a la tuberculosi.	Els antibiòtics interaccionen amb l'alcohol.
Els antibiòtics són efectius contra bactèries i altres microorganismes.	Els antibiòtics han de ser prescrits per a la tuberculosi i les infeccions víriques.	Els antibiòtics es poden prendre a diferents hores del dia si tenen pautes d'administració múltiples durant aquest període.
Els antibiòtics són efectius contra altres microorganismes.	Els antibiòtics han de ser prescrits per a les infeccions víriques.	Els antibiòtics ja no s'han de prendre quan la persona es troba millor de la malaltia que en va originar la prescripció.
		Els antibiòtics es poden compartir amb persones que tinguin símptomes semblants als que en van originar la prescripció en un pacient determinat.
		L'ús incorrecte dels antibiòtics pot provocar un augment de les resistències bacterianes.

Es va observar que, abans de rebre la informació, hi havia un alt grau de desconeixement del tema, i que després de l'activitat educativa això s'havia corregit.

Un altre estudi va tenir per objectiu esbrinar el coneixement sobre els problemes de l'ús d'antibiòtics en professors de primària de cent vint escoles de Nova Zelanda.⁽⁷⁾ L'experiència es va dur a terme mitjançant

l'avaluació d'un qüestionari que, a la primera part, incloïa diverses qüestions sobre demografia, preguntes bàsiques sobre ús d'antibiòtics, capacitat per identificar antibiòtics d'una llista de fàrmacs i preguntes sobre les causes per les quals es produeixen els refredats i la grip. A la segona part, apareixia una llista d'antibiòtics comuns i una sèrie de preguntes. Un total de trenta-nou escoles (el 31 %) van acceptar participar en l'estudi, la qual cosa va permetre abastar dos-cents seixanta-sis professors amb un rang d'edat entre quaranta-un i seixanta anys, i principalment dones (85 %). Un 22 % dels professors van respondre que els antibiòtics mataven els virus; un 18 %, que aquests fàrmacs es feien servir per millorar el sistema immunitari, i un 9 % que podien pal·liar el dolor. Només un 59 % dels participants va respondre correctament. La majoria de professors va identificar correctament l'amoxicil·lina (91 %) i l'amoxicil·lina/clavulànic (82 %) com antibiòtics. Així mateix, el 85 % dels professors va relacionar els virus amb la causa dels refredats i de la grip. Tot i això, com que es podien triar respistes múltiples, un 44 % també va atribuir als bacteris la capacitat de produir aquestes patologies, i menys de la meitat (el 47 %) va identificar únicament els virus com a agents etiològics dels refredats i de la grip.

Un estudi realitzat en una universitat d'Ohio es va proposar avaluar la higiene de mans dels estudiants.⁽⁸⁾ Es va registrar una participació de dos-cents vint voluntaris, que van ser sotmesos a estudis microbiològics abans i després de rentar-se les mans i una vegada entrenats en la manera correcta de fer-ho. En el 57,7 % dels voluntaris es va observar un nombre incomptable de colònies de microorganismes; aquest grup, al seu torn, tenia una relació més alta de malalties infeccioses, visites mèdiques i més absentisme a les aules. La formació sobre la manera correcta de rentar-se les mans seguint les recomanacions dels CDC es va traduir en una millora significativa dels resultats.

Recentment, han sorgit diverses iniciatives per pal·liar el desconeixement del problema de l'ús dels antibiòtics des de la infància. D'aquesta manera s'han desenvolupat els anomenats “*e-Bug school materials*”, materials que estan dirigits a nens europeus de set a onze anys i adolescents de dotze a quinze.⁽⁹⁾ Els recursos e-Bug s'han relacionat amb un major coneixement de la importància de l'ús correcte dels antibiòtics per part de la població escolar. Aquesta experiència s'ha estès als EUA i a alguns països com Turquia i l'Aràbia Saudita.

Coneixement dels antibiòtics per part de la població en general

S'han descrit diverses experiències per conscienciar la població sobre el problema de les resistències bacterianes i la necessitat d'evitar els antibiòtics com a tractament de la majoria de processos respiratoris.⁽¹⁰⁾ L'any 2007, el Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat va emetre un anuncio publicitari dirigit a la població espanyola sota la campanya “Poden deixar de curar. Pren-ne només quan i com te’ls recepti el metge”, sobre la necessitat de l’ús prudent dels antibiòtics.⁽¹¹⁾

Per sintetitzar de manera quantitativa i qualitativa els estudis efectuats sobre el coneixement de la població sobre els antibiòtics i les resistències bacterianes, es va fer una revisió de la literatura existent.⁽¹²⁾ Una vega-
da aplicats els criteris d'inclusió i exclusió, es van identificar cincuenta-
quatre estudis, que abastaven 55.225 participants. La majoria s'havien
 fet en base a enquestes (el 74 %), l'àmbit territorial més habitual era Europa (43 %) i s'havien publicat durant el període 2010-2014 (50 %). Els participants eren preferentment adults (93 %). Els resultats quantitatius van evidenciar que un 70 % de la població havia sentit alguna vegada el concepte “resistència antibiòtica”, produït majoritàriament (una mitjana del 88 %) per un canvi causat pels antibiòtics en les persones que els havien pres i que, conseqüentment, els antibiòtics s'havien convertit en agents infectius. A partir d'estudis concrets, la població enquestada (una mitjana del 68 %) creia que la resistència es produïa perquè els bacteris es feien més forts després de la seva exposició als antibiòtics. Una informació procedent d'altres estudis mostrava que una part de la població enquestada (una mitjana del 53 %) considerava que el problema de la resistència era del seu país. En general la població pensava que la resistència antibiòtica es derivava de l’ús excessiu d'aquests fàrmacs (una mitjana del 70 %), innecessari (mitjana del 74 %) o per no completar el tractament (mitjana del 62 %). Menys de la meitat dels participants (mitjana del 45 %) considerava que la resistència antibiòtica no era causada per l’ús d'aquestes substàncies. En els pocs estudis que havien inclòs aquesta pregunta al qüestionari, la població havia respondut que es podria reduir la resistència disminuint el consum d'antibiòtics (mitjana del 74 %). Tan sols una mitjana del 36 % de la població procedent de tres estudis indicava que els pacients havien comentat el tema de la resistència antibiòtica amb els seus metges. Les dades qualitatives

van confirmar les conclusions extrems dels estudis quantitatius. Globalment, es pot considerar que la població té la percepció de l'existència de la resistència antibòtica, però en posseeix un coneixement incomplet i considera que no ha contribuït a aquest problema. Per aquesta raó, s'ha plantejat la necessitat d'introduir mesures d'intervenció per millorar el coneixement sobre la resistències bacterianes i no contribuir a empitjarar aquest greu problema. S'ha proposat la necessitat d'introduir mesures formatives la implantació de les quals sigui monitoritzada i documentada per, finalment, aplicar estratègies addicionals per mesurar-ne l'impacte en el coneixement, actituds i conductes, calcular el consum de fàrmacs en relació a les indicacions que l'han produït i poder-ne mesurar mesures negatives inesperades.⁽¹³⁾

Coneixement dels antibòtics per part dels metges

Una enquesta efectuada a metges residents de cinc hospitals espanyols va tenir per objectiu valorar el coneixement sobre antibòtics i sobre actituds i percepcions referents a l'ús i a les resistències bacterianes.⁽¹⁴⁾ Aquesta enquesta va tenir una baixa participació, ja que només doscents setanta-nou dels vuit-cents quaranta-quatre enquestats (un 33,05 %) va respondre el formulari en línia. Un 22,6 % dels participants havia rebut formació sobre antibòtics després d'un període de rotació a malalties infeccioses. En un 70,3 % de respostes, la formació sobre aquest tema era considerada insuficient. No obstant això, un 82,5 % havia prescrit antimicrobians durant l'últim mes i un 64,6 % durant la setmana anterior. El 61,9 % de les prescripcions d'antibòtics en cirurgia, les havia fet directament el metge resident. Els residents tenien una bona percepció de la prescripció antibòtica, la dosi escollida, l'interval i la via d'administració. Un 94,3 % dels participants percebien la resistència antibòtica com un problema nacional, i un 83,8 % consideraven que era un problema en la seva pràctica clínica. L'excés de prescripció antibòtica, l'ús innecessari d'antibòtics d'ampli espectre i les dosis insuficients van ser considerats els factors més rellevants de resistència bacteriana. Partint d'una prevalença de resistència als quinolons del 30 al 35 % per part de l'*E. coli* en els hospitals participants, únicament en un 42,38 % de les respostes s'havien identificat correctament aquestes taxes. En el cas d'identificació de les taxes d'*S. aureus* resistent a meticil·lina (SARM), que oscil·laven entre el 10 i el 40 %, el percentatge d'encerts va ser fins

i tot menor, es va quedar en un 20,2 %. A partir d'aquestes dades, s'ha considerat que és essencial millorar la formació mèdica en aquesta àrea i implicar-hi els polítics i els líders de l'àrea de l'antibioteràpia.⁽¹⁵⁾

Davant d'aquesta situació, recentment l'OMS ha desenvolupat el Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, que té per objectiu ampliar el coneixement sobre antibiòtics i establir programes d'optimització d'aquests fàrmacs, així com també millorar la interpretació del resultat dels antibiogrames.⁽¹⁶⁾ Així mateix, s'ha proposat que la formació en línia efectuada per diverses societats científiques, com la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, esdevinguï una eina útil per millorar la prescripció antibiòtica per part dels metges.⁽¹⁷⁾

Coneixement dels antibiòtics per part dels farmacèutics

Un estudi efectuat en dues-centes vint farmàcies de Catalunya va mostrar que en el 54,1 % es dispensaven antibiòtics sense recepta.⁽¹⁸⁾ Aquesta experiència es va dur a terme mitjançant la participació de diversos actors que simulaven diversos símptomes per tal d'intentar aconseguir els antibiòtics sense la corresponent recepta mèdica, comptant amb una determinada actitud diagnòstica per part dels farmacèutics o del personal que atenia la farmàcia. Cal destacar que les farmàcies participants no van ser informades, en cap moment, de la realització de l'estudi, de manera que se'n va poder extreure la mateixa informació essencial sobre la justificació de per què es dispensaven aquests fàrmacs per part dels professionals. Hauria estat interessant conèixer els resultats d'una experiència similar en l'àmbit de la medicina.

Algunes de les respostes no disponibles a causa de les limitacions d'aquest estudi, es van aconseguir a través d'una altra recerca efectuada mitjançant una enquesta realitzada a dos-cents vuitanta-sis farmacèutics de l'àrea nord d'Espanya, que va mostrar que el 64,7 % d'aquests professionals reconeixia que havia dispensat antibiòtics sense recepta mèdica.⁽¹⁹⁾ Per justificar aquesta pràctica, els participants en l'estudi van esgrimir la complaença al pacient, la responsabilitat externa (per exemple perquè no hi havia un facultatiu mèdic disponible en aquell moment) i la indiferència o insuficiència del coneixement sobre el problema dels an-

tibiòtics. Totes aquestes dades són preocupants, i se'n desprèn la necessitat d'introduir programes formatius que conscienciïn de la necessitat d'utilitzar prudentment els antibiòtics, i que dissuadeixin els farmacèutics de dispensar aquests fàrmacs sense la corresponent recepta mèdica.

Bibliografia

1. Mendelson M., Rottingen J.A., Gopinathan U., Hamer DH., Wirthheim H., Basnyat B., Butler C., Tomson G., Balasegaram M., 2016. "Maximising Access to achieve appropriate human antimicrobial use in low-income and middle-income countries". *Lancet* 387(10014): 188-98.
2. Porco T.C., Gebre T., Ayele B., House J., Keenan J., Zhou Z., Hong K.C., Stoller M., Ray K.J., Emerson P., Gaynor P.D., Lietman T.M., 2009. "Effect of mass distribution of azithromycin for trachoma control on overall mortality in Ethiopian children: a randomized trial". *JAMA* 2009; 302(9): 962–68.
3. Skalet A.H., Cevallos V., Ayele B., Gebre T., Zhou Z., Jorgensen J.H., Zerihun M., Habte D., Assefa Y., Emerson P.M., Gaynor B.D., Porco T.C., Lietman T., Keenan J.D., 2010. "Antibiotic selection pressure and macrolide resistance in nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae*: a cluster-randomized clinical trial". *PLoS Med*; 7(12):e1000377.
4. WHO. *WHO multi-country survey reveals widespread public misunderstanding about antibiotic resistance*. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance/en/>
5. Lee C.R., Lee J.H., Kang L.W., Jeong B.C., Lee S.H., 2015. "Educational effectiveness, target, and content for prudent antibiotic use". *BiomMed Res Int*; 2015:214021.
6. Azevedo M.M., Pinheiro C., Yaphe J., Baltazar F., 2013. "Assessing the impact of a school intervention to promote students' knowledge and practices on correct antibiotic use". *Int J Environ Res Public Health*; 10(7):2920-31.

7. Norris P., Chong C.E., HsuT.H., Lee C.C., Kuei-Lien Su C., Wang Y., 2009. “Knowledge and reported use of antibiotics amongst school-teachers in New Zealand”. *Pharm Pract* (Granada); 7(4):238-41.
8. Prater K.J., Fortuna C.A., McGill J.L., Brandeberry M.S., Stone A.R., Lu X., 2016. “Poor hand hygiene by college students linked to more occurrences of infectious diseases, medical visits, and absence from classes”. *Am J Infect Control*; 44(1):66-70.
9. Lecky D.M., McNulty C.A., 2013. “Current initiatives to improve prudent antibiotic use amongst school-aged children”. *J Antimicrob Chemother*; 68(11):2428-30.
10. Alberta Health Services. *Do bugs need drugs?* 2015. <http://www.dobugsneeddrugs.org/educational-resources/>. Pharmaceutical management agency. *Kick that bug, the use of antibiotics*. <http://www.kickthatbug.co.nz/>.
11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Campañas 2007- Uso responsable de antibióticos. Usándolos bien hoy, mañana nos protegerán*. <http://www.msssi.gob.es/campannas/campanas06/antibioticos1.htm>
12. McCullough A.R., Parekh S., Rathbone J., Del Mar C.B., Hoffmann T.C., 2016. “A systematic review of the public’s knowledge and beliefs about antibiotic resistance”. *J Antimicrob Chemother*; 71(1):27-33.
13. Ashiru-Oredope D., Hopkins S., 2015. “Antimicrobial resistance: moving from professional engagement to public action”. *J Antimicrob Chemother*; 70(11):2927-30.
14. Navarro-San Francisco C., Del Toro M.D., Cobo J., De Gea-García J.H., Vañó-Galván S., Moreno-Ramos F., Rodríguez-Baño J., Paño-Pardo J.R., 2013. “Knowledge and perceptions of junior and senior spanish resident doctors about antibiotic use and resistance: results of a multicenter survey”. *Enf Infecc Microbiol Clin*; 31(4):199-204.

15. Cisneros-Herreros J.M., 2013. “Poor antimicrobial training of clinicians in Spain”. *Enf Infect Microbiol Clin*; 31(4):197-8.
16. Priyasheela N., Machelle D.W., Cohen S.H., 2016. “Curbing antimicrobial resistance: do physicians receive adequate education about antibiograms?” *J Infect*; 72(1):127-9.
17. Rocha-Pereira N., Lafferty N., Nathwani D., 2015. “Educating healthcare professionals in antimicrobial stewardship: can online-learning solutions help?” *J Antimicrob Chemother*; 70(12):3175-7.
18. Llor C., Cots J.M., 2009. “The sale of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia, Spain”. *Clin Infect Dis*; 48(10):1345-9.
19. Zapata-Cachafeiro M., González-González C., Vázquez-Lago J.M., López-Durán A., Smyth E., Figueiras A., 2014. “Determinants of antibiotic dispensing without a medical prescription: a cross-sectional study in the north of Spain”. *J Antimicrob Chemother*; 69(11):3156-60.

4. ÚS D'ANTIBIÒTICS EN PEDIATRIA

Generalitats i antibioteràpia en el període neonatal i en els nens obesos

A. Martínez-Roig, assessor en infectologia. Servei de Pediatria. Hospital del Mar i Fundació Hospital de Nens. Barcelona.

Les malalties infeccioses constitueixen, per la seva freqüència, un dels apartats més importants en pediatria, i, paral·lelament, ho és també el coneixement i la utilització dels antibiòtics. A Europa, els antibiòtics ocupen el segon lloc en la llista dels medicaments més utilitzats, després dels analgèsics. Aquest ús tan estès es troba en la majoria de països en l'àmbit extrahospitalari. Així mateix, les infeccions respiratòries són les que s'associen més habitualment al seu ús. Però la majoria són d'etologia vírica, i per tant no necessiten una terapèutica antibiòtica.

Durant els primers anys de la infància, els pediatres s'enfronten quotidianament a una infinitat de situacions amb un possible diagnòstic d'infecció. Questionar-se la utilització o no dels antibiòtics és freqüent. Escollir el moment més oportú per començar o no una teràpia antibiòtica és, cada dia, un interrogant clínic.

Tot això comporta l'ús racional de l'antibiòtic sota els conceptes de l'ús assenyat i apropiat. El primer es refereix a prescriure'n només quan està indicat i, també, que el fàrmac escollit tingui l'espectre bacterià més estret necessari per ser efectiu. El terme "apropiat" es refereix a l'elecció no només del correcte, sinó a la dosi i la durada adequades per tal d'evitar el desenvolupament de resistències.⁽¹⁾

Consideracions prèvies abans d'iniciar un tractament antibiòtic

L'elecció del fàrmac és el resultat del coneixement dels productes, el malalt i de l'episodi patològic. Un decàleg ens pot ajudar. Ha de tenir els punts següents: 1) Diagnòstic clínic correcte o com a mínim de sospita. 2) Identificació presumptiva de l'agent etiològic mitjançant dades clíni-

ques i estudis microbiològics, quan estiguin indicats. 3) Coneixement de la sensibilitat de l'agent causant, quan sigui possible; en cas contrari, del nivell de resistències en l'àmbit de treball. 4) Característiques del pacient (edat, tractaments previs, tolerància, afectació del seu estat general, localització de la infecció, funció hepàtica i renal, administració d'altres fàrmacs). 5) Farmacocinètica i farmacodinàmica (via, quantitat, durada). 6) Mecanisme d'acció. 7) Moment d'inici. 8) Toxicitat. 9) Cost. 10) Tolerància i facilitat de compliment.^(1,2)

En funció de tot això, el pediatre tindrà la idea de la conveniència o no d'administrar l'antibiòtic idoni per al procés infeccios.

La major part de les infeccions de les vies respiratòries superiors, que constitueixen la principal patologia infecciosa de la infància, són d'etologia vírica, i per tant no necessiten teràpia amb antibiòtics, com ja s'ha explicitat (Taula 1).

Taula 1. Infància i tractaments antibiòtics

- A la primera infància, se solen presentar múltiples infeccions de les vies respiratòries i gastrointestinals. La gran majoria són d'etologia vírica.
- Les infeccions víriques evolucionen fins a curar-se per la pròpia resposta immunològica de l'individu. No calen antibiòtics, ja que els virus no hi responen. S'ha de fer comprendre a les famílies que la febre que acompaña aquestes infeccions no se soluciona amb antibiòtics. De vegades, les infeccions de les vies respiratòries poden arribar a durar deu dies.
- Cal conscienciar les famílies que febre no és sinònim d'infecció bacteriana i administració d'antibiòtics.
- Només el metge ha de decidir quan són necessaris i quan no, en funció del diagnòstic.
- Emprar antibiòtics en la fase inicial de les infeccions víriques no prevé de la possibilitat de coinfecció o posterior infecció bacteriana. Utilitzar-los fins i tot pot augmentar el risc d'aparició de bacteris resistentes.
- Una porció important de les infeccions d'orella necessita tractament antibiòtic. Per al refredat comú no cal. La presència de mucositat verdosa i/o espessa és freqüent en els nens, i no sempre és sinònim de sinusitis que s'hagi de tractar amb antibioteràpia. La bronquiolitis, la més freqüent de les infeccions de les vies respiratòries baixes en menors de vint-i-quatre mesos no necessita antibiòtics.
- La odinofàgia no equival a amigdalitis bacteriana. La tos té múltiples causes, moltes vegades és deguda a infeccions víriques; aquest síntoma no s'ha de tractar mai amb antibiòtics.

Inici del tractament

Un dels interrogants és “quan”. Per bé que existeixen evidències que el tractament precoç en algunes infeccions està relacionat amb un millor pronòstic, també s'hi associa l'increment potencial de la resistència. Esperar el resultat dels exàmens per conèixer l'agent etiològic d'una malaltia permet un ús més racional dels fàrmacs, però, de l'espera, també en pot derivar una progressió de la infecció. La mortalitat per infeccions agudes està determinada no només per la infecció en si mateixa, sinó

també per la resposta del pacient i la disfunció orgànica que en resulti. La ràpida eliminació de l'agent pot aturar o reduir la progressió de la disfunció orgànica.

Des del punt de vista de l'inici, ens trobaríem tres situacions: a) administració a la primera hora del diagnòstic; s'hi inclourien les septicèmies, meningitis, pacients immunodeprimits, pacients que el seu quadre clínic presenta sensació de gravetat juntament amb inestabilitat hemodinàmica o fasciïtis necrotitzant; b) administració entre quatre i vuit hores després del diagnòstic, en pacients amb malalties o factors de risc que comprometen el bon pronòstic però amb estabilitat clínica, cosa que permet recollir mostres o fer exploracions d'imatge complementàries; en aquest grup hi ha els nounats; c) administració entre vuit i vint vint-i-quatre hores després del diagnòstic; hi trobaríem els lactants febrils amb possible infecció urinària, la febre sense focus fora del període neonatal, la pneumònica amb estabilitat respiratòria i clínica, entre altres.

L'ús del decàleg ha de fer reflexionar el clínic abans d'iniciar el tractament. El començament de l'antibioteràpia es farà sempre després de l'orientació sindròmica del quadre clínic, cosa que comporta tenir en compte quin és l'agent o els agents causants de la infecció més probables. Per això cal basar-se en el coneixement dels microorganismes implicats amb més freqüència en el procés, l'edat del nen, els antecedents i el període estacional. El pas següent és la necessitat i/o utilitat d'obtenir mostres per fer estudis microbiològics, cosa que de vegades és senzill i inevitable, com en les infeccions urinàries, meningitis, septicèmies, sospita o risc de bacterièmia, entre altres, i en altres casos és recomanable, com ara en les faringoamigdalitis, la tos ferina o les pneumònies. La recollida dels cultius s'ha de fer de manera impecable, ja que fer-ho incorrectament pot comportar una confusió de resultats a causa de contaminacions.⁽³⁾

A continuació caldrà escollir el fàrmac, la via d'administració, la dosi i la durada del tractament.

A l'hora de triar l'antimicrobià, interessa pensar si es farà un tractament per monoteràpia o amb una combinació d'antibiòtics, en la possible susceptibilitat teòrica, la difusió del fàrmac fins al punt de la infecció, l'edat, els aspectes farmacodinàmics (comprendre de les determinants

de l'activitat clínica del fàrmac) i farmacocinètics (característiques del fàrmac i particularitats del pacient), possibles interaccions i els efectes tòxics (Taula 2).

Taula 2. Comentaris sobre aspectes d'aplicació quotidians

- El percentatge de temps en què l'antibiòtic roman per sobre de la Concentració Mínima Inhibitòria (CMI) de l'agent etiològic té relació amb la curació bacteriològica.
- Superar un 40-50 % de l'interval mitjançant les concentracions d'antibiòtic permet tractar algunes infeccions, com la faringoamigdalitis estreptocòccica, amb intervals d'administració d'amoxicil·lina cada dotze hores.
- L'amoxicil·lina/àcid clavulànic és un antibiòtic que s'empra exageradament i desproporcionada en relació a la necessitat real. Es tracta d'una associació amb activitat contra la majoria de microorganismes productors de β lactamasa plasmídica i alguns de producció cromosòmica, com també contra alguns anaerobis. No millora l'activitat contra microorganismes la resistència als antibòtics β lactàmics dels quals no sigui intervinguda per les β -lactamases.
- L'amoxicil·lina/àcid clavulànic, per tant, no ha de ser un antibiòtic de primera elecció davant del pneumococ, estreptococ β hemolític, *Haemophilus* no productors de β -lactamases (només entre un 20 i un 50 %, depenen del país, són productors de β -lactamases), profilaxi de la infecció urinària. En el cas de les infeccions cutànies per estafilococ, per bé que és actiu contra aquest microorganisme, s'ha d'actuar amb penicil·lines isoxazòliques o cefalosporines de primera generació, ja que el seu espectre és més reduït i no altera els enterobacteris.
- La utilització desmesurada i inadequada d'amoxicil·lina/àcid clavulànic per tractar infeccions pneumocòcciques pot comportar un error en la dosificació per fer front a altres microorganismes. La dosi d'amoxicil·lina respecte de la resta d'infeccions no és de 80-90 mg/kg/d, com podria ser en el tractament del pneumococ, sinó de 40-50 mg/kg/d.

La via d'administració ha d'estar condicionada per l'edat, gravetat del procés i estat general del pacient. El principal objectiu és aconseguir la concentració eficaç del fàrmac en el seu lloc d'acció, de la manera més ràpida i adequada possible. En general, es tria la via oral, però en el pe-

ríode neonatal o en situacions d'emergència clínica o vòmits, la millor via és parenteral (Taula 3).

Taula 3. Consells a les famílies sobre els tractaments amb antibòtics

- El nen ha de prendre les dosis en els intervals i el període de temps recomanats pel pediatre.
- És recomanable que les pautes d'administració siguin simples i s'adaptin a horaris fàcils de complir familiarment.
- Aspectes com el gust, l'olor, la consistència, la tolerància, el cost poden ser determinants en el compliment del tractament.
- Cal recordar com s'ha de preparar i conservar l'antibiòtic prescrit, que cal agitar-lo amb força abans de cada presa, que els preparats en forma de suspensió s'han de guardar a la nevera, i assegurar-se del moment que caduquen una vegada oberts.
- Ha de comentar amb el metge si pren algun aliment o fàrmac que pugui interferir en l'absorció del medicament.
- S'ha de complir el total de dies recomanat pel pediatre.
- No s'ha interrompre el tractament encara que desaparegui la febre o el nen es trobi millor.
- No s'han d'adquirir antibòtics sense la corresponent recepta mèdica.
- No s'ha de guardar l'antibiòtic sobrant, d'alguns dels preparats, per utilitzar-lo en un futur.

La dosi es calcula en base al pes o superfície corporal. Les diferències en els volums de distribució i taxes de depuració la condicionen. L'interval entre les administracions dependrà de la vida biològica mitjana del fàrmac. La metabolització activa és més curta des dels últims mesos del primer any i durant tota la primera infància que en edats posteriors.

La durada és difícil d'establir amb objectivitat, tot i que en les guies es marquen uns temps. Eradicar el microorganisme o eliminar-ne les manifestacions, dependent de cada infecció, serà el que marcarà els temps.

S'ha de recordar que, en un gran nombre d'infeccions, l'eliminació de l'agent causal és ràpida però es mantenen les inflamacions consegüents a la infecció, la qual cosa comporta la persistència d'algunes manifestacions clíniques. Aquesta persistència de la inflamació fa que alguns tractaments es puguin prolongar, de vegades, de manera innecessària. En general, es pot dir que es mantindran entre tres i cinc dies més després de la desaparició de la simptomatologia. Com ja comentava M. Radetsky el 1990, “fins i tot en absència de dades específiques, certs números tenen el poder de satisfer i donar confiança... set, deu, catorze, vint-i-un dies semblen segurs“.^(4,5)

En pediatria també s'ha de tenir en compte l'acceptació, de la qual depèn el compliment de tot el tractament, que és fonamental.

Fracassos del tractament antibiòtic

Hi ha diverses causes possibles. Les unes estan relacionades amb l'individu, com poden ser la presència d'immunodeficiències, la possibilitat d'alteracions anatòmiques en les infeccions urinàries o, en vies respiratòries baixes, la possibilitat de la presència d'un cos estrany. Però en general cal tenir en compte l'error diagnòstic, l'error de presumpció etiològica, les resistències adquirides del microorganisme, l'ús d'un antibiòtic inadequat, dosis o vies d'administració inadequades, una difusió inadequada al punt de la infecció, les interaccions amb altres fàrmacs o l'incompliment del tractament.⁽⁵⁾

Tractament de la infecció en el període neonatal

Els antimicrobians s'empren àmpliament en el període neonatal. L'elevada morbiditat i mortalitat que provoquen les infeccions en aquest període ho justifiquen. En aquesta edat, el desenvolupament limitat del sistema immunitari, especialment en el preterm (menys de trenta-set setmanes d'edat gestacional) i el nounat de baix pes (< 2.500 g), la limitada expressivitat clínica i les dificultats per confirmar l'etiològia afavoreixen la difusió de la infecció.

Potser és l'única moment de la infància en què l'etiològia bacteriana su-

pera la vírica com a causa de malaltia. Al mateix temps, no és infreqüent que es produueixi una resistència antibiòtica entre els enterobacteris causants de la infecció, especialment en les unitats de cures intensives neonatals dels hospitals de tercer nivell.

L'absorció, distribució, metabolisme i excreció varia de manera constant en el període neonatal, de manera que les dosis s'han de valorar en relació amb la maduresa, que indiquen per les edats cronològica, gestacional i ponderal.

Les tres principals característiques que condicionen la terapèutica antibiòtica d'aquesta edat són: a) la immaduresa enzimàtica, que intervé en els mecanismes de desintoxicació hepàtica, excreció renal i la funció eritrocitària; b) la competitivitat existent en el transport de substàncies, motivada per la limitada quantitat de proteïnes; c) l'existència d'un gran espai intravascular i la incrementada permeabilitat vascular. Si no s'observen i no s'apliquen les diferències relacionades amb l'edat i la maduresa, se'n poden derivar efectes tòxics o inefectivitat de la teràpia.

En el nadó, el compartiment extracel·lular representa aproximadament el 40 % del pes corporal, mentre que la massa hídrica total de l'organisme, el 75 %. Hi ha una bona correlació entre el compartiment extracel·lular, la superfície corporal i la massa cel·lular. La vinculació de les dosis aplicables amb la superfície, la massa o el compartiment extracel·lular mantenen unes relacions molt semblants. Pel que fa a la distribució, cal mencionar especialment la permeabilitat incrementada de la barrera hematoencefàlica del nouvat.

En l'absorció gastrointestinal, hi ha diferències fonamentals en el pH i en la motilitat. Hi ha diversos condicionants. El trànsit gàstric és més lent, la qual cosa afavoreix la modificació de les substàncies ingerides. Les superfícies secretores, absortives i el gruix de la mucosa estan més desenvolupats que l'estructura muscular. Això fa que, encara que una part del contingut passi ràpid, una altra s'estaciona i es buida lentament. Un altre element és la hipoclorhídria inicial, tot i que és menys important els altres factors esmentats.

Ja s'ha assenyalat la immaduresa enzimàtica, ja que la funció hepàtica està subdesenvolupada i, conseqüentment, hi ha la deficiència d'enzims.

Tot i que la menor capacitat metabòlica del lactant no es pot generalitzar, s'ha de recordar que una part substancial (> 30 %) sol ser metabolitzada per una via no renal.

El transport associat a les proteïnes, que està en equilibri amb la fracció lliure, depèn de la seva presència, de la seva capacitat d'unió, de l'existeència de punts d'unió i de productes competidors que les desplacen. La proteïna fonamental és l'albúmina, que és la que durant els primers dies facilita la unió a la bilirubina no conjugada.

La funció renal, encara que no està inclosa en els factors fonamentals esmentats anteriorment, també té importància, ja que a la depuració renal de medicaments també l'afecta el desenvolupament normal. Adquireix una funció com la de l'adult, de manera molt variable, en edats compreses entre dos i dotze mesos. En el període neonatal, la filtració glomerular i la secreció tubular solen ser del 30 al 60 % dels valors de l'adult. La seva variació allarga la vida mitjana. La influència en la pràctica diària de la dosificació en nounats és important per als aminoglucòsids, ja que en nivells elevats comporten un risc important de toxicitat. Això comporta la necessitat de monitoritzar-los.

L'absorció intramuscular és variable i està condicionada pel baix flux circulatori, l'escàs desenvolupament muscular, la relativament baixa capacitat de contracció muscular per la ineficàcia de l'activitat i l'increment del percentatge d'aigua per unitat de massa muscular. Però aquests no són els únics elements. La insuficiència circulatòria perifèrica, sovint associada als processos infecciosos que motiven, en els nounats, l'administració d'antibiòtics, en redueix l'aportació sanguínia i en limita l'absorció.

Dels canvis que provoca el creixement en la farmacodinàmica, se'n té molta menys informació. És evident que se'n produeixen en el nombre de receptors i en la seva afinitat, des del període neonatal fins a l'adolescència i l'edat adulta. I també hi ha modificacions de l'acoblament de receptors-efectors, cosa que origina canvis propis del desenvolupament, en l'efecte clínic de certs medicaments, fins i tot mantenint els nivells plasmàtics.^(6, 7)

Els tractaments antibiòtics en aquest període sempre són empírics i es-

tan influïts pels agents etiològics habituals de les unitats i la seva endemicitat, les susceptibilitats particulars, la penetració dels antibiòtics en el sistema nerviós central o la toxicitat. No obstant això, els agents etiològics variaran, també de manera empírica, segons el moment cronològic de la infecció.

La infecció prenatal: amb ruta de contagi transplacentària o ascendent, amb factors de risc com són la infecció materna i una ruptura prematura i prolongada de membranes, en què el agents més comuns són el Treponema i el Toxoplasma.

La infecció precoç (< 7 dies): amb ruta de contagi a través del canal del part; amb factors de risc com la ruptura prematura i/o perllongada de membranes, part en condicions traumàtiques o sèptiques, corioamnionitis, infecció urogenital, prematuritat en una quarta part de casos, anòxia fetal, entre altres, febre materna en les primeres vint-i-quatre hores després del part o part múltiple. Els agents etiològics més comuns són *l'E. coli*, l'estreptococ grup B, el *Klebsiella*, l'enterococ, el *Listeria monocytogenes* i altres enterobacteris. La seva forma clínica de presentació sol ser inespecífica o com *distress respiratori*, i el percentatge de mortalitat oscil·la entre 5 i 15.

La forma tardana (de 7 a 30 dies): amb procedència dels microorganismes del tracte del canal del part, però també hospitalaris i comunitaris. La forma clínica de presentació sol ser focal. La mortalitat, entre 2 % i 10 %.

La forma molt tardana (> 30 dies): les complicacions del treball de part són habituals, la mitjana de pes és < 1.000 grams, la font d'infecció és nosocomial, la forma de presentació, focal, i el tant per cent de mortalitat, entre 5 i 60.

La dosificació dels fàrmacs s'ha d'adaptar al pes de naixement i dies de vida. Com que el focus d'infecció es desconeix, el tractament s'ha de dirigir cap a la bacteriemia i la meningitis (aproximadament una quarta part de les septicèmies cursen amb meningitis). Les associacions més emprades en les infeccions precoses són ampicil·lina-gentamicina o ampicil·lina-cefotaxima. Que no hi hagi afectació meníngia afavoreix l'ús de la primera combinació. La segona es reserva per als casos amb afectació meníngia per l'excel·lent penetració de les cefalosporines en el

teixit nerviós. Encara que hi ha qui defensa la utilització de l'associació ampicil·lina-cefotaxima com a tractament inicial generalitzat, no s'ha demostrat que sigui més eficaç respecte de l'altra combinació. La cefalosporina de tercera generació no és activa contra l'enterococ o el *Listeria* i, a més, l'ús generalitzat de les cefalosporines afavoreix el desenvolupament de multiresistències. La combinació ampicil·lina-gentamicina és activa contra l'estreptococ del grup B, l'enterococ, el *Listeria*, l'*E. coli* i altres enteropatògens. A les àrees amb un elevat percentatge (10 % o més) d'infeccions per microorganismes productors de betalactamases d'ampli espectre (BLEES), es recomana l'associació meropenem o cefepime-gentamicina. Davant la sospita de *Pseudomonas*, per bé que és important conèixer la sensibilitat de les aïllades en la unitat neonatal, el tractament empíric ha de ser de ceftazidima associada a tobramicina.

El nadó nascut a terme que és reingressat a les vuit setmanes de vida sense un focus d'infecció aparent, l'associació ampicil·lina-cefotaxima o vancomicina-cefotaxima poden ser útils.

Els tractaments han de variar davant la sospita de diversos focus possibles com a causa de la infecció. Per a la meningitis, associació ampicil·lina-cefotaxima. Per a les infeccions cutànies, associació cloxacil·lina-gentamicina o vancomicina-gentamicina per la possible relació amb l'estafilococ, amb possibilitats de resistència a meticil·lina (SARM) i de bacteris gramnegatius. Per a l'onfalitis, davant la possibilitat que es trobin anaerobis, l'associació ha de ser cefotaxima o gentamicina-clindamicina amb vancomicina si se sospita que hi ha SARM. Quan existeixin indicis de septicèmia d'origen gastrointestinal, la possible presència d'anaerobis ha d'orientar el tractament cap a l'associació clindamicina o metronidazol amb aminoglicòsid o piperacil·lina-tazobactam i gentamicina.⁽⁸⁾

Les infeccions urinàries en aquest període soLEN acompanyar les bacteriemies i la possibilitat etiològica és l'esmentada anteriorment. A partir del mes de vida, els enterobacteris en són els agents etiològics més habituals, però no es pot eludir que els responsables en siguin l'enterococ o l'estreptococ del grup B, de manera que el tractament empíric fins a conèixer l'agent etiològic ha de ser amb ampicil·lina-gentamicina.

En el primer mes de vida, si cal fer profilaxi de la infecció urinària per malformació o reflux, l'antibiòtic que s'ha d'emprar és l'amoxicil·lina o

el cefadroxil. El motiu és que a aquesta edat cal evitar la possible toxicitat dels fàrmacs que habitualment es fan servir en nens més grans, com el cotrimoxazol (que interfereix en la síntesi de l'àcid fòlic).

En les formes molt tardanes de septicèmia durant l'estada a la sala de nadons, els agents comensals i SARM han de ser considerats possibles agents etiològics, i l'associació recomanada per combatre’ls ha de ser vancomicina-gentamicina o amikacina. Una associació pertinent en cas de meningitis nosocomial podria ser vancomicina i ceftazidina.

Els fàrmacs indicats per a la toxoplasmosi congènita són l'associació sulfadiazina dotze mesos – pirimetamina dos-sis mesos, i per a la sífilis, la penicil·lina durant deu dies.

Sobre l’ús de determinats antibiòtics en aquest període de la vida, hi ha dos aspectes que convé comentar. El primer és en relació a la ceftriaxona: no s’ha d’utilitzar en pacients que rebin preparats administrats per via intravenosa i que continguin calci, tant si és per nutrició parenteral com per altres motius, per la possibilitat que provoqui precipitacions als pulmons i ronyons. No existeixen dades sobre l’ús de ceftriaxona combinada amb calci oral o de ceftriaxona intramuscular i preparats de calci oral. En els casos d’hiperbilirrubinèmia, és preferible fer servir cefotaxima que no ceftriaxona. El segon aspecte a tenir en compte és sobre la gentamicina o els aminoglucòsids en general: es tracten de fàrmacs nefrotòxics, que poden provocar un fracàs renal agut i una posterior lesió associada a l’efecte acumulatiu. L’ús associat a les bacteriemies i septicèmies no sempre comporta un benefici. S’ha de ser reflexiu per veure la importància de retirar-lo quan es conegui l’agent i la seva sensibilitat i ja es pugui tractar amb monoteràpia amb un altre antibiòtic.

Un altre dels grans problemes a les unitats de neonatologia és la presència dels microorganismes productors de betalactamases extenses o carbapenemases. La prevenció de la infecció nosocomial és imprescindible, i conèixer molt bé així mateix les sensibilitats dels microorganismes habituals de la unitat per iniciar els tractaments empírics.^(2,9) (Taula 4)

Tabla 4. Resistència als antibiòtics

- L'ús massiu i indiscriminat d'antibiòtics en medicina, veterinària i fitopatologia ha accelerat l'aparició de resistències.
- L'eclosió de les soques resistentes és conseqüència de mutacions o recombinacions genètiques espontànies. Els antibiòtics, en general, no indueixen a resistència, sinó que seleccionen les soques resistentes eliminants les sensibles.
- La reducció de l'ús d'antibiòtics, l'optimització de la farmacodinàmica i la farmacocinètica, la reducció de l'espectre, la no prolongació innecessària dels tractaments i l'elaboració de pautes basades en l'ecologia de cada institució o àmbit territorial de referència ajuden a reduir les soques resistentes.
- És important i imprescindible fer servir antibiòtics d'espectre reduït per combatre etiologies conegeudes.

Recomanacions per al tractament antibiòtic dels nens obesos

El procediment habitual d'establir la dosi per quilo de pes o bé per la de la superfície corporal pot provocar, en aquests nens, una exposició a concentracions plasmàtiques elevades si l'antibiòtic no es distribueix lliurement en el teixit gras. Les molècules hidrofíliques en són les perjudicades. Per tant, s'ha d'adaptar les dosis mitjançant fòrmules amb un ajust de pes de 30 a 50 % de la diferència entre el pes corporal total i l'esperat (percentil 50 per edat per alçada actual en m^2) segons els diferents grups antibiòtics.⁽⁸⁾

Bibliografia

1. Álvez F., 2010. “Uso racional de antibióticos en las infecciones más comunes de los niños”. *An Pediatr Contin.* 8(5):221-230.
2. Moraga Llop F.A., Cabañas Poy M.J., 2014. *Guía de antiinfecciosos en pediatría 8^a Ed.* Ergon, Majadahonda.
3. Pong A.L., Bradley J.S., 2005. “Guidelines for the selection antibacterial therapy in children”. *Pediatric Clin North Am.* 52(3): 869-894.
4. Riordan A., 2016. “5, 7, 10 or 14 days: appropriate duration of treatment for bacteraemia or an example of ‘antimicrobial bingo’?” *Arch Dis Child.* 101(2): 117-118.
5. Rodrigo C., 2010. “Uso de los antimicrobianos en la población pediátrica”. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 28(5):310-320.
6. Chavez-Bueno S., Stull T.L., 2009. “Antibacterial agents in pediatrics”. *Infect Dis Clin North Am.* 23(4): 865-880.
7. Montalván González G.L., 2011. *Rev Cubana Pediatr.* 83(1):74-86.
8. Bradley J.S.,Nelson J.D., 2016. *Nelson's Pediatric Antimicrobial therapy.* American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village.
9. Prats G., Larrosa N., 2007. “Situació actual de la resistència bacteriana als antibiòtics en pediatria”. *Pediatr Catalana.* 67(5): 225-234.

5. TRACTAMENT ANTIBIÒTIC SEGONS SÍNDROMES CLÍNIQUES EN LA INFÀNCIA A PARTIR DE TRES MESOS

A. Martínez-Roig, assessor en infectologia. Servei de Pediatría. Hospital del Mar i Fundació Hospital de Nens. Barcelona.

En la pràctica clínica habitual i, fonamentalment, en l'atenció primària, és impossible tenir identificat el microorganisme que provoca una malaltia i conèixer la seva sensibilitat en el moment de la visita del pacient. Això fa que l'antibioteràpia es basi en l'empirisme segons les diverses síndromes clíniques.

Infeccions de les vies respiratòries altes

Faringoamigdalitis. Els agents etiològics més habituals són els virus, però entre els bacteris, la principal és l'estreptococ β -hemolític del grup A, responsable del 30-40 % dels casos en les edats entre tres i tretze anys i d'un 5-15 % en els menors de tres anys. L'orientació diagnòstica clínica per si sola no distingeix entre les infeccions víriques i les bacterianes. Per objectivar l'agent etiològic, s'ha de fer mitjançant la selecció clínica de pacients, no de manera general. Un 20 % de nens poden estar colonitzats i no presentar símptomes, la qual cosa pot conduir a falsos positius en els estudis i, conseqüentment, a la utilització desmesurada d'antibiòtic.

El tractament de l'amigdalitis estreptocòccica inclou penicil·lina V, amoxicil·lina o penicil·lina G benzatina quan no es pot administrar per via oral, mentre que, en els casos d'al·lèrgia a la penicil·lina, s'ha de valorar l'ús d'azitromicina o josamicina.⁽¹⁾

Una etiologia diferenciada de l'adolescent és l'*Arcanobacterium haemolyticum*, que es presenta amb faringitis, febre, tos seca i exantema escarlatiniforme en més de la meitat dels casos, que solen anar陪伴ats de picor. El tractament ha de ser azitromicina 10 mg/kg/d el primer dia, seguit de 5 mg/kg/d durant cinc dies complets. (Taules 1 i 2)

Taula 1. Tractament de la faringoamigdalitis estreptocòccica

Antibiòtic	Dosi	Durada
Penicil·lina V	< 12 anys o < 27 Kg 250 mg cada 12 hores	10 dies
	> 12 anys o > 27 Kg 500 mg cada 12 hores cada 12h	
Amoxicil·lina	50 mg/kg/d cada 12-24 horas	10 dies
Penicil·lina	< 12 anys o < 27 Kg 600.000 UI	1 dia
Benzatina	> 12 anys o > 27 Kg 1.200000 UI	

Taula 2. Tractament de la faringoamigdalitis estreptocòccica en els casos d'al·lèrgia a la penicil·lina

Tipus de reacció immediata		
Antibiòtic	Dosi	Durada
Azitromicina	20 mg/kg/d cada 24 h	3 dies
Josamicina	30 mg/kg/d cada 8-12 h	10 dies
Tipus de reacció retardada		
Cefadroxilo	30 mg/kg/d cada 12 h	10 dies

Otitis mitjana aguda. Els agents etiològics més freqüents són l'*Streptococcus pneumoniae* (30-35 %) i l'*Haemophilus influenzae* (20-25 %), que habitualment no són tipables i dels quals un 30-50 % poden ser productors de β lactamases, el *Moraxella catharralis* (1-10 %), l'*Streptococcus pyogenes* (3-5 %), virus (20-30 %) i un 16-25 % de casos en què no se n'aconsegueix aïllar cap. Hi ha la possibilitat de curació espontània, que varia segons l'agent etiològic. Amb l'*Haemophilus influenzae* pot arribar a ser del 48 %, amb el *Moraxella catharralis* del 75 % i amb el pneumococ del 19 %.

El problema de l'otitis mitjana aguda és estar segurs o no del diagnòstic quan no hi ha supuració. Com que la diagnosi sempre es basa en la

clínica i l'otoscòpia, no sempre és fàcil. Clínicament, es considera una otitis confirmada quan hi ha otorrea o otàlgia en les quaranta-vuit hores prèvies, i si aquesta darrera està associada a bombament timpànic. Es considera probable, de manera molt restringida, davant la presència d'otàlgia amb evidència d'exsudació i un envermelliment timpànic fort, febre o infecció recent de via respiratòria alta. Els casos en què, sense poder visualitzar el timpà, la presència d'otàlgia explícita en un nen més gran o el plor nocturn injustificable en lactants amb infecció de les vies respiratòries o febre es poden catalogar com probables.

L'antibioteràpia en edats menors o iguals a sis mesos està indicada tant per a otitis confirmades com probables; entre sis i vint-i-quatre mesos ho està per a les otitis confirmades i els casos d'otàlgia intensa i/o febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$. En les otitis probables, si no hi ha símptomes greus, cal mantenir el pacient en observació i fer un control posterior al cap de quaranta-vuit hores. En majors de dos anys, quan hi hagi otitis confirmades sense símptomes greus, s'ha de mantenir l'observació i el control a les quaranta-vuit hores; en els casos amb otàlgia intensa i/o febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, es farà el tractament, i davant les otitis probables sempre observació i control posterior a les quaranta-vuit hores. El tractament escollit és amoxicil·lina, amoxicil·lina/clavulànic, mentre que l'azitromicina i, en menor grau, el levofloxacino són les alternatives en cas d'allèrgia a la penicil·lina. (Taules 3 i 4)

Taula 3. Tractament de l'otitis mitjana

Antibiòtic	Dosi	Durada
Amoxicil·lina *	80-90 mg/kg/d en 2-3 preses	10 dies
**Amoxicil·lina/ Àc. Clavulànic 100/12,5 mg	80-90 mg/kg/d de amoxicilna en 2-3 preses	10 dies

* En casos en què no n'hagin pres en els 30 dies anteriors.

** En infants amb conjuntivitis concomitant, casos de fracàs terapèutic al cap de 48-72 horas amb amoxicil·lina, alteració auditiva, immunodeprimits, menors de sis mesos o que hagin rebut tractament amb amoxicil·lina els 30 dies abans.

Taula 4. Tractament de l'otitis mitjana en cas d'al·lèrgia a la penicil·lina

Reacció immediata	Dosi	Durada
Antibiòtic		
Azitromicina *	10 mg/kg/d 1r dia cada 24h 5 mg/kg/d a partir del 2n dia cada 24 h	5 dies
Levofloxacino	10 mg/kg cada 12 hores de 6 mesos a 5 anys 10 mg/kg cada 24 hores en > 5 anys	10 dies
Reacció retardada	Dosi	Durada
Cefpodoxima	10 mg/kg/d cada 12 h	10 dies

* Risc de resistència a pneumococ 20-25 % en el nostre entorn.

A les zones on s'ha implementat de manera sistemàtica la vacunació antipneumocòccica amb la vacuna 13-valent, s'ha detectat una disminució d'incidència del pneumococ, especialment dels serotips vaccínics, fins i tot els resistentes a la penicil·lina, i l'ascens d'*H. influenzae*, amb una freqüència de productors de β-lactamasa que pot arribar al 70-80 %. Aquestes dades podrien comportar un gir espectacular en el tractament recomanat si fossin dades generals.^(2,3,4)

Otomastoiditis. Els agents etiològics són els mateixos de l'otitis. S'ha de distingir entre la forma simple, en la qual només hi ha inflamació de la mucosa, o les formes amb pretositis i/o osteïtis, en què hi ha afectació del periosti i fins i tot de la trabècula òssia. Hi ha una forma clínica seqüencial d'una otitis tractada sense resultat eficient i una altra que apareix gairebé de forma concomitant a les manifestacions clíniques d'otitis que poden condicionar el tractament antibiòtic, que sol ser amoxicil·lina, penicil·lina G sòdica, amoxicil·lina/clavulànic o cefotaxima. (Taula 5)

Taula 5. Tractament de les otomastoiditis

Antibiòtic	Dosi	Durada
Amoxicil·lina *	80-90 mg/kg/d cada 8 hores	14 dies
Penicil·lina G sòdica *	250. 000 UI/kg 4-6 preses dia	14 dies
**Amoxicil·lina/ Àc. clavulànic 100/12,5 mg	80-90 mg/kg/d d' amoxicil·lina cada 8 hores	21 dies
*** Cefotaxima	150-200 mg/kg/d cada 8 hores	21 dies ***

* En les formes d'inici concomitant amb otitis.

** En les formes aparegudes després del tractament de l'otitis.

*** Es pot fer un tractament seqüencial amb amoxicil·lina/àc.clavulànic a criteri del clínic i en funció de l'evolució.

Pot ser necessària la cirurgia en els casos d'abscessos, osteïtis i evolucions tòrpides a banda del tractament antibiòtic i en les possibles complicacions intracranials.⁽²⁻⁴⁾

Rinosinusitis. Malaltia de diagnòstic clínic. S'ha d'establir clarament la diferència entre la rinosinusitis aguda i la sinusitis bacteriana. La primera, responsable del 90-98 % dels casos, és una infecció viral que es resol espontàniament en el curs de set dies, màxim deu. La sinusitis bacteriana és la que presenta secreció nasal mucopurulenta anterior i/o posterior, halitosi o tos o ambdues manifestacions, que es perllonguen més de deu dies, o la que apareix després d'una millora inicial de la forma aguda amb un empitjorament clínic o bé febre superior a 39 °C, rinorrea purulenta de més de tres dies. Sol ser febril. S'ha de recordar que les etmoiditis poden provocar l'aparició de cel·lulitis orbitària o periorbitària.

Els agents etiològics són els mateixos que en les otitis. El tractament antibiòtic s'ha d'adreçar exclusivament als pacients amb clínica febril, tos persistent que altera el son, cefalea o mal a la cara, afectació sistèmica, manifestacions de cel·lulitis periorbitària. És equiparable al de les otitis (Taula 5). No hi ha unanimitat sobre la durada. Oscila entre set i vint-i-un dies depenent de formes agudes, subagudes o solapades.⁽²⁻⁴⁾

Infecció de les vies respiratòries baixes

Pneumònia adquirida en la comunitat. Els agents etiològics varien amb l'edat. Durant els primers tres o quatre mesos domina l'etologia vírica; a partir d'aquesta edat fins a cincs anys, el pneumococ, i a partir d'aleshores sol aparèixer el *Mycoplasma pneumoniae*.

L'orientació empírica de l'etologia s'ha d'establir per: a) clínica; b) epidemiologia; c) experiència. La suma i valoració de totes les dades ha de configurar el presumpte diagnòstic etiològic. Les dades recollides mitjançant les proves complementàries, com reactants de fase aguda i les anomalies de la fórmula leucocitària, no són decisòries i s'han de tenir per bastant inespecífiques. Encara que una leucocitosi amb desviació a l'esquerra i una proteïna C reactiva o VSG elevades s'hagin de considerar suggestives d'infecció bacteriana, no són dades patognomònics. No s'ha d'establir mai una possible sospita etiològica mitjançant exclusivament l'ús dels marcadors de reacció de fase aguda inflamatòria. Sempre s'han de conjugar les dades clíniques amb les del laboratori, que tenen més pes. El tractament (Taules 6 i 7) ha de ser empíric i orientat clínicament. Davant la sospita de pneumònia pneumocòccica, s'han de recordar els valors de sensibilitat relacionats amb les concentracions inhibidores mínimes (CMI) de penicil·lina en les mostres no meníngees, de $\leq 2 \mu\text{g}/\text{ml}$ (sensibles), $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ (sensibilitat intermèdia) i $\geq 8 \mu\text{g}/\text{ml}$ (resistents). Els valors $\geq 4 \mu\text{g}/\text{ml}$, que en l'actualitat solen ser escassos, han de fer considerar tractaments alternatius a la penicil·lina.

Taula 6. Tractament de les pneumònies

Antibiòtic	Dosi	Durada
< 3 mesos Ampicil·lina + Gentamicina	150 mg/kg/d, cada 6 h. 3-7 mg/kg/d, cada 24 h.	7-10 dies
> 3 mesos a 5 anys Amoxicil·lina *	80-90 mg/kg/d, cada 8 h.	5- 7 dies
> 3 mesos a 5 anys Amoxicil·lina/ Àc. Clavulànic ** 100/12,5 mg	80-90 mg/kg/d, cada 8 h.	7-10 dies
> 3 mesos a 5 anys Penicil·lina G sòdica ***	250.000 UI/kg/d, cada 4 h.	7-10 dies
> 3 mesos a 5 anys Cefotaxima ****	200-300 mg/kg/d, cada 8 h.	14 dies
> 5 anys amb sospita de <i>Mycoplasma</i> Azitromicina	10 mg/kg/d, 1r dia, cada 24 h. 5 mg/kg/d, del 2n al 5è dia, cada 24 h.	3-5 dies

* Sospita d'etologia pneumocòccica i sense necessitat d'hospitalització.

** En no vacunats d'*H. influenzae* tipus tant si és necessària l'hospitalització com si no.

*** Sospita d'etologia pneumocòccica i necessitat d'hospitalització, en pacients a qui posteriorment es pugui aplicar un tractament seqüencial amb amoxicil·lina.

**** En casos greus que necessitin UCI o amb factors de risc de pneumococ amb resistència a la penicil·lina.

Taula 7. Tractaments de les pneumònies en els casos d'allèrgia a la penicil·lina

Reacció inmediata	Dosi	Durada
Levofloxacino *	10 mg/kg/d, cada 24 h.	14 dies
Vancomicina	60 mg/kg/d, cada 6 h.	7-10 dies
Vancomicina + Azitromicina	** 60 mg/kg/d, cada 6 h. 10 mg/kg/d, 1er dia, cada 24 h. 5 mg/kg/d, del 2n al 5è dia, cada 24 h.	14 dies
Reacció retardada	Dosi	Durada
Cefuroxima	150 mg/kg/d, IV, cada 8 h. 30 mg/kg/d, oral, cada 12 h.	7-10 dies
Ceftibutè	9 mg/kg/d, cada 12-24 h.	7-10 dies

* Formes greus; es pot emprar igualment en les formes greus de reacció retardada

** Risc de resistència a pneumococ 20-25% en el nostre entorn.

Sempre és imprescindible un control clínic i potser radiològic al cap de quaranta-vuit hores des de l'inici del tractament per valorar la possibilitat de complicacions tipus pneumònia necrotitzant o empiema. En cas que es presenti, el tractament s'haurà d'adaptar amb l'addició de clindamicina, en el primer cas, per frenar la síntesi de les proteïnes de la toxina, i practicant un drenatge en l'empiema.^(5,6)

El tractament seqüencial parenteral-oral, s'ha d'introduir quan el pacient estigui afebril >24 hores, amb un bon estat general, correcte estat d'hidratació, saturacions d'oxigen $\geq 92\%$, bona tolerància oral i competència familiar.

En els escolars, davant una pneumònia difícil de classificar, es fa servir l'associació amoxicil·lina + azitromicina, i en una situació greu no ben catalogada, l'associació penicil·lina + azitromicina o cefotaxima + azitromicina.

En els casos de sospita d'infecció per estreptococ beta hemolític del grup A, com podria ser en complicacions de la varicela, el tractament ha de ser l'associació de penicil·lina i clindamicina.

Tractament de la tos ferina. Les pautes recomanades actualment per tractar la tos ferina inclouen azitromicina i eritromicina en nens menors d'un mes i, posteriorment, azitromicina, claritromicina i cotrimoxazol.^(2,7) (Taula 8)

Taula 8. Tractament de la tos ferina

Edat	Antibiòtic	Dosi	Durada
< 1 mes	Elecció: Azitromicina Alternativa: Eritromicina	10 mg/kg/d cada 24 h 40-50 mg/kg/d cada 8 h	5 dies 14 dies
1-5 mesos	Elecció: Azitromicina Alternativa: Clarithromicina Cotrimoxazol	10 mg/kg/d cada 24 h 15 mg/kg/d cada 12 h 40 mg/kg/d Sulfametoxazol cada 12 h	5 dies 7 dies 14 dies
> 6 mesos	Elecció: azitromicina Alternativa: Claritromicina Cotrimoxazol	10 mg/kg/d cada 24 h 15mg/kg/d cada 12 h 40 mg/kg/d Sulfametoxazol cada 12h	5 dies 7 dies 14 dies
Adolescents i adults	Elecció: azitromicina Alternativa: Clarithromicina Cotrimoxazol	500 mg 1r dia 250 mg 2n-5è dia cada 24 h 500 mg/cada 12 h 750 mg Sulfametoxazol cada 12 h	5 dies 7 dies 14 dies

Infeccions de les vies urinàries

Des del punt de vista pediàtric, es considera pielonefritis aguda la que es presenta acompañada de febre >38,5 °C, associada a reactants de fase aguda elevats, dolor lumbar en nens grans i afectació de l'estat general. Comporta un risc potencial de lesió renal i posterior aparició de cicatrius corticals, especialment en els primers mesos. Es considera cistitis la que sol ser afebril, amb presència de símptomes miccionals, absència de dolor lumbar i que no comporta risc de lesió renal. La possibilitat d'un dany renal consecutiu i permanent és el que fa important un diagnòstic segur, un tractament eficaç i la necessitat d'exploracions que permetin detectar les possibles anomalies per tal d'evitar seqüeles a llarg termini.

El diagnòstic només es pot determinar amb un urinocultiu recollit, processat i interpretat de manera impecable. En nens amb incontinència, la mostra s'ha de recollir mitjançant punció suprapúbica o cateterisme vesical. La recollida mitjançant bossa estèril adherida a la regió perineal només es pot valorar quan el resultat és negatiu. Els valors de referència per considerar que la bacteriúria és significativa són de 10^2 en la recollida mitjançant punció suprapúbica o de 10^4 en el cateterisme vesical.

L'agent etiològic més habitual és l'*Escherichia coli*, responsable del 90 % de la infeccions adquirides en la comunitat, però cal no oblidar altres enterobacteris com el *Klebsiella spp.*, el *Proteus mirabilis* o l'enterococ.

Tractament. Inicialment, sempre s'ha de fer de manera empírica (Taula 9). En l'actualitat, hi ha la tendència a administrar d'entrada el tractament de les infeccions adquirides en la comunitat per via oral, però hi ha excepcions, que serien: a) <3 mesos; b) afectació moderada o greu de l'estat general; c) deshidratació; d) insuficiència renal; e) nefrouropaties conegudes; f) immunodeficiències; g) septicèmia; h) sospita d'infecció urinària complicada amb obstrucció de la via urinària o amb complicació local al ronyó tipus nefronia o abscés; i) mala tolerància oral; j) tractament antibiòtic les quaranta-vuit hores prèvies al diagnòstic; k) incompetència familiar.

Taula 9. Tractament de les infeccions urinàries

Antibiòtic	Dosi	Durada
< 3 mesos		
Ampicil·lina + Gentamicina *	100 mg/kg/d, cada 6 h. + 4-6 mg/kg/d, cada 24 h.	10-14 dies *
Ampicil·lina + Cefotaxima	100 mg/kg/d, cada 6 h. + 150 mg/kg/d, cada 8 h.	
> 3 mesos via parenteral		
Gentamicina *	5-6 mg/kg/d, cada 24 h.	
Cefotaxima	150 mg/kg/d, cada 8 h.	
Cefuroxima	150 mg/kg/d, cada 8 h.	10-14 dies *
Ceftriaxona	50-75 mg/kg/d, cada 24 h.	
Amoxicil·lina/àcid Clavulànic 100/12,5 mg	100 mg/kg/d, cada 8 h.	
> 3 mesos via oral		
Cefixima	8-10 mg/kg/d, cada 12-24 h.	
Cefuroxima axetil	30 mg/kg/d, cada 12 h.	10-14 dies *
Amoxicil·lina/ Àcid Clavulànic 100/12,5mg	45 mg/kg/d, cada 8 h.	En cas de cistitis 3- 5 dies.

* Hi ha la possibilitat de fer un tractament seqüencial a partir del moment en què hi hagi una bona resposta clínica, es conegui la sensibilitat i s'hagi comprovat que no es produeix obstrucció del flux urinari, generalment a partir de set dies.

En els últims anys, hi ha hagut un increment d'*E. coli* comunitaris productors de betalactamases d'espectre estès (BLEES), la qual

cosa comporta la possibilitat d'utilitzar fosfomicina oral (sal càlcica) 150 mg/kg/d cada sis hores per al moment en què es conegui la sensibilitat, no com a primera elecció empírica.

Quimioprofilaxi. En l'actualitat, es considera que el més important és la detecció precoç de la infecció i l'inici del tractament. S'ha de instruir la família per fer estudis d'orina durant episodis de febre sense focus, síndrome miccional o signes de sospita. Són indicats en refluxos de grau IV-V, acabats de néixer amb uropatia obstructiva, prèviament a la realització d'una cistografia miccional retrògrada i després de la valoració individual en casos d'infeccions recidivants encara que no existeixin anomalies morfològiques o reflux. Cefadroxil es el tractament escollit en nens menors de dos mesos, mentre que en infants més grans s'utilitza cotrimoxazol (Taula 10).

Taula 10. Quimioprofilaxi de les infeccions urinàries

Antibiòtic	Dosi	Durada
< 2 mesos		
Amoxicil·lina	15 mg/ kg/d cada 24 h	2 mesos
Cefadroxil	6 mg/ kg/ d cada 24 h	
> 2 mesos		
Trimetoprim	1mg/kg/d cada 24 h	Segons els casos
Cotrimoxazol	10 mg/kg/d Sulfametoxazol cada 24h	
Prèvia a cistografia		
Cotrimoxazol	50 mg/kg/d de Sulfametoxazol	1 dosi la nit anterior, 1 dosi el matí de l'endemà
Amoxicil·lina/ Àc. Clavulànic	45 mg/kg/d	60 minuts abans de la prova

Infeccions cutànies bacterianes

Poden ser primàries, secundàries o intervingudes per toxines. Les primàries es produeixen quan els microorganismes, generalment *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus*, envaeixen la pell sana. Les secundàries són les que s'originen sobre una dermatosi preexistent. El tercer tipus és el de les malalties estafilocòcciques i esteptocòcciques, en què hi intervenen toxines.

Tractament. Pot ser sistèmic o tòpic. El tractament sistèmic està condicionat pel grau d'extensió de les lesions, la seva profunditat, la ubicació i l'estat immunitari del pacient.

El tractament empíric ha de tenir en compte els agents etiològics més freqüents (Taula 11). En les formes generalitzades i profundes, el tractament ha de ser precoç per evitar disseminacions sistèmiques. La durada ha de ser entre una i dues setmanes en funció de les formes clíniques. El tractament antibiòtic pot ser insuficient per tractar els furòncols, la cel·lulitis o abscessos; segons el moment evolutiu d'aquestes lesions, la primera indicació terapèutica fins i tot pot ser el drenatge quirúrgic.

Taula 11. Tractament de les infeccions cutànies bacterianes

Microorganisme	Antibiòtic	Dosi
<i>S. Aureus</i> sensible a meticil·lina	Cloxacil·lina	50-100 mg/kg/d, VO, cada 6 h. 100-300 mg/kg/d, VI, cada 4-6 h.
	Cefazolina	50-100 mg/kg/d, cada 6-8 h.
	Cefadroxil	30 mg/kg/d, cada 12 h.
	Amoxicil·lina/ Àcid Clavulànic	40 mg/kg/d, VO. 100 mg/kg/d, VI, cada 8 h.
	Clindamicina	10-30 mg/kg/d, VO. 25-40 mg/kg/d, VI, cada 6-8 h.

Microorganisme	Antibiòtic	Dosi
<i>S. Aureus</i> resistant a meticil·lina	Cotrimoxazol	40 mg/kg/d de sulfametoxzazol, cada 12 h.
	Clindamicina	10-30 mg/kg/d, VO. 25-40 mg/kg/d, VI, cada 6-8 h.
	Linezolid	30 mg/kg/d < 11 anys, cada 8 h. 1.200 mg/d > 11 anys, cada 12 h.
	Vancomicina	40 mg/kg/d, cada 6 h.
<i>S. Pyogenes</i>	Amoxicil·lina	40-50 mg/kg/d, cada 8 h.
	Penicil·lina	250.000UI/kg/d, cada 4 h.

El tractament tòpic, juntament amb l'efecte curatiu de les lesions, en redueix el contagi. L'aplicació exclusiva d'aquesta modalitat terapèutica és indicada en casos localitzats i superficials, i es fa en associació al tractament sistèmic en els casos amb factors locals que hi predisposen. És important que abans de l'aplicació de l'antibiòtic tòpic es faci neteja i es retirin les crostes de les lesions.

Els antibiòtics d'elecció són la mupirocina, la retapamulina i l'àcid fusídic. S'eviten les resistències aparegudes a la mupirocina amb la retapamulina.

Per a les fol·liculitis en lesions en zones piloses i en la neteja de les lesions amb crostes, es poden emprar antisèptics cutanis com el perman-ganat potàssic a '1/10.000 en solució aquosa, clorhexidina o povidona iodada.⁽⁸⁾

Infeccions osteoarticulares

Osteomielitis

L'*Staphylococcus aureus* és l'agent aïllat més vegades (25-60 % dels casos identificats). També són habituals l'*Streptococcus pyogenes* en (un 10 % de casos), l'*Streptococcus pneumoniae* (un 1-4 %), la *Salmonella* (en casos d'anèmia drepanocítica), l'*Haemophilus influenzae* tipus b (Hib) en no vacunats i el *Kingella kingae* (en menors de cinc anys). L'*Staphylococcus aureus* és un microorganisme emergent en l'àmbit comunitari, i que des del començament del mil·lenni és resistent a la meticil·lina (SARM); té una incidència molt variada segons els països; de moment, a l'Estat espanyol és baixa.

Per edats, en < 3 mesos, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, enterobacteris, candida. En < 5 anys, *Staphylococcus aureus*, *Kingella kingae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipus b. En > 5 anys, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*. En adolescents, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Tractament. Es fonamenta en les etiologies més freqüents, la seva sensibilitat empírica, les característiques estructurals segons l'edat, les característiques farmacocinètiques, les concentracions en el focus i la durada. La via d'administració és poc important; el que s'ha de tenir en compte amb la població bacteriana és que les molècules escollides assoleixin els objectius farmacocinètics i farmacodinàmics predictius d'eficàcia (Taula 12)

Taula 12. Tractament empíric de les infeccions osteoarticulares

Edat	Antibiòtic	Dosi
< 2 mesos	Cloxacil·lina + Cefotaxima	< 7 dies 50-75 mg/d cada 12 h > 7 dies 100-150 mg/kg/d cada 6-8 h > 28 dies 100-300 mg/kg/d cada 6-8 h < 7 dies 100 mg/kg/d cada 12 h 7-21 dies 150 mg/kg/d cada 8 h 21-28 dies 150 mg/kg/d cada 6 h > 28 dies 100-300 mg/kg/d cada 6 h
< 2 mesos Sospita <i>S. Aureus</i> resistant a la meticil·lina	Vancomicina o Clindamicina o Linezolid	40 mg/kg/d cada 6-12 h 25-40 mg/kg/d cada 8 h 30 mg/kg/d cada 8 h
3 mesos a 5 anys	Cloxacilina o Cefazolina + Cefotaxima	50-100 mg/kg/d 50-100 mg/kg/d cada 6-8 h 50-200 mg/kg/d cada 6 h
> 5 anys	Cloxacil·lina o Cefazolina	50-100 mg/kg/d 50-100 mg/kg/d cada 6-8 h
> 5 anys Sospita <i>S. Aureus</i> resistant a la meticil·lina	Vancomicina o Clindamicina o Linezolid	40 mg/kg/d cada 6-12 h 25-40 mg/kg/d cada 8 h 30 mg/kg/d cada 8 h

Malgrat que no hi ha consens sobre la durada del tractament ni el moment de passar al seqüencial oral, hi ha unes normes generals amb començament en la via intravenosa i a continuació la via oral. La via parenteral, en general, se sol aplicar entre cinc i set dies. En els casos de localització única, en menors de tres mesos, la durada sol ser de sis setmanes, i el pas seqüencial a partir dels catorze-vint-i-un dies; en més grans de tres mesos, pas seqüencial a les 48 hores si està afebril (entre un i tres dies), hi ha absència de dolor almenys 24 hores i proteïna C reactiva (PCR) amb un valor $< 2 \text{ mg/l}$ o una disminució $\geq 2/3$ parts del valor inicial amb durada total de quatre a sis setmanes. En els casos d'immunodeprimits, multiplicitat de lesions, presència de leucocidina Panton-Valentine o etiologia per microorganisme poc habitual en menors de tres mesos, la durada, dependent de la resposta, ha de ser de sis setmanes o més, i el pas seqüencial a partir dels vint-i-un dies; en majors de tres mesos, durada de sis setmanes o més en funció de la resposta i pas seqüencial quan s'hagi aconseguit estat afebril (entre un i tres dies) i absència de dolor almenys 24 hores, amb PCR amb valor $< 2 \text{ mg/l}$ o disminució $\geq 2/3$ parts del valor inicial als catorze-vint-i-un dies. Els tractaments de menys de tres setmanes s'associen freqüentment a fracassos o recaigudes.

Les evolucions desfavorables, els pacients afectats de drepanocitosi, amb zones òssies amb pobra perfusió i els immunodeprimits poden ser excepcions del tractament seqüencial.

El tractament s'inicia sempre de forma empírica (Taula 12). Quan no s'arribi a conèixer l'agent etiològic, la resposta clínica marcarà la continuïtat o no. Quan l'evolució clínica no és favorable, a qualsevol edat, poden ser necessàries noves proves d'imatge, estudi histopatològic, nous cultius o una valoració de presència de leucocidina Panton-Valentine.

Independentment del tractament antibiòtic, en la fase inicial, s'ha de considerar la possibilitat de drenatge quan es formi un abscés, hi hagi afectació articular o es consideri que l'evolució clínica no és favorable.

Les dosi per via parenteral i oral sempre seran elevades. La via oral no només ha de contemplar aquestes dosis altes sinó també l'adherència i competència familiar, i així mateix la bona tolerància per part de l'infant.

En tractaments empírics en menors de cinc anys vacunats contra Hib,

amb cultiu negatiu, es podria emprar cotrimoxazol, ja que no només és actiu contra l'estafilococ sensible i/o resistent a la meticil·lina, sinó que també és actiu contra el *Kingella kingae*, tot i que en aquests casos s'ha de tenir en compte la irregularitat de la seva sensibilitat a l'estreptococ. Una altra opció en les circumstàncies comentades podria ser la cefuroxima 50-100 mg/kg/d.

El tractament seqüencial oral empíric s'ha d'aplicar en menors de dos mesos amb amoxicil·lina-àc. clavulànic 50 mg/kg/d en tres dosis; entre tres mesos i cinc anys amb cefadroxil 60 mg/kg/d o amoxicil·lina-àc. clavulànic 50 mg/kg/d (en nens no vacunats d'Hib); en més grans de cinc anys, cefadroxil, clindamicina 40 mg/kg/d o cotrimoxazol (50 mg/kg/d referit a sulfametoxazol).

No es pot deixar de comentar la possibilitat d'aplicar el tractament empíric de clindamicina des del principi en nens de més de tres mesos, vacunats d'Hib i amb sospita d'estafilococ. És un antibiòtic que arriba a molt bons nivells de concentració en os i és útil per a l'estafilococ, tant si és sensible a la meticil·lina com si no.

En casos d'antecedents de punció a la planta del peu, per la possibilitat etiològica de *Pseudomonas aeruginosa*, cal utilitzar la terapèutica combinada de ceftazidima 150 mg/kg/d cada vuit hores i cloxacil·lina.⁽⁹⁾

Artritis sèptiques

Es pot dir que els agents etiològics són pràcticament els mateixos que en les infeccions òssies, i els antibiòtics que cal emprar són els mateixos (Taula 12). La logística i durada del tractament seria de tractament intravenós durant dos o quatre dies, valoració clínica i de PCR. Si disminueix la PCR, es pot passar a la via oral, i si al cap de deu dies la PCR és < 20 mg/l sense manifestacions clíniques, se suprimeix el tractament. Si al cap de deu dies el valor de PCR és > 20 mg/l i continua havent-hi manifestacions clíniques, s'ha de continuar els tractament fins que els valors de la PCR siguin < 20 mg/l i hagien desaparegut les manifestacions clíniques. En els casos amb presència d'osteomielitis concomitant, la durada serà de vint dies.⁽⁹⁾

Meningitis bacteriana

Etiologia. A l'estat espanyol i en immunocompetents, sense factors que predisposen, varia segons les edats. En menors d'un mes, els agents més freqüents són l'*Streptococcus agalactiae*, l'*Escherichia coli*, el *Klebsiella spp.*, i amb una incidència molt menor, altres enterobacteris, el *Listeria monocytogenes*, el *Pseudomonas aeruginosa*, l'*Staphylococcus aureus*, l'*Enterococcus spp.*, l'*Ureaplasma*.

Entre un i tres mesos, són habituals els meningococs B i C, el pneumococ i l'*Streptococcus agalactiae*, amb molta menor freqüència l'*Haemophilus influenzae*, el *Listeria monocytogenes*.

En majors de tres mesos, els meningococs B i C, el pneumococ i, amb una freqüència molt inferior, l'*Haemophilus influenzae* probablement en els no vacunats o vacunats de manera incompleta.

Tractament. Ha de ser un tractament empíric amb la possible orientació clínica oferida pel pacient si presenta púrpura generalitzada apareguda durant les hores prèvies, la qual cosa ha de fer sospitar d'etologia meningocòccica, o per la visualització, en la tinció de Gram del líquid cefalorraquídi, de diplococs gramnegatius intracel·lulars, la qual cosa orientarà cap al meningococ, o de cucs grampositius, la qual cosa orientarà cap al pneumococ. Però l'empirisme a través de la tinció de Gram, només s'ha de fer servir quan el responsable de comprovar la mostra sigui una persona experta en la tinció i en la visió.

Un segon aspecte a valorar és que, en el cas del pneumococ, els valors de la CMI de penicil·lina mantenen una susceptibilitat $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$ i resistència a $> 0,12 \mu\text{g/ml}$, a diferència del que passa en les mostres no meníngies.

La durada del tractament ha de ser de cinc a set dies per al meningococ; set dies per a l'*Haemophilus influenzae*; de deu a catorze dies per a al pneumococ; catorze dies en cas d'estreptococ del grup B; vint-i-un dies per a bacils gramnegatius i *Listeria monocytogenes*. En el cas de les meningitis neonatales per bacils gramnegatius, sempre durarà almenys dues setmanes des de l'últim cultiu estèril del líquid cefalorraquídi.⁽⁹⁾ (Tabla 13)

Taula 13. Tractament de les meningitis supurades *

adequar els nivells per passar a perfusió contínua

Etiologia	Antibiòtic	Dosi
Sense Etiologia	< 1 mes Ampicil;lina + Cefotaxima o Vancomicina* + Ceftazidima 1-3 mesos Cefotaxima + Vancomicina* >3 meses Cefotaxima + Vacomicina*	>2000g < 7 dies 150mg/ kg/d cada 8 h 8-28 dies 150 mg/ kg/d cada 8 h > 28 dies 200 mg/ kg/d cada 6 h < 7 dies 100mg/ kg/d cada 12 h 8-28 dies 150 mg/ kg/d cada 8 h > 28 dies 200 mg/ kg/d cada 6 h 20-45 mg/kg/d cada 8-12 h < 7 dies 100mg/ kg/d cada 12 h 8-28 dies 150 mg/ kg/d cada 8 h > 28 dies 150 mg/ kg/d cada 8 h 200-300 mg/kg/d cada 6 h 40 mg/kg/d cada 8 h 300 mg/kg/d cada 6 h 60 mg/kg/d cada 8 h
Meningococ	Cefotaxima	300 mg/kg/d cada 6 h

Etiologia	Antibiòtic	Dosi
Pneumococ	sensible Penicil·lina: Penicil·lina resistent Penicil·lina: Cefotaxima sensibilitat intermèdia Cefotaxima: Cefotaxima + Vancomicina* resistencia Cefotaxima: Cefotaxima + Vancomicina* + Rifampicina	250000 UI/kg/d cada 4 h 300 mg/kg/d cada 6 h 300 mg/kg/d cada 6 h 60 mg/kg/d cada 8 h 300 mg/kg/d cada 6 h 60 mg/kg/d cada 8 h 10-20 mg/kg/d cada 12h
Estreptococ grup B	Ampicil·lina Penicil·lina	200 mg/kg/d cada 6 h 250000 UI/kg/d cada 4 h
Listeria	Ampicil·lina + Gentamicina	200 mg/kg/d cada 6 h 3-5 mg/kg/d cada 12 h
Enterococ	Ampicil·lina + Gentamicina	200 mg/kg/d cada 6 h 3-5 mg/kg/d cada 12 h
Haemophilus Influenzae tipus b	Cefotaxima	300 mg/kg/d cada 6 h

Bibliografia

1. Álvez F., 2010. “Uso racional de antibióticos en las infecciones más comunes de los niños”. *An Pediatr Contin.* 8(5):221-230.
2. Bradley J.S.,Nelson J.D., 2016. *Nelson's Pediatric Antimicrobial therapy*. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village.
3. Rodrigo C., 2010. “Uso de los antimicrobianos en la población pediátrica”. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 28(5):310-320.
4. Pong A.L., Bradley J.S., 2005. “Guidelines for the selection antibacterial therapy in children”. *Pediatric Clin North Am.* 52(3):869-.894.
5. Moreno-Pérez A., Andrés Martín A., Tagarro García A., Escribano Montaner A., Figuerola Mulet J. et al., 2015. “Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento ambulatorio y prevención”. *An Pediatr (Barc).* 83(6):439.e1-439.e7.
6. Moreno-Pérez A., Andrés Martín A., Tagarro García A., Escribano Montaner A., Figuerola Mulet J. et al., 2015. “Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento de los casos complicados y en situaciones especiales. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP)”. *An Pediatr (Barc).* 83(3):217.e1—217.e11.
7. Kimberlin D.W.,Brady M.T.,Jackson M.A., Long S.S., 2015. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases 30th ed.*, Elk Grove Village.
8. Conejo-Fernández A.J., Martínez-Chamorro M.J., Couceiro J.A., Moraga-Llop F.A., Baquero-Artigao F., Alvez F. et al., 2016. “Documento de consenso SEIP-AEPAP-SEPEAP sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones cutáneas bacterianas de manejo ambulatorio”. *An Pediatr (Barc).* 84(2):121.e1-121.e10.
9. Radetsky M., 1990. “Duration of treatment in bacterial meningitis: A historical inquiry”. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 9(1):2-9.

6. L'ÚS D'ANTIBIÒTICS EN ANIMALS I EL SEU IMPACTE EN LES RESISTÈNCIES BACTERIANES

Ignacio Badiola, Ana Pérez de Rozas, Núria Aloy, Judith González, IRTA-CReSA. Campus de Bellaterra, Edifici CReSA, 08193 Bellaterra, Barcelona.

Introducció

El descobriment dels antibiòtics va representar un gran avenç per a la salut humana i animal, per tal com això va permetre controlar eficaçment diversos processos infecciosos que, en l'era preantibiòtica, només es podien combatre amb el sistema immunitari i el sistema de competició biològica de l'hoste. És important no oblidar aquesta capacitat de control de les infeccions dels antibiòtics, ja que si, tant per causes legals (prohibició d'ús) com biològiques (aparició de resistències), ens veiem obligats a prescindir d'aquestes eines en medicina veterinària, es pot produir un deteriorament significatiu de les condicions sanitàries dels animals de producció. Conseqüentment, això comportaria un increment del risc d'infeccions humanes d'origen ambiental o alimentari.

Un efecte col·lateral negatiu dels bons resultats obtinguts amb l'ús d'antimicrobians ha estat que, durant els últims anys, s'han reduït els esforços per desenvolupar vacunes eficaces contra bacteris i paràsits en granges de producció animal i altres mesures de control, com probiotics i prebiòtics.

Davant l'allau de crítiques per l'ús d'antibiòtics en producció animal, s'ha d'argumentar, sense cap mena de complex, que els animals també necessiten ser medicats per assegurar la seva salut i benestar i, al capdavall, per garantir la seguretat alimentària dels consumidors.

Als països de la Unió Europea, i en altres de fora de la Unió, s'ha anat implantant l'ús racional dels antibiòtics en animals de producció. Aquest ús enraonat inicialment va desembocar en la prohibició dels antimicro-

bians com a promotores del creixement, la qual cosa, a més, s'ha suplementat recentment amb la supressió de l'ús preventiu dels tractaments antibòtics i s'ha ampliat amb el desenvolupament de guies de prescripció per a les diverses espècies animals i el control del consum anual de cada família d'antimicrobians.

No fa gaire, al nostre país, s'ha posat en marxa el Pla Integral per a la Reducció de Resistències a Antibòtics (PRAN), que ha de servir per rationalitzar encara més l'ús dels antibòtics, tant en medicina veterinària com en medicina humana, i amb el qual s'establiran les bases per utilitzar aquests medicaments “el mínim possible però tant com sigui necessari”, una màxima que ha d'ajudar a mantenir l'eficàcia d'aquestes eines realment curatives, els antibòtics.

Utilització d'antibòtics en producció animal

Les malalties infeccioses més freqüents que afecten els principals animals de producció, que provoquen altes taxes de morbiditat i de mortalitat i fan necessària la utilització d'antibòtics per augmentar el benestar i la salut dels animals són: colibacil·losi en porcs, aviram i petits remugants; salmonel·losi en porcs i vedells (les úniques espècies en què es manifesta clínicament i en les quals es podria justificar l'ús d'antimicrobians); clostridiosi en porcs, aviram i conills; micoplasmosi en porcs, aviram i remugants; pasteurel·losi en porcs, remugants i conills; estafilococcies en remugants; estreptococcies en porcs i remugants.

Tenint en compte les infeccions anteriors, els principis actius més utilitzats al nostre país són: benzilpenicil·lina, ampicil·lina, amoxicil·lina i cloxacil·lina, com a representants del grup de les penicil·lines; cefalexina, ceftiofur i cefquinoma, com a representants de les cefalosporines; neomicina, gentamicina, apramicina i espectinomicina, com a exemples d'aminoglucòsids; dels grups dels macròlids, lincosamides i estreptogramines antimicrobians, els més utilitzats en medicina veterinària són eritromicina, tilosina, tilmicosina i lincomicina; valnemulina i tiamulina són les pleuromutilines que més es fan servir en granges; l'enrofloxacina és la fluoroquinolona més comuna en veterinària; la colistina és la representant de les polimixines més emprada; com a alternativa al cloramfenicol, un antibòtic prohibit en producció animal, es fa servir

el florfenicol, que n'és un derivat; dins de la família de les tetracicles, els principis actius més utilitzats són la clortetraciclina i la doxiciclina; i finalment, dins el grup de les sulfamides, les més utilitzades són sulfadiazina, sulfadimetoxina i sulfadimidina. Com a coccidiostàtics, encara que alguns també tenen activitat antibacteriana, les molècules més utilitzades són sulfaquinoxalina, narasina, nicarbacina i monensina.

A Europa, durant l'última dècada, s'ha consolidat l'interès per quantificar l'ús d'antibiòtics en animals de producció i de companyia, i la majoria de països europeus s'han anat sumant al projecte ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption), un projecte d'àmbit europeu de recollida i avaliació de dades sobre la venda i el consum de medicaments veterinaris que continguin antibiòtics com a principi actiu de la composició. Les dades de vendes s'obtenen mitjançant la declaració dels mateixos laboratoris fabricants, dels distribuïdors majoristes, de les associacions ramaderes amb permís de distribució i dels distribuïdors minoristes.⁽¹⁾ Els tres últims agents estan obligats legalment a proporcionar les dades que se'ls sol·liciten (Llei 10/2013, del 24 de juliol), mentre que els laboratoris les aporten de manera voluntària. El projecte ESVAC és la base per al coneixement de l'ús global d'antibiòtics en animals, encara que és difícil assegurar la distribució per espècie; és necessària la implantació de la recepta electrònica, una eina que s'està introduint al nostre país, tot i que possiblement encara li falten uns quants anys perquè s'integri plenament en el sistema ESVAC.

Igual que en medicina humana es van crear les unitats DDD (Dosis Diàries Definides) i les DHD (DDD per 1.000 habitants i dia) per normalitzar el consum d'antibiòtics en diferents països,^(2, 3) en medicina veterinària sembla que s'ha implantat la unitat mg/PCU per normalitzar i comparar el consum de medicaments en animals. Aquesta unitat representa la quantitat de principi actiu, en mil·ligrams, normalitzat per la unitat de correcció de població (PCU) i calculat segons la fórmula següent: tones mètriques venudes de principi actiu, segons el sistema ATCvet, multiplicades per 10⁹ i dividides per PCU en quilos.

De l'últim informe ESVAC, publicat l'octubre de 2015, amb dades del consum de 26 països europeus durant el 2013, en què Espanya va informar del seu consum per quart any consecutiu, considerem il·lustratives les dades recollides a la Taula 1 sobre el consum dels principals grups

d'antibiòtics en els vint-i-sis països on s'han recollit dades (EMA, 2015). D'aquesta Taula es pot inferir que les tetraciclines són els antibacterians més utilitzats en medicina veterinària, amb un consum mitjà dels vint-i-sis països examinats del 31 % del total d'antibiòtics; en segon lloc es troben les penicil·lines, amb una mitjana del 27,9 % del total, i les sulfonamides ocupen el tercer lloc, amb un consum mitjà del 12 %. Centrant-nos en el nostre país, ocupem el segon lloc pel que fa a consum normalitzat d'antibiòtics en medicina veterinària, amb 317,1 mg/PCU, precedits només per Xipre, amb 425,8 mg/PCU, i davant d'Itàlia, amb 301,6 mg/PCU.

Quant a la figura de consums relatius, els dos grups més utilitzats a Espanya són els mateixos que els obtinguts amb les mitjanes relatives dels països europeus analitzats, tetracicina i penicil·lines, però en tercer lloc, a Espanya les sulfonamides són desplaçades per les polimixines, amb un 6,8 % del total d'antibiòtics consumits, un percentatge que duplica la mitjana europea (3,1%).

Taula 1. Percentatges de vendes dels diversos tipus d'antimicrobians veterinaris per a animals de producció, en diferents països de la UE, durant el 2013, al costat del consum total en mil·ligrams per unitat de correcció de població - mg/PCU (EMA, 2015).

País	Tetraciclins	Anfènics	Penicil·lines	Cefalosporines 1a i 2a gen	Cefalosporines 3a i 4a gen	Sulfonamides	Trimetoprim	Macròlids	Lincosamides	Fluorquinolones	Altres quinolones	Aminoglucòsids	Polimixines	Pleuromutilines	Altres*	Total mg/PCU
Alemanya	31,6	0,3	34,8	0,0	0,2	10,0	1,2	8,3	1,1	0,8	0,0	1,9	8,2	1,2	0,4	179,1
Àustria	56,2	0,6	15,7	0,1	0,6	9,9	1,3	8,5	0,7	1,0	0,0	2,3	1,6	0,7	0,8	57,2
Bèlgica	24,0	0,6	31,7	0,0	0,3	23,9	4,8	5,0	1,7	0,7	0,6	0,5	3,0	0,6	2,7	156,6
Bulgària	50,0	2,0	13,1	0,1	0,1	5,7	0,6	11,7	2,2	5,8	0,1	3,3	2,3	2,3	0,6	116,1
Dinamarca	31,1	0,9	25,7	0,1	0,1	10,0	1,7	11,3	2,2	0,0	0,9	3,1	0,5	10,2	2,2	44,9
Eslòvquia	31,1	1,0	15,3	0,7	0,6	10,7	1,0	8,9	0,5	4,5	0,2	5,1	1,8	14,9	3,6	62,5
Eslovènia	14,1	2,9	39,1	0,5	0,5	12,9	2,0	2,7	2,8	7,9	0,1	10,4	0,2	1,1	2,8	22,4
Espanya	39,9	0,7	22,6	0,0	0,1	3,3	0,6	6,6	5,2	2,9	0,2	5,5	6,8	4,3	1,3	317,1

Estònia	19,7	0,5	40,7	0,6	0,9	2,8	0,6	5,4	2,4	2,3	0,0	5,8	8,3	6,0	3,9	62,2
Finlàndia	19,1	1,0	49,9	0,3	0,1	20,0	4,0	3,7	0,8	0,7	0,0	0,2	0,0	0,3	0,0	24,3
França	39,9	0,7	11,9	0,2	0,3	19,5	3,0	7,5	0,6	0,6	0,7	7,6	6,2	0,8	0,4	95,0
Holanda	38,7	1,6	21,0	0,1	0,0	18,9	3,5	11,1	0,3	0,2	1,1	1,6	0,9	0,6	0,5	69,9
Hongria	51,6	1,1	19,9	0,1	0,1	2,8	0,6	2,7	3,8	4,0	0,1	1,1	4,3	6,9	0,8	230,2
Irlanda	37,1	1,9	21,0	0,7	0,2	21,9	1,9	6,3	0,4	0,9	0,0	7,1	0,1	0,0	0,6	56,5
Islàndia	5,7	0,0	53,5	0,0	0,1	5,8	0,9	0,0	0,0	0,1	0,7	33,3	0,0	0,0	0,0	5,3
Itàlia	31,2	1,4	25,1	0,1	0,1	10,4	1,2	7,4	5,8	0,7	1,6	1,4	9,1	2,4	2,0	301,6
Letònia	28,0	0,3	32,0	0,6	1,1	4,6	0,6	4,1	0,3	5,8	0,0	12,3	4,2	5,5	0,7	37,0
Lituània	11,8	1,2	30,5	0,9	0,6	8,9	2,0	12,3	1,7	2,1	1,3	13,7	0,3	8,7	3,9	36,6
Luxemburg	37,8	2,1	18,4	0,2	1,3	15,7	3,0	4,0	1,6	1,5	1,4	2,8	5,8	1,1	3,4	53,6
Noruega	2,2	4,9	45,9	0,0	0,0	22,4	4,2	0,1	0,0	0,2	10,2	8,5	0,0	1,3	0,0	3,7
Polònia	40,2	1,1	25,6	0,2	0,1	7,6	0,7	5,3	0,7	5,8	0,1	5,7	2,9	3,4	0,5	151,2
Portugal	39,2	0,7	16,9	0,4	0,2	2,8	0,6	12,4	2,8	4,4	0,1	1,3	10,1	6,5	1,5	187,2
Regne Unit	45,8	0,6	19,2	0,2	0,3	11,7	2,3	9,6	1,3	0,6	0,0	3,5	0,2	2,7	2,1	62,1
Suècia	9,0	0,6	61,3	0,0	0,0	17,0	3,2	4,0	0,0	0,3	0,1	2,5	0,8	1,3	0,0	12,6
Txèquia	36,1	0,5	24,3	0,4	0,5	17,0	1,7	4,9	0,3	2,1	0,1	4,2	1,3	5,8	0,7	82,1
Xipre	35,9	0,2	11,4	0,0	0,1	15,4	3,0	2,9	19,1	0,2	0,1	1,2	2,0	8,1	0,5	425,8
Mitjana	31,0	1,1	27,9	0,3	0,3	12,0	1,9	6,4	2,2	2,2	0,8	5,6	3,1	3,7	1,4	

Aquest alt consum de polimixines a Espanya (21,6 mg/PCU) ha fet saltar les alarmes de l'Agència Europea de Medicament (EMA) i del Parlament Europeu, que aviat emetran el mandat de reduir a 5 mg/PCU el consum de polimixines a Espanya en el termini de tres anys.

També de l'últim informe ESVAC (EMA, 2015), hem considerat que les dades sobre la forma d'aplicació dels antibiòtics en la producció animal (Taula 2) era molt aclaridora, i per això les hem inclòs. En aquesta Taula podem veure que els antibiòtics, en veterinària, s'administren majoritàriament per via oral, sobretot barrejats amb el pinso (mescla prèvia per a pinso o pols oral), i que generalment se subministren a tots els animals presents en una unitat de producció (corral, gàbia, sala o nau).

Taula 2. Distribució de les vendes d'antibiòtics veterinaris, en mg/PCU, aplicables principalment a granges de producció, tenint en compte la ruta, forma d'administració i el país (EMA, 2015).

País	Premescla per a pinsos	Pols oral	Solució oral	Injecció	Pasta oral	Bol	Intramamari	Intrauterí	Total mg/ PCU
Alemanya	0,4	92,3	77,8	7,2	0,1	0,0	0,9	0,6	179,2
Àustria	3,0	45,6	1,4	5,5	0,0	0,0	1,3	0,3	57,1
Bèlgica	31,3	108,9	2,2	13,3	0,0	0,0	0,5	0,2	156,4
Bulgària	55,9	31,0	12,7	12,2	0,0	0,0	3,5	0,8	116,1
Dinamarca	1,2	6,5	21,4	15,1	0,4	0,0	0,2	0,1	44,9
Eslovàquia	10,6	3,2	32,5	14,9	0,0	0,0	1,2	0,1	62,5
Eslovènia	2,4	8,1	2,6	8,1	0,0	0,0	1,0	0,2	22,4
Espanya	217,9	65,0	20,2	13,7	0,0	0,0	0,2	0,0	317,1
Estònia	1,0	38,2	4,3	16,6	0,0	0,0	1,9	0,2	62,2
Finlàndia	2,2	6,9	0,0	13,6	1,1	0,0	0,5	0,0	24,3
França	36,0	0,0	43,8	13,9	0,1	0,0	0,9	0,2	94,9
Holanda	1,2	53,2	6,2	8,2	0,0	0,0	0,9	0,2	69,9
Hongria	143,2	61,2	17,6	7,4	0,0	0,0	0,4	0,3	230,1
Irlanda	19,7	8,2	9,3	16,6	0,0	0,4	2,3	0,0	56,5
Islàndia	0,0	0,2	0,6	4,2	0,0	0,0	0,3	0,1	5,4
Itàlia	133,9	104,1	45,0	17,7	0,2	0,0	0,5	0,2	301,6
Letònia	0,5	19,0	2,5	11,8	0,0	0,0	3,1	0,1	37,0
Lituània	0,6	9,7	7,3	7,8	0,0	0,0	8,6	2,6	36,6
Luxemburg	0,0	35,1	4,4	12,7	0,0	0,2	0,9	0,2	53,5
Noruega	0,5	0,1	0,2	1,9	0,7	0,0	0,2	0,1	3,7
Polònia	10,8	107,7	15,3	14,2	0,0	0,0	3,0	0,3	151,3
Portugal	134,6	16,2	27,9	8,1	0,0	0,0	0,4	0,0	187,2
Regne Unit	38,7	10,6	4,9	6,9	0,1	0,4	0,4	0,0	62,0
Suècia	0,3	0,4	0,7	9,6	1,4	0,0	0,2	0,0	12,6
Txèquia	18,2	22,0	29,2	10,7	0,0	0,0	1,3	0,6	82,0
Xipre	347,6	42,2	16,2	16,3	0,1	0,2	3,3	0,1	425,9
Total	1211,7	895,6	406,2	288,2	4,3	1,3	37,9	7,6	2852,4

En aquesta Taula, s'observen diferències significatives entre països en els perfils de forma d'ús dels antibiòtics. Així, als països nòrdics (Finlàndia, Islàndia, Noruega i Suècia) els antibiòtics s'apliquen majoritàriament per injecció parenteral, mentre que als del centre d'Europa (Alemanya, Àustria, Bèlgica, Dinamarca, França, Holanda i Polònia, entre altres), l'administració majoritària es fa en forma de pols oral o en solució oral, i als països del sud d'Europa (Espanya, Itàlia, Portugal) els antibiòtics principalment es barregen amb el pinso.⁽¹⁾

De cara al futur, hi ha una clara tendència a reduir l'ús d'antibiòtics barrejat amb el pinso dels animals i canviar aquest mètode per aplicacions parenterals (medicació individual) o dissolt amb l'aigua de beguda (medicació d'unitats de producció). L'administració parenteral minimitza l'exposició antibiòtica dels animals no malalts, mentre que l'administració amb l'aigua millora la pauta posològica de l'antibiòtic en lots d'anims, ja que la reducció del consum d'aigua és menor que la reducció del consum de pinso en animals amb clars signes clínics o, fins i tot, durant la fase prodròmica de la infecció.

Resistència a antibiòtics en bacteris aillats d'animals i principals marcadors de resistència

En diversos països europeus se segueix l'evolució del grau de resistència en bactèries zoonòsiques i indicadores (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Campylobacter spp.* i *Enterococcus spp.*) i en reflecteixen els resultats en informes que generalment són anuals.⁽⁴⁻⁷⁾

L'any 2014, per encàrrec del Ministeri d'Agricultura, el CReSA va elaborar un informe sobre zoonosis i resistències antimicrobianes en el qual es plasmava la situació del nostre país de l'any 2013.⁽⁸⁾ Els principals resultats d'aquest informe es poden veure a la Taula 3.

Per resumir els mecanismes de resistència detectats en els bacteris d'origen animal, s'han agrupat atenent a les quatre famílies més utilitzades en medicina veterinària: tetraciclines, penicil·lines-cefalosporines, macròlids i polimixines.

La resistència a les tetraciclines generalment és induïble i intervinguda,

principalment, per plasmidis. La resistència a les tetraciclines es deu a algun dels mecanismes següents: a) Per augment del bombament cap a l'exterior (bombes d'expulsió) o menor flux d'entrada de tetraciclines a causa de bombes dinàmiques de proteïnes transportadores, b) per protecció del ribosoma associada a la síntesi de proteïnes que disminueixen la fixació de les tetraciclines al ribosoma i c) per inhibició enzimàtica.⁽⁹⁻¹⁶⁾

Les proteïnes de bomba d'expulsió de tetraciclines estan associades a la membrana protoplasmàtica i exporten l'antibiòtic a l'exterior de la cèlula. Es troben en bacteris grampositius i gramnegatius. Hi ha almenys vint-i-dues proteïnes de bombament de tetraciclines diferents, agrupades d'acord amb la seva similitud de seqüència:^(14, 17) al Grup 1 pertanyen Tet(A), Tet(B), Tet(C), Tet(D), Tet(E), Tet(G), Tet(H), Tet(J), Tet(Z) i Tet(30); al Grup 2, Tet(K) i Tet(L); al Grup 3 s'inclouen Otr(B) i Tcr(3); al Grup 4 hi trobem TetA(P), i finalment al Grup 5, la proteïna Tet(V). Addicionalment s'han detectat menys freqüentment altres proteïnes d'expulsió, com la Tet(31), Tet(33), Tet(V), Tet(Y), Tet(34) i Tet(35).

Taula 1: Relació de resistències de bactèries zoonòsiques i indicadores, aïllades d'aviram, porcs i vacum, a alguns antibiòtics a Espanya i en la mitjana de diversos països europeus.

		Ampicil·lina		Cefotaxima		Cloranfenicol		Ciprofloxaci		Gentamicina		Àcid nalidixic		Estreptomicina		Sulfonamides		Tetraciclins	
		N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res
<i>E. coli</i> aviram	Espanya	170	70,0	170	15,9	170	15,3	170	83,5	170	30,6	170	81,2	170	62,9	170	50,6	170	64,1
	UE (10 EM)	2.606	55,2	2.606	6,3	2.606	14,5	2.582	55,5	2.606	6,4	2.606	52,4	2.606	45,7	2.508	45,0	2.606	42,8
<i>E. coli</i> porcs	Espanya	170	76,5	170	0,6	170	40,6	170	32,9	170	4,1	170	19,4	170	77,6	170	75,9	170	89,4
	UE (10 EM)	1.954	30,3	1.954	1,3	1.954	14,7	1.954	6,1	1.954	1,8	1.954	3,8	1.954	47,8	1.954	42,1	1.954	52,8
<i>E. coli</i> vacum	Espanya	170	16,5	170	0,0	170	13,5	170	2,9	170	3,5	170	2,9	170	33,5	170	37,1	170	47,6
	UE (10 EM)	2.523	13,9	2.527	1,2	2.523	8,0	2.523	5,1	2.523	2,0	2.523	5,0	2.523	17,6	2.523	20,2	2.523	23,2
<i>Salmonella</i> Enteritidis aviram	Espanya	23	4,3	23	0,0	23	0,0	23	47,8	23	0,0	23	47,8	23	0,0	23	0,0	170	64,1
	UE (13 EM)	736	5,0	736	0,4	736	0,0	736	23,0	736	0,5	736	21,9	736	5,0	736	3,7	2.606	42,8
<i>Salmonella</i> Infantis aviram	Espanya	20	5,0	20	5,0	20	0,0	20	5,0	20	0,0	20	5,0	20	0,0	20	0,0	170	89,4
	UE (13 EM)	1.036	11,3	1.042	6,5	1.042	12,2	1.042	83,6	1.042	5,3	1.042	82,9	1.012	75,0	1.042	72,0	1.954	52,8
<i>Salmonella</i> Kentucky aviram	Espanya	10	20,0	10	0,0	10	0,0	10	90,0	10	80,0	10	90,0	10	50,0	10	40,0	170	47,6
	UE (3 EM)	154	80,5	154	10,4	154	3,2	154	98,1	154	64,3	154	97,4	154	61,7	154	77,9	2.523	23,2
<i>Salmonella</i> Typhimurium monofásica porcs	Espanya	21	90,5	21	0,0	21	0,0	21	4,8	21	9,5	21	0,0	21	90,5	21	100,0	170	47,6
	UE (6 EM)	229	86,5	229	0,0	229	12,2	229	6,1	229	8,3	229	3,1	229	90,8	229	90,8	2.523	23,2

		Ampicil·lina		Cefotaxima		Cloranfenicol		Ciprofloxací		Gentamicina		Àcid nalidixic		Sulfonamides		Tetraclines		Trimetoprim	
		N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res
<i>Salmonella</i> spp. vacum	Espanya	1892	53,4	1892	1,4	1.894	9,6	1.894	1,4	1.894	4,3	1.873	22,5	1.893	46,1	1.892	47,6	-	-
	UE (21 EM)	1.3039	36,1	11.286	1,4	9.691	6,8	12.543	3,8	11.479	4,8	11.603	14,4	7.493	35,7	10.003	34,5	3173	5,1
<i>Salmonella</i> Enteritidis vacum	Espanya	585	17,3	585	0,2	585	0,3	585	0,2	585	0,5	584	42,6	585	2,9	585	2,1	-	-
	UE (20 EM)	3.775	11,0	3.232	0,4	2.620	0,4	3.391	1,8	2.700	0,3	2.731	19,5	2.087	5,0	2.847	2,8	773	0,8
<i>Salmonella</i> Typhimurium vacum	Espanya	123	81,3	123	0,8	124	42,7	124	0,0	124	2,4	123	17,1	124	74,2	123	75,6	-	-
	UE (21 EM)	2.872	60,7	2.498	1,1	1.911	20,2	2.832	0,7	2.709	5,1	2.728	5,1	1.208	51,2	1.952	46,7	549	6,4
	Ampicil·lina		Cloranfenicol		Eritromicina		Gentamicina		Linezolid		Quinu/dalfó		Estreptomicina		Tetraclines		Vancomicina		
	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	
<i>E. faecium</i> aviram	Espanya	104	0,0	104	69,2	-	-	104	0,0	104	76,0	-	-	104	86,5	104	0,0		
	UE (4 EM)	565	22,7	669	0,1	669	52,9	565	1,8	669	0,3	669	73,7	496	32,7	669	61,6	669	0,1
<i>E. faecalis</i> aviram	Espanya	164	0,0	164	78,7	-	-	164	0,0	-	-	164	47,0	164	84,1	164	0,0		
	UE (5 EM)	605	0,0	693	1,6	693	60,6	529	1,7	718	0,0	-	-	612	36,8	693	76,0	693	0,6
<i>E. faecium</i> porcs	Espanya	-	-	76	0,0	76	71,1	-	-	76	2,6	76	94,7	-	-	76	78,9	76	0,0
	UE (4 EM)	41	0,0	117	0,0	117	59,0	41	0,0	117	1,7	76	94,7	41	2,4	117	54,7	117	0,0
<i>E. faecalis</i> porcs	Espanya	-	-	46	0,0	46	76,1	-	-	46	0,0	-	-	46	63,0	46	95,7	46	0,0
	UE (5 EM)	162	0,0	208	9,6	208	49,0	162	11,1	208	0,0	-	-	208	33,7	208	87,0	208	0,0
<i>E. faecium</i> vedells	Espanya	-	-	14	0,0	14	42,9	-	-	14	0,0	14	64,3	-	-	14	71,4	14	0,0
	Ciprofloxací		Eritromicina		Gentamicina		Àcid nalidixic		Tetraclines										
	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res									
<i>Campylobacter</i> jejuni aviram	Espanya	72	90,3	72	2,8	72	0,0	72	87,5	72	88,9								
	UE (11 EM)	781	54,5	781	0,4	781	0,0	725	52,3	781	41,4								
<i>Campylobacter</i> coli aviram	Espanya	68	94,1	68	42,6	68	13,2	68	91,2	68	98,5								
	UE (8 EM)	372	68,8	372	13,7	372	2,4	321	63,9	372	70,4								
<i>Campylobacter</i> coli porcs	Espanya	108	93,5	108	58,3	108	11,1	108	93,5	108	98,1								
	UE (6 EM)	748	31,1	748	20,7	748	1,9	688	30,7	748	72,3								
<i>Campylobacter</i> jejuni vacum	Espanya	101	62,4	101	4,0	101	2,0	101	61,4	101	77,2								
	UE (5 EM)	424	35,8	362	1,1	424	0,9	424	36,1	424	29,7								

EM: Estat membre; N: Número d'aïllats testats; % Res: Percentatge d'aïllats resistent.

En les bactèries d'origen animal, el mecanisme de resistència més freqüent és el codificat pel gen *tet(A)*. Es tracta d'una proteïna de bomba de flux de tetraciclines que funciona com un antitransportador metall-tetraciclina/H⁺.^(18, 19) Aquest és un procés dependent d'energia que redueix l'acumulació de l'antibiòtic a l'interior de la cèl·lula bacteriana. En l'*Escherichia coli* i altres bacteris gramnegatius, el mecanisme de resistència a la tetraciclina s'associa al transposó Tn10, on es localitzen els gens *tetA* i *tetR* (Traub i Beck, 1985). A més, *tetA*, *tetB* i *tetC* es localitzen als plasmidis pIP7, pDU301, pBR322 i RA1.^(16, 19)

Les proteïnes de protecció ribosomal són proteïnes citoplasmàtiques que mostren homologia amb els factors d'elongació EF-Tu i EF-G. Aquestes proteïnes s'uneixen al ribosoma, la qual cosa provoca una alteració en la configuració ribosomal que impedeix que les tetraciclines s'uneixin correctament. Hi ha deu proteïnes, almenys, de protecció ribosomal: Tet(M), Tet(O), Tet(S), Tet(W), Tet(32), Tet(36), Tet(Q), Tet(T), Otr(A) i TetB(P).⁽²⁰⁻²⁷⁾ Tant Tet(M) com Tet(O) tenen activitat GTPasa dependent, la hidròlisi del GTP subministra l'energia necessària per als canvis de configuració del ribosoma.^(22, 28)

Les inactivació enzimàtica de les tetraciclines és intervinguda pels enzims Tet(37), Tet(X), Tet(U) i Otr(C).⁽²⁹⁻³¹⁾

Les penicil·lines i cefalosporines comparteixen diversos mecanismes de resistència: producció de betalactamases, disminució de la penetració a través de la membrana externa i alteracions en les proteïnes que lliguen penicil·lines.

Les principals de resistència de les cefalosporines són la disminució de la penetració i la producció de betalactamases (cefalosporinases), principalment en bacteris gramnegatius.

Mitjançant tècniques d'isoelectrofocament i, més recentment, moleculars, s'han pogut descriure diversos gens en bacteris d'origen animal que codifiquen β-lactamases. Entre els gens trobats destaquen: *blaTEM*, *blaOXA*, *blaSHV* i *ampC*, tots ells implicats en la inactivació enzimàtica de diferents cefalosporines.⁽³²⁻³⁷⁾

A més de l'efecte de les β-lactamases, la manca de sensibilitat d'algunes

soques a penicil·lines i a cefalosporines pot ser provocada per dos mecanismes diferents més: canvis estructurals, generalment mutacions puntuals en certs aminoàcids, de les proteïnes fixadores de penicil·lines,⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ que condueixen a la disminució de l'afinitat per l'antibiòtic; o bé per la disminució de la permeabilitat a l'antimicrobià per alteració, en l'estructura o en el grau d'expressió, de les porines de la membrana externa dels bacteris gramnegatius.⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾

Els gens que codifiquen per a les diverses β-lactamases poden trobar-se en el cromosoma bacterià o en plasmidis. Els primers solen ser induïbles, és a dir, s'expressen en presència de l'antimicrobià, mentre que els segons solen ser constitutius, de manera que no els cal la presència de l'antibiòtic per expressar-se.^(45, 46)

La resistència a macròlids pot ser cromosòmica o plasmídica. El mecanisme principal de resistència cromosòmica és degut a alteracions en l'RNA ribosòmic 23S, generalment per una modificació posttranscripcional en el residu d'adenina de la posició 2.058, o a la guanina de la posició 748.⁽⁴⁷⁾ En alguns casos, aquest canvi comporta una mutació per transversió de l'adenina per timina o per guanina.⁽⁴⁸⁾

Un altre mecanisme de resistència cromosòmica consisteix en canvis en proteïnes de la subunitat 50S del ribosoma. Aquests canvis, com també els de l'RNA ribosomal, impliquen una menor afinitat, o una no unió, del macròlid al ribosoma del bacteri resistant.

Quant als mecanismes de resistència codificats en plasmidis, se n'han trobat tres de diferents: 1. Disminució de la permeabilitat de la membrana protoplasmàtica bacteriana a l'antibiòtic. 2. Síntesi d'una metilasa capaç de modificar el lloc d'unió del macròlid al ribosoma.⁽⁴⁹⁾ I 3. Síntesi d'esterases capaços d'hidrolitzar els macròlids.⁽⁵⁰⁾ A més dels mecanismes anteriors, s'han descrit resistències a macròlids per hidrolases, transferases i fosforilases.⁽²³⁾

Hi ha quatre gens que s'han relacionat amb la resistència a macròlids per alteració de l'RNA ribosomal: *tlrA* (*ermSF*), *tlrB* (*rlmA*), *tlrC* i *tlrD* (*ermN*).⁽⁵¹⁾ El gen *tlrA*, descrit en *Streptomyces fradiae*,^(52, 53) codifica per a una metilasa capaç de metilar l'adenina de la posició 2.058 de l'RNA ribosomal 23S. Els gens *tlrB* i *tlrD* també codifiquen per metiltransfe-

rases,^(47, 54) mentre que el gen *tlrC* codifica per una proteïna de transport capaç d'exportar els macròlids a l'exterior del bacteri, la qual cosa evita que s'aconsegueixin concentracions terapèutiques a l'interior del protoplasma bacterià.⁽⁵⁵⁾

En l'*Streptococcus suis*, el principal marcador de resistència a macròlids és el gen *ermB*, una metilasa de l'RNA ribosomal codificada per un plasmidi.⁽⁵⁶⁾

Les proteïnes de transport codificades pels gens *mefA* i *mefE* actuen com a bombes d'efluxió de macròlids de 14 i 15 àtoms de carboni a l'anell lactona, però no són capaços de bombar macròlids de 16 àtoms en l'anell lactona.⁽²³⁾

Com assenyala Knothe,⁽⁵⁷⁾ un avantatge de la tilosina, un dels macròlids més utilitzats en medicina veterinària, respecte d'altres macròlids com l'eritromicina o l'oleandomicina, rau en el fet que, mentre que les concentracions subterapèuticas d'aquests dos últims antibiòtics poden provocar resistències a *Staphylococcus* i *Streptococcus*, en la tilosina no s'han demostrat fenòmens d'inducció a resistències per concentracions sub-inhibitòries. Aquesta no inducció a resistències per part de la tilosina és certa sobretot en el cas del gen *ermC*,⁽⁵⁸⁾ que està codificat per un plasmidi.

Fins al final del 2015 no s'havien descrit mecanismes de resistència a polimixinas transferibles, però recentment un gen plasmídic que produeix resistència a la colistina (*mcr-1*), va ser descrit a la Xina per Liu *et al.*,⁽⁵¹⁾ i posteriorment va ser aïllat també a Alemanya⁽⁵⁹⁾ i Dinamarca.⁽⁶⁰⁾ Aquest gen augmenta el nivell de resistència fins a 4-8 µg/mL quan és transferit a soques susceptibles. L'aparició d'aquest nou mecanisme resistent obligarà a fer un seguiment del gen *mcr-1* en les soques d'*E. coli* aïllats d'animals de granja, principalment quan les CMIs en colistina estiguin entre 4 i 8 µg/mL.

No obstant això, sovint els mecanismes de resistència són deguts a canvis en la composició de les estructures de les superfícies bacterianes que provoquen una menor accessibilitat de l'antimicrobià a la membrana protoplàsmica dels bacteris.⁽⁶¹⁻⁶³⁾ Aquests canvis de la superfície i, per tant, de la resistència, tendeixen a desaparèixer quan se suspèn el tractament.⁽⁶⁴⁾

La resistència dels bacteris gramnegatius a la colistina generalment està relacionada amb canvis en l'arquitectura de les molècules d'LPS de la paret cel·lular, que interfereix en la interacció entre les molècules d'LPS (carregades negativament) i la colistina (carregada positivament). Els sistemes PmrA-PmrB i PhoP-PhoQ regulen el lípid A i la càrrega de l'LPS en bacteris gramnegatius, i sembla que tenen un paper important en aquest mecanisme de resistència.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ La resistència s'associa a canvis en els components diana de la paret dels bacteris gramnegatius, per exemple afegint 4-amino-L-arabinosa (LAra4N) als grups fosfat en el lípid A i oligosacàrids al lipopolisacàrid.⁽⁶⁶⁾

El nivell de soques d'*E. coli* resistentes a la colistina ha estat i continua sent molt baix. En la majoria dels estudis, la taxa de resistència és inferior al 10 % i en la majoria de casos és del 0 %.⁽⁶⁸⁻⁷⁶⁾ Només a Tailàndia la taxa soques d'*E. coli* resistentes aïllades de garris és singularment alta.⁽⁷⁷⁾

Bibliografia

1. EMA. Fifth ESVAC report. 15 October 2015. “Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013”. EMA/387934/2015. Veterinary Medicines Division. EMA. Accessed July 2016.
2. Anònim. *Guidelines for DDD*. 1991. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology y Nordic Council on Medicines. http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf. Últim accés, jul 2016.
3. Capella D., Laporte J.R., 1993. “Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos”. Dins Laporte JR i Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2^a ed. Editorial Salvat. Barcelona; p. 67-93.
4. DANMAP. *Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. 1997 to 2014*. https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiH5v2e_qHNAhVDthoKHbhIBP8QFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.food.dtu.com

dk%2F-%2Fmedia%2FInstitutter%2FFoedevareinstituttet%2FPublikationer%2FPub-2015%2FRapport%2520Danmap%25202014.ashx%3Fla%3Dda&usg=AFQjCNGLVavlVgKEvTItwncQ3KEgGJHzcg&bvm=bv.124272578,d.d2s. Últim accés, jul 2016.

5. MARAN. *Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands*. 2004-2015. https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjRrLyX_6HNAhXBWhoKHUmECWYQFggjMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.wageningenur.nl%2Fupload_mm%2F2%2F2%2F0ab4b3f5-1cf0-42e7-a460-d67136870ae5_NethmapMaran2015.pdf&usg=AFQjCNG0IXInvkqVw6wOWEMrkBt4mNWrYQ&bvm=bv.124272578,d.d2s. Últim accés, jul 2016.
6. SVARM. *Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. 2000 to 2010*. https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiX29qygKLNAhWE2xoKHWwRALMQFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.sva.se%2Fglobalassets%2Fredesign2011%2Fpdf%2Fom_sva%2Fpublikationer%2Ftrycksaker%2Fsvarm2011.pdf&usg=AFQjCNEKnJ_ibU_jCEBHPcmZIB8yxRNypA&bvm=bv.124272578,d.d2s. Últim accés, jul 2016.
7. SVARM/SWEDRES. *Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden. 2011 to 2014*. https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjMkfLjgKLNAhXL5xoKHUopBDYQFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.sva.se%2Fglobalassets%2Fredesign2011%2Fpdf%2Fom_sva%2Fpublikationer%2Fswedres_svarm2014.pdf&usg=AFQjCNH1RcG9EDbZt5dQZ4MAL6Uebnxefw&bvm=bv.124272578,d.d2s. Últim accés, jul 2016.
8. MAGRAMA. 2014. *Informe de zoonosis y resistencias antimicrobianas. 2013*. https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi038j8gKLNAhXFtBoKHRU9DysQFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.magrama.gob.es%2Fes%2Fministerio%2Fservicios%2Fpublicaciones%2FG108996_tcm7-344442.pdf&usg=AFQjCNGP0QLPScQeK7ThZX

9. Mendez B., Tachibana C., Levy S.B., 1980. “Heterogeneity of tetracycline resistance determinants”. *Plasmid*. 3(2): 99–108.
10. Guay G.G., Tuckman M., Rothstein D.M., 1994. “Mutations in the *tetA(B)* gene that cause a change in substrate specificity of the tetracycline efflux pump”. *Antimicrob Agents Chemother*. 38(4):857-60.
11. Guay G.G., Tuckman M., Rothstein D.M., 1994. “Mutations in the *tetA(B)* gene that cause a change in substrate specificity of the tetracycline efflux pump”. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38(4):857-60.
12. Paulsen I.T., Brown M.H., Skurray R.A., 1996. “Proton-dependent multidrug efflux systems”. *Microbiol Rev*. 60(4): 575-608.
13. Roberts M.C., 1996. “Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution”. *FEMS Microbiol Rev*. 19(1):1-24.
14. McMurry LM, Levy SB., 2000. “Tetracycline resistance in gram-positive bacteria”. Dins: Fischetti V A, Novick R P, Ferretti J J, Portnoy D A, Rood J I, editors. *Gram-positive pathogens*. American Society for Microbiology; Washington, D.C. pp. 660–77.
15. Tauch A., Pühler A., Kalinowski J., Thierbach G., 2000. “*TetZ*, a new tetracycline resistance determinant discovered in gram-positive bacteria, shows high homology to gram-negative regulated efflux systems”. *Plasmid*. 2000; 44(3):285-91.
16. Chopra I., Roberts M., 2001. “Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance”. *Microbiol. Mol Biol Rev*. 65(2): 232–60.
17. Levy S.B., McMurry L.M., Barbosa T.M., Burdett V., Courvalin P., Hillen W., Roberts M.C., Rood J.I., Taylor D.E., 1999. “Nomenclature for new tetracycline resistance determinants”. *Antimicrob Agents Chemother*. 43(6):1523–4.

18. Yamaguchi A., Ono N., Akasaka T., Noumi T., Sawai T., 1990. “Metal-tetracycline/H⁺ antiporter of *Escherichia coli* encoded by a transposon, Tn10. The role of the conserved dipeptide, Ser65-Asp66, in tetracycline transport”. *J Biol Chem.* 265(26):15525-30.
19. Iwaki S., Tamura N., Kimura-Someya T., Nada S., Yamaguchi A., 2000. “Cysteine-scanning mutagenesis of transmembrane segments 4 and 5 of the Tn10-encoded metal-tetracycline/H⁺ antiporter reveals a permeability barrier in the middle of a transmembrane water-filled channel”. *J Biol Chem.* 275(30):22704-12.
20. Taylor D.E., Courvalin P., 1988. “Mechanisms of antibiotic resistance in *Campylobacter* species”. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32(8):1107-12.
21. Burdett V., 1991. “Purification and characterization of Tet(M), a protein that renders ribosomes resistant to tetracycline”. *J Biol Chem.* 266(5):2872-7.
22. Burdett V., 1996. “Tet(M)-promoted release of tetracycline from ribosomes is GTP dependent”. *J. Bacteriol.* 178(11):3246-51.
23. Roberts M.C., Sutcliffe J., Courvalin P., Jensen L.B., Rood J., Seppala H., 1999. “Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants”. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43(12):2823-30.
24. Taylor D.E., Chau A., 1996. “Tetracycline resistance mediated by ribosomal protection”. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40(1):1-5.
25. Dantley K.A., Danelly H.K., Burdett V., 1998. “Binding interaction between Tet(M) and the ribosome: requirements for binding”. *J Bacteriol.* 180(16):4089-92.
26. Schwarz S., Roberts M.C., Werckenthin C., Pang Y., Lange C., 1998. “Tetracycline resistance in *Staphylococcus* spp. from domestic animals”. *Vet Microbiol.* 63(2-4):217-27.
27. Taylor D.E., Trieber C.A., Trescher G., Bekkering M., 1998. “Host

- mutations (*miaA* and *rpsL*) reduce tetracycline resistance mediated by Tet(O) and Tet(M)". *Antimicrob. Agents Chemother.* 42(1):59–64.
28. Trieber C.A., Burkhardt N., Nierhaus K.H., Taylor D.E. 1998. "Ribosomal protection from tetracycline mediated by Tet(O): Tet(O) interaction with ribosomes is GTP-dependent". *Biol Chem.* 379(7):847–55.
 29. Reynes J.P., Calmels T., Drocourt D., Tiraby G., 1988. "Cloning, expression in *Escherichia coli* and nucleotide sequence of a tetracycline-resistance gene from *Streptomyces rimosus*". *J Gen Microbiol.* 134(3):585–98.
 30. Doyle D., McDowall K.J., Butler M.J., Hunter I.S., 1991. "Characterization of an oxytetracycline-resistance gene, otrA, of *Streptomyces rimosus*". *Mol Microbiol.* 5(12):2923–33.
 31. Speer B.S., Bedzyk L., Salyers A.A., 1991. "Evidence that a novel tetracycline resistance gene found on two *Bacteroides* transposons encodes an NADP-requiring oxidoreductase". *J Bacteriol.* 173(1):176–83.
 32. Bush K., Jacoby G., 1997. "Nomenclature of TEM beta-lactamases". *J Antimicrob Chemother.* 39(1):1–3.
 33. Bradford P.A., Petersen P.J., Fingerman I.M., White D.G., 1999. "Characterization of expanded-spectrum cephalosporin resistance in *E. coli* isolates associated with bovine calf diarrhoeal disease". *J Antimicrob Chemother.* 44(5): 607–10.
 34. Briñas L., Zarazaga M., Saenz Y., Ruiz-Larrea F., Torres C., 2002. "Beta-lactamases in ampicillin-resistant *Escherichia coli* isolates from foods, humans, and healthy animals". *Antimicrob Agents Chemother.* 46(10): 3156–63.
 35. Féria C., Ferreira E., Correia J.D., Goncalves J., Canica M., 2002. "Patterns and mechanisms of resistance to beta-lactams and beta-lactamase inhibitors in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from dogs in Portugal". *J. Antimicrob. Chemother.* 49(1): 77–85.

36. Paterson D.L., Bonomo R.A., 2005. “Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update”. *Clin Microbiol Rev.* 18(4): 657-86.
37. Rayamajhi N., Kang S.G., Lee D.Y., Kang M.L., Lee S.I., Park K.Y., Lee H.S., Yoo H.S., 2008. “Characterization of TEM-, SHV- and AmpC-type beta-lactamases from cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* isolated from swine”. *Int J Food Microbiol.*; 124(2):183-7.
38. Spratt B.G., 1988. “Hybrid penicillin-binding proteins in penicillin-resistant gonococci”. *Nature*; 332(6160): 173-6.
39. Hakenbeck R., Coyette J., 1998. “Resistant penicillin-binding proteins”. *Cell Mol Life Sci.* 54(4): 332-40.
40. Chambers H.F., 1999. “Penicillin-binding protein-mediated resistance in pneumococci and staphylococci”. *J Infect Dis.* 179 (Suppl 2):S353-S359.
41. Williams R.M., Rimsky S., Buc H., 1996. “Probing the structure, function, and interactions of the *Escherichia coli* H-NS and StpA proteins by using dominant negative derivatives”. *J Bacteriol.*; 178(15): 4335-43.
42. Chevalier J., Pagès J.M., Eyraud A., Malléa M., 2000. “Membrane permeability modifications are involved in antibiotic resistance in *Klebsiella pneumoniae*”. *Biochem Biophys Res Commun.* 274(2): 496-99.
43. Dé E., Baslé A., Jaquinod M., Saint N., Malléa M., Molle G., Pagès J.M., 2001. “A new mechanism of antibiotic resistance in *Enterobacteriaceae* induced by a structural modification of the major porin”. *Mol Microbiol.* 41(1): 189-98.
44. Bratu S., Landman D., Gupta J., Quale J., 2007. “Role of *AmpD*, *OprF* and penicillin-binding proteins in beta-lactam resistance in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*”. *J Med Microbiol*; 56(Pt 6): 809-14.
45. Bergström S., Normark S., 1979. “Beta-lactam resistance in cli-

- nical isolates of *Escherichia coli* caused by elevated production of the ampC-mediated chromosomal beta-lactamase". *Antimicrob Agents Chemother.* 16(4): 427-33.
46. Lambert H.P., O'Grady F.W., 1992. *Antibiotic and chemotherapy*. 6 ed. Churchill-Livingstone: London.
 47. Liu M., Douthwaite S., 2002. "Resistance to the macrolide antibiotic tylosin is conferred by single methylations at 23S rRNA nucleotides G748 and A2058 acting in synergy". *Proc Natl Acad Sci. U S A.* 99(23):14658-63.
 48. Karlsson M., Fellstroem C., Heldtander M.U.K., Johansson K.E., Franklin A., 1999. "Genetic basis of macrolide and lincosamide resistance in *Brachyspira (Serpulina) hyodysenteriae*". *FEMS Microbiol Lett.* 172(2):255-60.
 49. Weisblum B., Graham M.Y., Gryczan T., Dubnau D., 1979. "Plasmid copy number control: isolation and characterization of high-copy-number mutants of plasmid pE194". *J Bacteriol.* 137(1):635-43.
 50. Barthelemy P., Autissier D., Gerbaud G., Courvalin P., 1984. "Enzymic hydrolysis of erythromycin by a strain of *Escherichia coli*. A new mechanism of resistance". *J Antibiot (Tokyo)*; 37(12):1692-6.
 51. Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R., Yi L.X., Zhang R., Spencer J., Doi Y., Tian G., Dong B., Huang X., Yu L.F., Gu D., Ren H., Chen X., Lu L., He D., Zhou H., Lian Z., Liu J.H., Shen J., 2016. "Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study". *Lancet Infect Dis.* 16(2):161-8.
 52. Kamimiya S., Weisblum B., 1988. "Translational attenuation control of ermSF, an inducible resistance determinant encoding rRNA N-methyltransferase from *Streptomyces fradiae*". *J Bacteriol.* 170(4):1800-11.
 53. Zalacain M., Cundliffe E., 1989. "Methylation of 23S rRNA cau-

- sed by *tlrA* (*ermSF*), a tylosin resistance determinant from *Streptomyces fradiae*. *J Bacteriol.* 171(8):4254-60.
54. Zalacain M, Cundliffe E. 1991. Cloning of *thrD*, a fourth resistance gene, from the tylosin producer, *Streptomyces fradiae*". *Gene.* 97(1):137-42.
 55. Rosteck R.R., Reynolds P.A., Hershberger C.L., 1991. "Homology between proteins controlling *Streptomyces fradiae* tylosin resistance and ATP-binding transport". *Gene.* 102:27–32.
 56. Martel A., Baele M., Devriese L.A., Goossens H., Wisselink H.J., Decostere A., Haesebrouck F., 2001. "Prevalence and mechanism of resistance against macrolides and lincosamides in *Streptococcus suis* isolates". *Vet Microbiol.*; 83(3):287-97.
 57. Knothe H., 1977. "A Review of the Medical Considerations of the Use of Tylosin and Other Macrolide Antibiotics as Additives in Animal Feeds Infection". 5(3):183-7.
 58. Lodder G., Werckenthin C., Schwarz S., Dyke K., 1997. "Molecular analysis of naturally occurring *ermC*-encoding plasmids in staphylococci isolated from animals with and without previous contact with macrolide/lincosamide antibiotics". *FEMS Immunol Med Microbiol.* 18(1):7-15.
 59. Falgenhauer L., Waezsada S.E., Yao Y., Imirzalioglu C., Käsbohrer A., Roesler U., Brenner G., Schwarz S., Werner G., Kreienbrock L., Chakraborty T., 2016. "Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum β-lactamaseproducing and carbapenemaseproducing Gram-negative bacteria in Germany". *Lancet Infect. Dis.* 2016; 16(3):282-3.
 60. Hasman H., Hammerum A., Hansen F., Hendriksen R.S., Olesen B., Agersø Y., Zankari E., Leekitcharoenphon P., Stegger M., Kaas R.S., Cavaco L.M., Hansen D.S., Aarestrup F.M., Skov R.L., 2015. *Detection of mcr-1 encoding plasmid-mediated colistin-resistant Escherichia coli isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat*, Denmark, 2015. *Euro Surveill.* 20(49): doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.49.30085.

61. Dámaso D., Moreno M., 1973. “Colistina, revisión de conjunto”. *Medicamento*. 61(509): 177-83.
62. Cox HU. 1980. “*In vitro* antimicrobial susceptibility of *Salmonella* from animals in Louisiana”. *Am J Vet Res*. 41(5): 809-11.
63. Flórez J., Armijo J.A., Mediavilla A., 1991. “Otros antibióticos: polimixinas”. *Dins: Farmacología Humana*. Eunsa, Madrid, pp: 943-4.
64. Dámaso D., 1990. “Polimixinas”. *Dins: Antibacterianos*. Marketing Pharm, S.A. Madrid, p. 453-63.
65. Muller C., Plésiat P., Jeannot K., 2011. “A Two-Component Regulatory System Interconnects Resistance to Polymyxins, Aminoglycosides, Fluoroquinolones, and beta-Lactams in *Pseudomonas aeruginosa*”. *Antimicrob Agents Chemother*. 55(3): 1211–21.
66. Moskowitz S.M., Brannon M.K., Dasgupta N., Pier M., Sgambati N., Miller A.K., Selgrade S.E., Miller S.I., Denton M., Conway S.P., Johansen H.K., Hoiby N., 2012. “PmrB mutations promote polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from colistin-treated cystic fibrosis patients”. *Antimicrob Agents Chemother*; 56: 1019–30.
67. Quesada A., Porrero M.C., Téllez S., Palomo G., García M., Domínguez L., 2015. “Polymorphism of genes encoding PmrAB in colistin-resistant strains of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine”. *J Antimicrob. Chemother*. 70(1): 71-4.
68. Iburg M., Biessman A., 1994. *Colistin in Veterinary Medicine*. Lohmann Information. <https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjBvrfKjKjNAhXJuRoKHQ8vCpsQFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.lohmann-information.com%2F&usg=AFQjCNGd1PEP0KSZ2Hx1qxg8gfXFfPdgheQ&bvm=bv.124542969,d.d2s>. Últim accés, jul 2016.
69. Baggesen D.L., Aarestrup F.M., 1998. “Characterisation of recently emerged multiple antibiotic-resistant *Salmonella enterica* serovar typhimurium DT104 and other multiresistant phage types

from Danish pig herds”. *Vet Rec.*143(4): 95-7.

70. Van der Wolf P.J., Bongers J.H., Elbers A.R., Franssen F.M., Hunneman W.A.,Van Exsel A.C., Tielen M.J., 1999. “*Salmonella* infections in finishing pigs in The Netherlands: bacteriological herd prevalence, serogroup and antibiotic resistance of isolates and risk factors for infection”. *Vet Microbiol.* 67(4): 263-75.
71. Darwich L., de la Torre E., Martín M., Mateu E., 2000. “Multiresistant *Salmonella* strains isolated from pigs in Catalunya”. *Dins: 16th International Pig Veterinary Society Congress.* pp.: 17-20.
72. Mateu E., Martin M., 2000. “Antimicrobial resistance in enteric porcine *Escherichia coli* strains in Spain”. *Vet Rec.* 146(24): 703-5.
73. Belloc C., Nam Lam D., Laval A., 2008. “Low occurrence of colistin-resistant *Escherichia coli* in faecal content of pigs in French commercial herds”. *Revue Méd Vét.* 12(159): 634-7.
74. De Jong A., Thomas V., Simjee S., Godinho K., Schiessl B., Klein U., Butty P., Vallé M., Marion H., Shryock T.R., 2012. “Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals”. *J Antimicrob Chemother.* 67(3): 638-51.
75. Kempf I., Fleury M.A., Drider D., Bruneau M., Sanders P., Chauvin C., Madec J.Y., Jouy E., 2013. “What do we know about resistance to colistin in *Enterobacteriaceae* in avian and pig production in Europe?” *Int J Antimicrob Agents.* 42(5): 379-83.
76. Wasyl D., Hoszowski A., Zajac M., Szulowski K., 2013. “Antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* isolated from animals at slaughter”. *Front Microbiol.* 4: 221.
77. Laohasinnarong D., Thanachotsirivibul W., Limrungsukho W., Grongsang D., 2012. “Antimicrobial Susceptibility Patterns of *Escherichia coli* in Diarrheal Piglet Fecal Samples: Using Continuous Medicated Feed and Geographical Variation”. *J Appl Anim Sci.* 5(1): 17-24.

7. IMPACTE DE L'ús D'ANTIBIÒTICS EN L'ECOSISTEMA AQUÀTIC

Sònia Luque. Servei de Farmàcia. Hospital del Mar. Barcelona.

Introducció

Els antimicrobians poden ser considerats una de les famílies de fàrmacs més eficaços en la millora de la supervivència i de la salut en la població humana. Però en paral·lel a l'ús que se'n fa en terapèutica clínica, també s'han fet servir en la prevenció i tractament de les infeccions de plantes i animals i, encara, com a promotores del creixement en els animals de granja/bestiar.^(1, 2)

En aquest darrer cas, els antibiòtics s'han introduït en dosis baixes en el pinso animal amb l'objectiu de millorar la qualitat del producte (obtenir una carn amb menor percentatge de greix i major de proteïnes).

Una altra de les aplicacions ha estat en el camp de l'agricultura per controlar algunes malalties infeccioses en fruites (pera, poma), hortalisses i algunes plantes ornamentals. El més utilitzat és l'estreptomicina.⁽³⁾ Amb tot, segons dades dels EUA, l'ús d'antibiòtics en aquest camp va representar menys del 0,5 % del seu consum total.⁽⁴⁾

Finalment, alguns antibiòtics com l'oxitetraciclina, l'eritromicina, el saramfloxací o les sulfonamides s'han utilitzat també en l'àmbit de l'aquicultura com a agents profilàctics.⁽⁵⁾ La majoria de països no disposen de dades sobre el consum d'antimicrobians en aquest sector i quin percentatge pot representar sobre el total del consum no humà d'aquests fàrmacs.

Malgrat l'ús tan estès d'antibiòtics durant dècades en tots aquests camps, la veritat és que no va ser fins fa pocs anys que no es va fer evident la preocupació sobre el seu risc potencial o sobre l'impacte en el medi ambient.

En l'última dècada s'han publicat un bon nombre d'estudis que avaluent les vies d'entrada, la presència i els possibles efectes d'aquest grup de

fàrmacs en diverses àrees ambientals, però encara hi ha poques dades disponibles sobre els sistemes aquàtics.⁽³⁾

La contaminació de les aigües ambientals amb productes farmacèutics com els antibiòtics pot ser originada per fàrmacs d'ús humà o veterinari. Tots els antibiòtics són metabolitzats amb més o menys extensió pels humans o el bestiar i són excretats (en forma inalterada o com a metabòlits) als desguassos i finalment acaben arribant a les plantes de tractament d'aigües. En el procés de tractament de les aigües, aquests compostos no són purificats completament i acaben arribant a les aigües superficials i subterrànies, i els sediments finalment contaminen l'aigua potable.

A la Figura 1 es resumeix l'origen, vies de transport i destinació final de fàrmacs en el medi ambient aquàtic.⁽⁶⁾

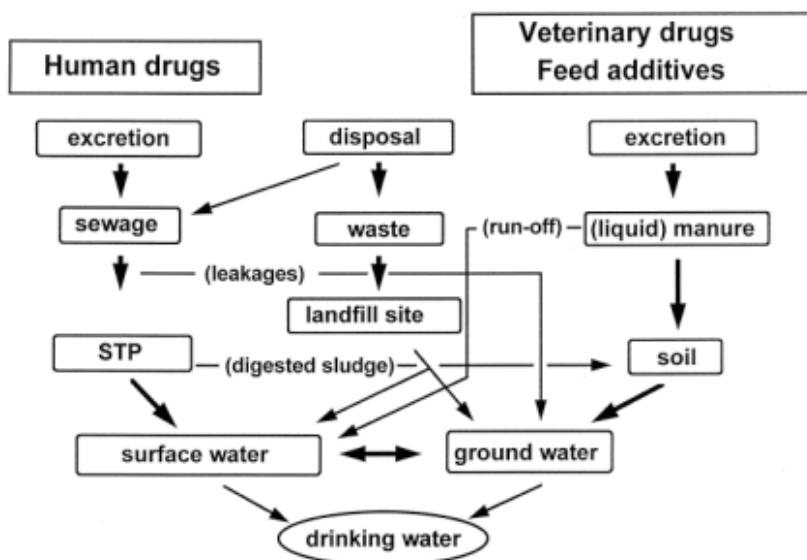


Figura 1. Figura que resumeix l'origen, vies de transport i destinació final dels fàrmacs en el medi ambient aquàtic.⁽⁶⁾

Els avenços tecnològics en els mètodes analítics de quantificació dels últims anys han estat un element clau per millorar la detecció d'antibiòtics presents en les aigües, ja que les concentracions detectades poden oscil·lar d'un nivell de nanograms a micrograms per litre d'aigua. En

són un bon exemple els sistemes d'electroforesi capil·lar amb detecció ultraviolada, que són un mètode molt sensible per detectar trases de tetraciclines en aigües subterrànies o superficials,⁽⁷⁾ o un mètode de multiresidus mitjançant una extracció en fase sòlida seguida d'una anàlisi per cromatografia líquida acoblada a una detecció per espectrometria de masses per detectar penicil·lines.⁽⁸⁾

L'*European Water Framework Directive* (WFD) (Directive 2000/60/EC) ha establert les bases per regular els recursos d'aigua amb la finalitat de conservar, protegir i millorar-ne la qualitat i l'ús sostenible, i considera que totes les aigües superficials han d'assolir un bon estat químic i ecològic tant pel que fa a qualitat com a quantitat.

No obstant això, la gran majoria dels països no tenen programes de control o monitorització de fàrmacs a l'aigua ambiental a causa de dificultats pràctiques com un cost molt alt, la no disponibilitat de la tecnologia analítica ni de la infraestructura necessària per a detectar i quantificar.

Per aquest motiu, la informació disponible sobre la contaminació de les aigües sol provenir d'estudis desenvolupats en projectes d'investigació o sondejos.

Igual que amb altres fàrmacs, les concentracions dels antibiòtics mesurats en diversos compartiments aquàtics com les aigües residuals o superficials de diversos països són del mateix rang de concentració.

Les dades disponibles suggereixen que les concentracions de fàrmacs en aigües superficials, subterrànies i parcialment tractades normalment són inferiors a $0,1 \mu\text{g/L}$ (o 100 ng/L), mentre que les presents en les aigües tractades generalment soLEN trobar-se per sota dels $0,05 \mu\text{g/L}$ (o 50 ng/L). La majoria de les famílies d'antibiòtics han estat analitzades en diverses experiències. A la Taula següent es detallen alguns dels estudis publicats que han avaluat la presència d'antibiòtics en l'aigua ambiental:

Taula 1. Estudi que analitza les concentracions de diversos antibiòtics en l'aigua ambiental.

Antibiòtic	Desguàs de planta tractament	Aigua superficial	Aigua subterrània	Referències
Penicil·lines Flucloxacil·lina Piperacil·lina	Fins a 200	Fins a 3 7 48		Färber i col. (2002) ⁽⁹⁾ Christian i col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Christian i col. (2003) ⁽¹⁰⁾
Macròlids Axitromicina Eritromicina-H2O	Fins a 700	Fins a 20 Fins a 3	Fins a 2*	Färber i col. (2002) ⁽⁹⁾ Christian i col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Christian i col. (2003) ⁽¹⁰⁾
Claritromicina	Fins a 287	Fins a 1.700	Fins a 49	Sacher i col. (2002) ⁽¹¹⁾ Hirsch i col. (1999) ⁽¹²⁾ Christian i col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Kolpin i col. (2002) ⁽¹³⁾ Calamari i col. (2003) ⁽¹⁴⁾ Alexy i col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Giger i col. (2003) ^(16,17) Hirsch i col. (1999) ⁽¹²⁾ Christian i col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Calamari i col. (2003) ⁽¹⁴⁾ Alexy i col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Alexy i col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Giger i col. (2003) ^(16,17)
Roxitromicina	Fins a 6.000	Fins a 190 Fins a 1700 Fins a 15,9		Sacher i col. (2002) ⁽¹¹⁾ Hirsch i col. (1999) ⁽¹²⁾ Christian i col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Calamari i col. (2003) ⁽¹⁴⁾ Alexy i col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Alexy i col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Giger i col. (2003) ^(16,17)
	Fins a 400 Fins a 328 Fins a 240	Fins a 65 Fins a 260 Fins a 37 Fins a 20,3		
	Fins a 38 Fins a 68 Fins a 72			
	Fins a 1.000	Fins a 560 Fins a 14 Fins a 180	Fins a 26	Hirsch i col. (1999) ⁽¹²⁾ Christian i col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Kolpin i col. (2002) ⁽¹³⁾
Fluorquinolones Ciprofloxací	Fins a 100 Fins a 106	Fins a 5 Fins a 19 9		Färber i col. (2002) ⁽⁹⁾ Giger i col. (2003) ^(16,17) Christian i col. (2003) ⁽¹⁰⁾
Norfloxací Ofloxací		Fins a 30 Fins a 26,2 Fins a 120		Kolpin i col. (2002) ⁽¹³⁾ Calamari i col. (2003) ⁽¹⁴⁾ Kolpin i col. (2002) ⁽¹³⁾ Alexy i col. (2006) ⁽¹⁵⁾
	Fins a 82	20		Christian i col. (2003) ⁽¹⁰⁾

Sulfonamides Sulfametoxazol		Fins a 40 Fins a 163 Fins a 480 Fins a 52 Fins a 1.000 Fins a 370	Fins a 20* Fins a 410 Fins a 470	Färber i col. (2002) ⁽⁹⁾ Alexy i col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Sacher i col. (2002) ⁽¹¹⁾ Hirsch i col. (1999) ⁽¹²⁾ Christian i col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Kolpin i col. (2002) ⁽¹³⁾ Hirsch i col. (1999) ⁽¹²⁾ Kolpin i col. (2002) ⁽¹³⁾ Kolpin i col. (2002) ⁽¹³⁾ Sacher i col. (2002) ⁽¹¹⁾ Sacher i col. (2002) ⁽¹¹⁾ Christian i col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Kolpin i col. (2002) ⁽¹³⁾
Sulfametacina		Fins a 2.000	Fins a 160	
Sulfametizol Sulfadiazina Sulfadimidina		Fins a 220 Fins a 130	Fins a 17	
Sulfadimetoxina		Fins a 7 Fins a 60	Fins a 23	Christian i col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Kolpin i col. (2002) ⁽¹³⁾
Tetraciclines Tetraciclina Clortetraciclina Oxitetraciclina	Fins a 20	Fins a 1 Fins a 110 Fins a 690 Fins a 340 Fins a 19.2		Färber i col. (2002) ⁽⁹⁾ Kolpin i col. (2002) ⁽¹³⁾ Kolpin i col. (2002) ⁽¹³⁾ Kolpin i col. (2002) ⁽¹³⁾ Calamari i col. (2003) ⁽¹⁴⁾
Trimetoprim	Fins a 38 Fins a 660	Fins a 24 Fins a 200 Fins a 12 Fins a 710		Alexy i col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Sacher i col. (2002) ⁽¹¹⁾ Hirsch i col. (1999) ⁽¹²⁾ Christian i col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Kolpin i col. (2002) ⁽¹³⁾
Ronidazol			Fins a 10	Sacher i col. (2002) ⁽¹¹⁾
Cloramfenicol	Fins a 68 Fins a 560	Fins a 60		Alexy i col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Hirsch i col. (1999) ⁽¹²⁾
Clindamicina	Fins a 110	Fins a 24		Alexy i col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Christian i col. (2003) ⁽¹⁰⁾
Lincomicina		Fins a 730 Fins a 248,9		Kolpin i col. (2002) ⁽¹³⁾ Calamari i col. (2003) ⁽¹⁴⁾
Espiramicina		Fins a 74,2		Calamari i col. (2003) ⁽¹⁴⁾
Oleandomicina		Fins a 2,8		Calamari i col. (2003) ⁽¹⁴⁾
Tilosina		Fins a 280 Fins a 2,8		Kolpin i col. (2002) ⁽¹³⁾ Calamari i col. (2003) ⁽¹⁴⁾

**Taula adaptada de Kümmeler, K., 2009. *Antibiotics in the aquatic environment – a review. Part I. Chemosphere.* 75(4): 417-434.⁽³⁾

Un aspecte important a tenir en compte a l'hora d'avaluar la contaminació ambiental per antibiòtics és el fet que n'hi ha alguns, com els betalactàmics, les estreptomicines o els aminoglicòsids, que són produïts per bacteris que es troben a terra. No obstant això, la densitat bacteriana en l'aigua lliure és molt inferior a la present en el fang, els sediments o el sòl, i no s'espera que en aquest mitjà es trobin concentracions detectables d'antibiòtics d'origen natural.⁽³⁾

Tot i que les concentracions d'antibiòtics i desinfectants en l'aigua ambiental són molt inferiors (de diversos ordres de magnitud) a les que es produeixen en l'ús terapèutic,⁽¹⁸⁾ es desconeix quina quantitat d'aquests compostos actius es pot acumular per adsorció en superfícies sòlides de determinats compartiments ambientals com el fang, els sediments o el sòl, ni sota quines condicions es poden mantenir biològicament actius.⁽¹⁹⁾ Tampoc no s'han analitzat amb exactitud els efectes potencials dels metabòlits actius d'aquests antibiòtics.⁽¹⁹⁾

Contaminació per antibiòtics en els diversos compartiments aquàtics

Contaminació de les aigües superficials

Els bacteris resistents i els antibiòtics estan presents en les aigües superficials de rius i llacs. Osorio i col. van analitzar i quantificar la presència de fàrmacs en quatre rius espanyols: el Llobregat, l'Ebre, el Xúquer i el Guadalquivir. Els nivells de fàrmacs es van mesurar tant en les aigües superficials com en els sediments en un total de setanta-set localitzacions diferents dels quatre rius estudiats. El Llobregat i l'Ebre van ser els que presentaven una concentració més alta de contaminants i un risc ecotoxicològic més elevat. Entre els fàrmacs més habituals, es van trobar els analgèsics/antiinflamatoris, antibiòtics i diürètics.⁽²⁰⁾

Un altre estudi, realitzat a Girona, va investigar el nivell de contaminació per diversos antibiòtics de famílies diferents (betalactàmics, lincosamides, macròlids, fluorquinolones, tetraciclins, sulfonamides, nitroimidazols, etc.), procedents del principal hospital de la ciutat i d'aigües residuals municipals, com també l'eficiència en l'eliminació d'aquests compostos a la planta depuradora i la seva arribada al riu Ter. La família d'antibiòtics

amb una concentració més alta que es va detectar va ser la de les fluorquinolones, especialment en els desguassos dels centres hospitalaris. El cas contrari va ser el de les penicil·lines i tetraciclines, que no es van detectar ni a les aigües residuals ni a les del riu, tot i ser antibiòtics d'un consum elevat, un fet que segurament està relacionat amb la seva alta inestabilitat química en el medi. A més, tot i que l'eliminació dels antibiòtics en els tractaments de les aigües a la planta depuradora va ser eficient, la majoria d'aquests compostos van poder ser detectats als desguassos de l'estació i se'n van trobar fins a un 80 % en aigües del riu Ter.⁽²¹⁾

Contaminació de les aigües subterrànies

La presència d'antimicrobians en les aigües subterrànies és molt poc freqüent i les concentracions soLEN ser inferiors a 1 mcg/L. Una de les possibles fonts de contaminació d'aquestes aigües és la filtració/lixiviació dels camps fertilitzats amb fems d'animals.^(22,23) Tot i així, la càrrega d'antibacterians present en les aigües subterrànies de zones rurals amb una alta densitat de bestiar continua sent baixa.^(3,19)

López-Serna i col. van detectar la presència de setanta-dos fàrmacs i vint-i-tres metabòlits en les aigües subterrànies de la ciutat de Barcelona després de la recollida de trenta-una mostres procedents de diversos districtes i profunditats diferents, incloent-hi mostres d'aquífers amb característiques geològiques diferents. Els antibiòtics van ser els fàrmacs que es van trobar amb més freqüència, en uns nivells que arribaven a 1.000 ng/L. A més a més, es va confirmar que la principal font de contaminació dels aquífers era la infiltració natural des dels rius, que reben grans quantitats d'aigües de les depuradores.⁽²⁴⁾

Contaminació de l'aigua potable / aigua de consum / aigua de beure

Diverses experiències han avaluat la presència d'antimicrobians en l'aigua potable.^(3,19)

Un estudi recent va detectar la presència d'un total de vint-i-un antibiòtics (cinc macròlids, dos β-lactàmics, tres tertaciclines, quatre fluoquinono-

lones, quatre sulfonamides i tres fenícoles) en l'aigua potable de la ciutat de Xangai, la qual cosa, conseqüentment, es reflectia en l'exposició dels 531 nens a qui es va analitzar les concentracions d'antimicrobians en orina.⁽²⁵⁾ L'anàlisi de l'aigua de beure es va fer en quaranta-sis terminals de distribució d'aigua d'aixeta de la ciutat, quaranta-cinc ampolles de catorze marques comercials diferents i vuit aigües de garrafa de diverses marques. Dels vint-i-us antibòtics analitzats, a l'aigua d'aixeta, només s'hi va trobar florfenicol i tiamfenicol (en una concentració mitjana de 0,0089 ng/ml i 0,0064 ng/ml, respectivament); també eren en tres mostres d'aigua embotellada de la mateixa marca comercial (en concentracions que oscil·laven entre 0,00060 i 0,0010 ng/ml). En cap de les mostres de l'aigua de garrafa no es va detectar la presència d'antibòtics. En canvi, en les mostres d'orina es va detectar tant el florfenicol com el tiamfenicol i disset antibòtics més. L'exposició total diària i la freqüència de detecció de florfenicol i tiamfenicol en les mostres d'orina analitzades eren significativament superiors a les que es podien predir després de l'exposició a les dosis procedents de l'aigua de beure, la qual cosa suggereix que la contaminació de l'aigua de consum té un paper limitat en l'exposició a antibòtics dels nens d'aquesta regió.⁽²⁵⁾

Contaminació dels sediments

Diverses experiències han demostrat que hi ha elevades concentracions d'antibòtics capaços d'inhibir el creixement bacterià en els sediments aquícoles.⁽²⁶⁾ El fet que l'exposició a aquests fàrmacs sigui tan concentrada a escala local és un punt crític quant a la selecció de resistències. Els productes que s'utilitzen en la cria de peixos poden penetrar directament de l'aigua als sediments sense passar prèviament per cap procés de purificació. Alguns exemples preocupants són les fluoruinolones, les sulfamides i les tetraciclines, que s'absorbeixen intensament i s'acumulen en gran quantitat en els sediments, encara que realment es desconeix el temps que poden estar actius i contribuir a la selecció de resistències. En la cria de peixos (tant en aquicultura com en maricultura), l'ús abundant d'antibòtics per tractar les infeccions bacterianes s'ha associat amb el desenvolupament de resistències en microorganismes com l'*Aeromonas hydrophila*, l'*Aeromonas salmonicida*, l'*Edwardsiella triga*, l'*Edwardsiella ictaluri*, el *Vibrio anguillarum*, el *Vibrio salmonicida*, la *Pasteurella piscida* i *Yersinia ruckeri*.⁽²⁷⁾

Estacions depuradores d'aigües residuals (EDAR) i la seva eficiència en l'eliminació d'antibiòtics

La majoria de les aigües residuals provenen de fonts diverses com hospitals, clíniques veterinàries, habitatges particulars i plantes de producció de la indústria farmacèutica. La destinació final de totes elles són les Estacions o plantes depuradores (EDAR), on són tractades abans de ser abocades al medi aquàtic ambiental. Els eflents d'aquestes plantes de tractament es consideren la principal via d'entrada dels compostos farmacèutics al medi aquàtic ambiental i una de les principals fonts de contaminació de l'aigua potable. En les EDAR es combinen processos de tractament de les aigües diversos, com els fangs actius, l'oxidació avançada (tractament amb ozó, radiació UV), l'adsorció, les tecnologies de membrana (filtració, osmosi inversa o electrodiàlisi), els llits bacterians i els biodiscs, entre altres.

Un dels grans problemes rau en el fet que l'eliminació dels productes farmacèutics, entre els quals els antibiòtics, en aquestes estacions és ineficient o incompleta,⁽²⁸⁻³³⁾ ja que depèn de molts factors, tant del fàrmac en si (propietats específiques fisicoquímiques) com de l'estació (tipus de tractament de les aigües, antiguitat del fang, etc.).

A les zones molt industrialitzades, la situació pot ser encara més complicada, tal com ho demostra l'estudi de Behera i col., en què s'analitzava la presència i l'eficiència en l'eliminació de vint productes farmacèutics, entre els quals hi havia antibiòtics, en cinc estacions depuradores d'Ulsan, la ciutat més industrialitzada de Corea.⁽³⁴⁾

Les concentracions agrupades de tots els antibiòtics analitzats (sulfametacina, sulfametoaxazol, trimetoprim, lincomicina) en l'afluent i en l'efluent de l'estació oscil·laven entre 3,4 i 19,8 µg/L, i 1,9 i 21,3 µg/L, respectivament. A diferència d'altres fàrmacs, com el paracetamol o els estrògens, les concentracions dels quals es reduïen en un 99 %, la depuració d'alguns antibiòtics era molt menys eficient (taxa de depuració entre el -11,2 i el 69 %), i fins i tot, en alguns casos, com les lincosamides, la concentració en l'efluent superava la de l'afluent. La major part de l'eliminació es produïa durant el procés de segon tractament de les aigües, en què s'apliquen mètodes biològics.

Una altra experiència molt recent va avaluar l'extracció de dinou antibòtics (quatre macròlids, vuit sulfonamides, tres fluorquinolones, tres tetraciclines i trimetoprim) en quatre plantes de tractament d'aigües a la Xina: dues d'ecològiques que feien servir els mètodes d'aiguamolls artificials i les basses d'estabilització i dues de tipus convencional mitjançant processos de fang actiu i biofilm. Tots els antibòtics van ser detectats tant a l'entrada com a la sortida de les plantes; els de més alta concentració eren l'ofloxací i alguns macròlids (concentracions fins a 5.411, 6.524,964 i 957 ng/ml, respectivament). Al contrari, les concentracions més baixes eren les de les sulfonamides, que eren inferiors a 10 ng/ml. Tot i que el tractament de les aigües aconseguia una reducció dels nivells de tots els antibòtics, excepte de ciprofloxací, la veritat és que l'eliminació va ser incompleta. En comparar els dos sistemes de tractament, el mètode del fang actiu era més eficient que els processos ecològics.⁽³⁵⁾

Totes aquestes experiències evidencien la necessitat d'investigar i millorar els processos de tractament en aquestes estacions, especialment els processos biològics, per tal de garantir una eliminació eficient i completa d'aquests compostos i evitar que posteriorment s'introduixin en el cicle de l'aigua.

Fonts contaminants d'antimicrobians en les aigües

Com ja s'ha dit, els antibòtics presents a les aigües ambientals provenen de fonts emissores diverses, com les plantes de producció de la indústria farmacèutica o els centres hospitalaris.

Plantes de producció farmacèutica

Les plantes de producció de fàrmacs són una font important d'emissió d'antibòtics a les aigües ambientals, especialment als països asiàtics, tal com s'ha demostrat en diversos estudis.⁽³⁶⁻³⁹⁾

Un d'aquests estudis és el de Larsson i col., que va analitzar l'impacte de la indústria farmacèutica en el desguàs d'una planta depuradora que donava servei aproximadament a noranta plantes de fabricació de fàrmacs

a Patancheru, a l'Índia, un dels països amb una producció de fàrmacs genèrics més alta. Es van detectar concentracions molt elevades d'antibiòtics d'ampli espectre en l'efluent, dels quals el ciprofloxací era el que presentava la concentració més elevada (fins 31.000 mcg/L).

Hospitals

Se sap que els hospitals són una font important d'entrada d'antibiòtics i de bacteris resistentes a les aigües de rebuig municipals. Però, en contra del que es pensa, els hospitals no són la font principal d'emissió de fàrmacs, sinó que ho són les emissions procedents d'aigües de la comunitat a causa de l'ús domèstic d'aquests fàrmacs.^(40, 41)

El que és preocupant és que les concentracions d'antibiòtics detectades en els desguassos dels centres hospitalaris són inferiors a les concentracions mínimes inhibitòries 50 % (CMI50), la qual cosa pot afavorir el creixement bacterià i la selecció de soques resistentes. Alguns estudis han observat la presència de soques resistentes mitjançant diversos mecanismes de resistència en els efluentes hospitalaris.⁽⁴²⁾

Hi ha un estudi interessant, desenvolupat a Europa, que analitzava la presència de vint fàrmacs en efluents de dos dels principals hospitals de la ciutat d'Oslo durant dotze setmanes i en què es van detectar fàrmacs, incloent-hi antibiòtics com tetraciclines (oxitetracicina, tetracicina, doxicicina, etc...), trimetoprim, ciprofloxací i sulfametoazol, entre altres.⁽⁴³⁾ Paral·lelament, també es van analitzar les concentracions d'aquests fàrmacs a l'entrada de la planta depuradora i es van identificar els mateixos antibiòtics presents en l'efluent excepte algunes tetraciclines. La proporció dels fàrmacs procedents dels hospitals que arribava a la depuradora era < 10 % del total.

Un altre estudi recent analitza l'expulsió de residus de ciprofloxací i bacteris resistentes als desguassos d'un hospital francès, i els compara amb les dades de consum d'aquest antimicrobià i els aïllaments bacterians de l'hospital. Les concentracions observades de ciprofloxací durant dues setmanes superaven les concentracions ambientals predites fins al punt que es poden considerar de risc potencial ecotoxicològic. A l'efluent, també s'han detectat biopel·lícules i aïllaments de soques resistentes

al ciprofloxací, i les gammaproteobactèries són les més freqüents (*Aeromonadaceae* (69,6 %) i *Enterobacteriaceae* (22,6 %)). És preocupant que un 60 % dels 115 aïllaments bacterians identificats presentin resistència fins a sis antibiòtics utilitzats a l'hospital, com els aminoglucòsids i les cefalosporines de tercera generació. Aquests resultats confirmen l'impacte dels hospitals com a font de contaminació del medi aquàtic.⁽⁴⁴⁾

Els efectes de la contaminació ambiental aquàtica per antibiòtics

Efectes sobre la salut humana

La informació sobre les possibles conseqüències que l'exposició a aquests antibiòtics durant la infància pot tenir a llarg termini en la salut humana és limitada. Wang i col. van avaluar l'associació entre l'exposició a antibiòtics procedents de diverses fonts de contaminació, entre les quals van incloure el consum d'aliments i aigua potable contaminats, i l'adipogènesi en nens en edat escolar i va demostrar que alguns antibiòtics augmentaven el risc de patir obesitat.⁽⁴⁵⁾

Un altre estudi recent analitzava la càrrega corporal d'antibiòtics en un total d'11.064 infants escolaritzats en diverses àrees geogràfiques de l'est de la Xina. S'hi observaven les concentracions en orina de divuit antibiòtics (cinc macròlids, dos betalactàmics, tres tetraciclines, quatre quinolons i quatre sulfonamides), i s'hi van mostrar freqüències entre el 0,4 -19,6 %. En més del 50 % de les mostres d'orina, s'hi va detectar la presència d'algun antibiòtic, i en vuit les concentracions van ser superiors a 1 mcg/ml. Aquest estudi posa en evidència el greu problema d'exposició a antibiòtics per part de la població infantil a causa de la contaminació de l'aigua de beure i dels aliments.⁽⁴⁶⁾

Efectes sobre el medi animal aquàtic

La presència d'antimicrobians contaminants a l'aigua ambiental pot tenir conseqüències sobre el medi animal aquàtic. Observar-ho era l'objectiu d'un estudi que avaluava la toxicitat individual o combinada de diversos antibiòtics (amoxicil·lina, eritromicina, levofloxacina, norfloxací i

tetraciclines) sobre dos organismes representatius del medi aquàtic com el cianobacteri *Anabaena* CPB4337 i l’alga verda *Pseudokirchneriella subcapitata*. Els autors van observar que el cianobacteri era més sensible als efectes tòxics de la majoria dels antibiòtics. El risc ecotoxicològic (que es va calcular mitjançant la ràtio de concentració ambiental mesurada (MEC) entre la concentració predita sense efecte (PNEC)) va ser superior a u per la barreja d’eritromicina i tetraciclina en els efluent s de les aigües residuals.⁽⁴⁷⁾

Efectes sobre les resistències bacterianes

La presència d’antibiòtics en el medi ambient podria ser un factor de risc de selecció de les resistències bacterianes. Aquestes espècies acaben contaminant els organismes aquàtics i terrestres i finalment arriben a l’espècie humana amb l’aigua de beure.

La majoria de les experiències publicades es basen en especulacions teòriques sobre la possible influència de l’exposició dels bacteris a baixes concentracions d’antibiòtics en les aigües ambientals i l’impacte que pot tenir en l’aparició de resistències bacterianes, però les dades experimentals són molt poques.⁽¹²⁾

Si és cert que hi ha un gran nombre d’estudis que han identificat la presència de bactèries resistentes en el medi aquàtic^(26, 48, 49) i en el sòl⁽⁵⁰⁾ (Schmidt and Römbke, 2008), encara es desconeix si aquestes resistències poden ser originades a les plantes de tractament d’aigües residuals; aquest fet encara està en discussió.

Els resultats d’alguns estudis suggereixen que la transferència i selecció de mecanismes de resistència no és afavorida en concentracions d’antimicrobians elevades, com les que es troben en els efluent s dels hospitals.⁽⁵¹⁾ D’altra banda, la presència de bacteris resistentes i de material genètic de transferència de resistència en ocasions no es correspon amb les concentracions i l’espèctre d’activitat dels antimicrobians presents en el medi ambient.⁽⁵²⁾

En serien un exemple els antibiòtics betalactàmics que s’han detectat en baixes concentracions en aigües ambientals i que s’hidrolitzen fàcilment a temperatura ambient, mentre que en plantes de tractament d’aigües

residuals s'han identificat bacteris resistentes a aquesta família d'antimicrobians i amb el material genètic que ho codifica.⁽⁵³⁾

Conclusions

Els últims anys ha augmentat considerablement la informació disponible sobre la presència d'antimicrobians en el medi ambient aquàtic. Molts estudis han detectat la presència d'una gran varietat de famílies d'antibiòtics als desguassos dels hospitals, a les aigües residuals, a les aigües subterrànies i fins i tot a la potable. És obvi que l'aigua de beure no hauria de contenir cap antimicrobià ni cap altre fàrmac pels riscos potencials que té sobre la salut humana.

Tot això posa en evidència la necessitat urgent d'utilitzar els antibiòtics amb prudència, com també d'adoptar mesures específiques adreçades a restringir-ne les emissions al medi aquàtic. En primer lloc, en el procés de comercialització d'un nou fàrmac, la indústria farmacèutica hauria de considerar un aspecte com la capacitat de degradació ambiental del producte. En segon lloc, s'hauria de promoure una prescripció racional dels antibiòtics i l'aplicació de mesures de control de les deixalles. Finalment caldria establir mesures estandarditzades de control de les aigües urbanes (optimització de la recollida de les aigües residuals, del tractament i del procés d'extracció dels residus de fàrmacs de l'aigua potable).

En aquest sentit, cal destacar un projecte interessant que té el títol de *Pharmaceuticals for Human Use: Options of Action for Reducing the Contamination of Water Bodies* (<http://www.start-project.de/english.htm>), anomenat projecte START, que va fer el primer estudi que va recollir una sèrie d'accions de tipus pràctic en l'àmbit polític, de les administracions, de les companyies farmacèutiques i d'organitzacions científiques, amb l'objectiu final de reduir la contaminació de les aigües per productes farmacèutics.

Bibliografia

1. Smith D.L., Harris A.D., Johnson J.A., Silbergeld E.K., Morris Jr, J.G., 2002. "Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria". *Proc Natl Acad Sci. USA.* 99(9):6434-6439.
2. Cabello F.C., 2006. "Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment". *Environ Microbiol.* 8(7):1137-1144.
3. Kümmerer K., 2009. "Antibiotics in the aquatic environment--a review--part I". *Chemosphere.* 75(4): 417-434.
4. McManus P.S., Stockwell V.O., Sundin G.W., Jones A.L., 2002. "Antibiotic use in plant agriculture". *Annu Rev Phytopathol.* 40:443-465.
5. Serrano P.H., 2005. "Responsible use of antibiotics in aquaculture". *Fisheries Technical Paper 469*, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), Rome.
6. Ternes T., 1998. "Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers". *Water Research.* 32:3245-3260.
7. Acero J.L., Benitez F.J., Real F.J., Roldan G., 2010. "Kinetics of aqueous chlorination of some pharmaceuticals and their elimination from water matrices". *Water Res.* 2010.44(14):4158-4170.
8. Tong L., Wang YX., Hermo MP., Barrón D., Barbosa J., 2014. "Simultaneous determination and toxicological assessment of penicillins in different water matrices". *Ecotoxicology.* 23(10):2005-13.
9. Färber H., 2002. "Antibiotika im Krankenhausabwasser (Antibiotics in the hospital sewage)". *Hyg. Med.* 27: 35.
10. Christian T., Schneider R.J., Färber H.A., Skutlarek D., Meyer M.T., Goldbach H.E., 2003. "Determination of antibiotic residues in manure, soil, and surface waters". *Acta Hydroch Hydrob.* 31: 36-44.

11. Sacher F., Gabriel S., Metzinger M., Stretz A., Wenz M., Lange F.T., Brauch H.J., Blankenhorn I., 2002. "Arzneimittelwirkstoffe im Grundwasser – Ergebnisse eines Monitoring-Programms in Baden-Württemberg (Active pharmaceutical ingredients in ground water – the results of a monitoring program in Baden- Württemberg (Germany))". *Vom Wasser*. 99: 183–196.
12. Hirsch R., Ternes T., Haberer K., Kratz K.L., 1999. "Occurrence of antibiotics in the aquatic environment". *Sci Total Environ.* 225(1-2): 109-118.
13. Kolpin D.W., Furlong E.T., Meyer M.T., Thurman E.M., Zaugg S.D., Barber L.B., Buxton H.T., 2002. "Pharmaceuticals, hormones, and others organic wastewater contaminants in US streams, 1999–2000: a national reconnaissance". *Environ Sci Technol* 36(6): 1202–1211.
14. Calamari, D., Zuccato, E., Castiglioni, S., Bagnati, R., Fanelli, R., 2003. "Strategic of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in Northern Italy". *Environ Sci Technol.* 37: 1241–1248.
15. Alexy R., Sommer A., Lange F.T., Kümmeler K., 2006. "Local use of antibiotics and their input and fate in a small sewage treatment plant – significance of balancing and analysis on a local scale vs. nationwide scale". *Acta Hydroch. Hydrob.* 34(2): 587–592.
16. Giger W., Alder A.C., Golet E.M., Kohler H.P.E., McArdell C.S., Molnar E., Siegrist H., Suter, M.J.F., 2003. "Occurrence and fate of antibiotics as trace contaminants in wastewaters, sewage sludges, and surface waters". *Chimia*. 57(1): 485–491.
17. Giger W., Alder A.C., Golet E.M., Kohler H.P.E., McArdell C.S., Molnar E., Pham Thi N.A., Siegrist H., 2003. "Antibiotikaspuren auf dem Weg von Spital- und Gemeindeabwasser in die Fließgewässer: Umweltanalytische Untersuchungen über Einträge und Verhalten (Traces of antibiotics on the way from hospital and local sewage treatment plant in flowing bodies of water: Environmentalanalytical investigations on their entry and behavior)". Dins: Track, T., Kreysa, G. (Eds.), *Spurenstoffe in Gewässern. Pharmazeutische Reststoffe und endokrin wirksame Substanzen (Trace materials in bodies of*

- water. *Pharmaceutical trace materials and endocrine active substances*). 23-23 pp. Wiley-VCH GmbH &Co.: Weinheim.
18. Lorian V., 2005. *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore.
 19. Kümmerer K., 2009. “Antibiotics in the aquatic environment--a review--part II”. *Chemosphere*. 75(4): 435-441.
 20. Osorio V., Larrañaga A., Aceña J., Pérez S., Barceló D., 2016. “Concentration and risk of pharmaceuticals in freshwater systems are related to the population density and the livestock units in Iberian Rivers”. *Sci Total Environ*. 540(1): 267-277.
 21. Rodriguez-Mozaz S., Chamorro S., Martí E., Huerta B., Gros M., Sánchez-Melsió A., Borrego CM., Barceló D., Balcázar JL. “Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river”. *Water Res*. 1(69): 234-242.
 22. Pruden A., Pei R., Storteboom H., Carlson K.H., 2006. “Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: studies in northern Colorado”. *Environ. Sci Technol*. 40:7445-7450.
 23. Sapkota A.R., Curriero F.C., Gibson K.E., Schwab K.J., 2007. “Antibiotic-resistant Enterococci and fecal indicators in surface water and groundwater impacted by a concentrated Swine feeding operation”. *Environ Health Persp*. 115(7):1040-1045.
 24. López-Serna R., Jurado A., Vázquez-Suñé E., Carrera J., Petrović M., Barceló D., 2013. “Occurrence of 95 pharmaceuticals and transformation products in urban groundwaters underlying the metropolis of Barcelona, Spain”. *Environ Pollut*. 174:305-15.
 25. Wang H., Wang N., Wang B., Zhao Q., Fang H., Fu C., Tang C., Jiang F., Zhou Y., Chen Y., Jiang Q., 2016. “Antibiotics in Drinking Water in Shanghai and Their Contribution to Antibiotic Exposure of School Children”. *Environ Sci Technol*. 50(5): 2692-2699.

26. Kümmeler K., 2004. “Resistance in the environment”. *J Antimicrob Chemother* 54:311-320.
27. Serrano P.H., 2005. “Responsible use of antibiotics in aquaculture”. *Fisheries Technical Paper 469*, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), Rome.
28. Santos JL., Aparicio I., Alonso E., 2007. “Occurrence and risk assessment of pharmaceutically active compounds in wastewater treatment plants. A case study: Seville city (Spain)”. *Environ Int.* 33(4): 596–601
29. Gulkowska A., Leung HW., So MK., Taniyasu S., Yamashita N., Yeung LWY, Richardson BJ., Lei AP., Giesy JP., Lam PK., 2008. “Removal of antibiotics from wastewater by sewage treatment facilities in Hong Kong and Shenzhen, China”. *Water Res.* 42(1–2): 395–403.
30. Sui Q., Huang J., Deng S., Yu G., Fan Q., 2010. “Occurrence and removal of pharmaceuticals, caffeine and DEET in wastewater treatment plants of Beijing, China”. *Water Res.* 44(2): 417-426.
31. Lishman L., Smyth SA., Sarafin K., Kleywegt S., Toito J., Peart T., Lee B., Servos M., Beland M., Seto P., 2006. “Occurrence and reductions of pharmaceuticals and personal care products and estrogens by municipal wastewater treatment plants in Ontario, Canada”. *Sci Total Environ.* 367(2–3):544-558.
32. Jones OAH., Voulvoulis N., Lester JN., 2007. “The occurrence and removal of selected pharmaceutical compounds in a sewage treatment works utilizing activated sludge treatment”. *Environ Pollut.* 145(3):738-744.
33. Rosal R., Rodríguez A., Perdigón-Melón JA., Petre A., García-Calvo E., Gómez MJ., Agüera A., Fernández-Alba AR., 2010. “Occurrence of emerging pollutants in urban wastewater and their removal through biological treatment followed by ozonation”. *Water Res.* 44(2):578-588.
34. Behera SK., Kim HW., Oh JE., Park HS., 2011. “Occurrence and

removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city of Korea”. *Sci Total Environ.* 409(20): 4351-4360.

35. Dong H., Yuan X., Wang W., Qiang Z., 2016. “Occurrence and removal of antibiotics in ecological and conventional wastewater treatment processes: A field study”. *J Environ Manage.* 1(178):11-19.
36. Larsson D.G., de Pedro C., Paxeus N., 2007. “Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals”. *J Hazard Mater.* 148(3): 751-755.
37. Li D., Yang M., Hu J., Ren L., Zhang Y., Chang H., Li K. 2008. “Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river”. *Environ Toxicol Chem.* 27(1):80-86.
38. Li D., Yang M., Hu J., Zhang Y., Chang H., Jin F., 2008. “Determination of penicillin G and its degradation products in a penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river”. *Water Res.* 42(1-2):307-317.
39. Thomas K.V., 2008. “The relevance of different point sources”. Lectura del *First International Conference on Sustainable Pharmacy*, 24–25. April 2008, Osnabrück, Germany. http://www.dbu.de/550artikel27307_135.html.
40. Schuster A., Hädrich C., Kümmerer K., 2008. “Flows of active pharmaceutical ingredients originating from health care practices on a local, regional, and nationwide level in Germany – is hospital effluent treatment an effective approach for risk reduction?” *Water Air Soil Poll.* 8:457-471.
41. Kümmerer K., Schramm E., 2008. “Arzneimittelentwicklung: Die Reduzierung von Umweltbelastungen durch gezieltes Molekül design (Pharmaceuticals development: the reduction of environmental impacts by specific molecule design)”. *UWSF.* 20: 249-263
42. Schwartz T., Volkmann H., Kirchen S., Kohnen W., Schön-Hölz

- K., Jansen B., Obst, U., 2006. "Real-time PCR detection of *Pseudomonas aeruginosa* in clinical and municipal wastewater and genotyping of the ciprofloxacin-resistant isolates". *FEMS Microbiol. Ecol.* 57(1):158-167
43. Thomas K.V., Dye C., Schlabach M., Langford K.H., 2007. "Source to sink tracking of selected human pharmaceuticals from two Oslo city hospitals and a wastewater treatment works". *J Environ Monitor.* 9(12):1410-1418.
44. Ory J., Briceux G., Togola A., Bonnet JL., Donnadieu-Bernard F., Nakusi L., Forestier C., Traore O., 2016. "Ciprofloxacin residue and antibiotic-resistant biofilm bacteria in hospital effluent". *Environ Pollut.* 28(214): 635-645.
45. Wang H., Wang N., Wang B., Fang H., Fu C., Tang C., Jiang F., Zhou Y., He G., Zhao Q., Chen Y., Jiang Q., 2016. "Antibiotics detected in urines and adipogenesis in school children". *Environ Int.* 89-90: 204-11.
46. Wang H., Wang B., Zhao Q., Zhao Y., Fu C., Feng X., Wang N., Su M., Tang C., Jiang F., Zhou Y., Chen Y., Jiang Q., 2015. "Antibiotic body burden of Chinese school children: a multisite biomonitoring-based study". *Environ Sci Technol.* 21;49(8): 5070-5079.
47. González-Pleiter M., Gonzalo S., Rodea-Palomares I., Leganés F., Rosal R., Boltes K., Marco E., Fernández-Piñas F., 2013. "Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: implications for environmental risk assessment". *Water Res.* 15;47(6): 2050-2064.
48. Vanneste J.L., Cornish D.A., Yu J., Boyd R.J., Morris C.E., 2008. "Isolation of copper and streptomycin resistant phytopathogenic *Pseudomonas Syringae* from lakes and rivers in the central north island of New Zealand". *NZ Plant Prot.* 61: 80-85.
49. Caplin J.L., Hanlon G.W., Taylor H.D., 2008. "Presence of vancomycin and ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* of epidemic clonal complex-17 in wastewaters from the south coast of En-

- gland”. *Environ. Microbiol.* 10: 885–892.
50. Schmidt H., Römbke J., 2008. “The ecotoxicological effects of pharmaceuticals (antibiotics and antiparasiticides) in the terrestrial environment – a review”. Dins: En: Kümmerer K, ed. *Pharmaceuticals in the Environment*. Heidelberg: Springer; 2008, 285-303.
 51. Ohlsen K., Werner G., Ternes T., Ziebuhr W., Witte W., Hacker J., 2003. Impact of antibiotics on conjugational resistance in gene transfer in *Staphylococcus aureus* in sewage. *Environ Microbiol*. 5: 711-716.
 52. Kümmerer, K. (Ed.), “*Pharmaceuticals in the Environment*”. Dins: *Sources, Fate Effects and Risk Springer*. 3rd ed. pp. 285–303, Berlin, Heidelberg.
 53. Längin A., Alexy R., König A., Kümmerer K., 2009. “Deactivation and transformation products in biodegradability testing of β -lactams piperacillin and amoxicillin”. *Chemosphere*. 75(3): 347-354.

8. ELS PROGRAMES D'OPTIMITZACIÓ D'ANTIMICROBIANS: ENTRE LA UTOPIA I LA REALITAT

José Miguel Cisneros Herreros

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospitales universitarios Virgen del Rocío y Virgen Macarena, Sevilla.

La crisi dels antibiòtics i l'imparable increment de les infecions per bacteris multiresistents

Aquest any moriran 700.000 persones a tot el món a causa d'infeccions provocades per bacteris multiresistents (BMR), i s'estima que, si continua aquesta tendència, al 2050, seran 10 milions de morts cada any, una xifra que superaria fins i tot les defuncions per càncer, que aquell any es preveu que siguin de 8.200.000. Aquestes dades estan tretes del recent informe O'Neill, i subratllen altres missatges anteriors, com el de la directora de l'Organització Mundial de la Salut, que el 2014 va dir que “les resistències bacterianes eren una gran amenaça per a la salut pública mundial”, o el de la Societat Americana de Malalties Infeccioses, que el 2007 deia: “Els antibiòtics s'acaben, és l'hora d'actuar”.

Com hem arribat a aquesta situació tan desesperada quan fa només uns anys científics prestigiosos anunciaven que ens acostàvem al final de les infeccions bacterianes?

El mal ús i l'abús dels antibiòtics tant en la medicina com en l'agricultura i en la ramaderia, juntament amb el descens, intens i sostingut, del desenvolupament de noves molècules antimicrobianes són les causes principals d'aquesta situació. Un factor i l'altre guanyat encara més pes per la globalització de persones i de productes animals, la qual cosa ha facilitat de manera extraordinària la disseminació mundial de les BMR.

En la medicina hospitalària, més del 50 % de les prescripcions són innecessàries o inadequades, i les conseqüències d'aquest mal ús són molt greus: a) Fan augmentar directament la mortalitat i la morbiditat dels pacients amb infeccions greus; b) redueixen el nombre d'antibiòtics eficaços, i c) incrementen considerablement la despesa sanitària. En pacients amb infeccions greus, el tractament antimicrobià inadequat és un factor de mal pronòstic en si mateix: perquè no és actiu contra el microorganisme responsable de la infecció o perquè, tot i ser actiu, s'administra tard. Es calcula que a Europa les BMR ocasionen una despesa anual d'1,5 bilions d'euros.

La raó fonamental de l'ús inadequat d'antimicrobians és el coneixement insuficient de la cada vegada més ingent i complexa informació sobre el diagnòstic i el tractament de les malalties infeccioses. Aquesta informació ha crescut de manera exponencial en les últimes tres dècades. Conseqüentment, l'especialitat mèdica en malalties infeccioses té un reconeixement generalitzat, amb comptades i inexplicables excepcions, com a casa nostra. No és estrany, doncs, que els especialistes mèdics i quirúrgics de disciplines diferents a la de les malalties infeccioses, en què el nucli de la formació continuada no són les infeccions, tinguin dificultats per integrar adequadament un volum de coneixements tan gran. Segons dades d'una enquesta realitzada al nostre país entre metges en formació (MIR), s'ha comprovat que sovint dubten a l'hora de decidir sobre qüestions bàsiques del procés de prescripció d'antimicrobians. Així, el 50 % dels MIR desconfien de deixar sense tractament antibiòtic a pacients sense gravetat i amb diagnòstic incert; el 50 % se senten inseguers a l'hora de decidir la finalització del tractament, i el 30 % en triar el fàrmac més apropiat. Aquest context d'incertesa afavoreix el màrqueting comercial, que se centra en l'empirisme terapèutic i es dirigeix a la promoció dels antimicrobians més recents.

La crisi dels antimicrobians i dels BMR no és igual a tots els països. En general, hi ha una relació directa entre la pressió antibiòtica i les resistències, de manera que als països del centre i del nord d'Europa, on el consum d'antimicrobians és menor que als mediterranis, les infeccions per BMR també són menys comunes, i viceversa. El nivell de desgovern i corrupció política a Europa s'ha identificat com un factor d'influència en el nivell de resistències bacterianes i consum d'antimicrobians de cada país.

En aquest escenari internacional tan dramàtic, Espanya destaca negativament. El consum extrahospitalari d'antibiòtics l'any 2013 va ser un 48 % superior al d'Alemanya (20,9 DHD vs. 14,1 DHD), segons dades de l'European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). Aquesta diferència encara és més gran si comparem el perfil de prescripció, de manera que el consum de β-lactàmics és un 101 % superior al d'Alemanya (13,08 vs. 6,5 DDD/1.000 habitants) i el de quinolones un 99 % més (2,57 vs. 1,29 DDD/1.000 habitants). En resistències, segons de l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), Espanya ocupava el cinquè lloc en taxes de resistència d'*E. coli* a les quinolones (34 %). I en només deu anys, la taxa de resistència de l'*Acinetobacter baumannii* a les carbapenemes al nostre país va augmentar un 90 %, i només el 18 % d'aïllats d'*A. baumannii* són sensibles a aquest grup d'antibiòtics.

Afortunadament, aquest temible espiral de pressió antibiòtica-resistència sembla reversible. En un estudi fet a Finlàndia a començament dels noranta, es va comprovar que la reducció a escala nacional de l'ús de macròlids en pacients ambulatoris va comportar un descens significatiu en la resistència a l'eritromicina de l'*Streptococcus pyogenes*. I, més recentment, a Irlanda del Nord, la restricció de fluorquinolones en l'atenció primària i a l'hospital com a mesura de control d'una gran epidèmia d'infecció per *Clostridium difficile* va aconseguir revertir la resistència a la ciprofloxacina de l'*E. coli* i la incidència d'*E. coli* BLEE.

Els programes d'optimització d'antimicrobians

Els programes d'optimització d'antimicrobians (PROA), traducció lliure dels *Antimicrobial stewardships programs* americans, són una de les mesures proposades per lluitar contra la crisi dels antibiòtics i les resistències microbianes. Els PROA, en primer lloc, van ser recomanats per la Societat Americana de Malalties Infeccioses (IDSA) l'any 2007, després d'assenyalar que l'ús dels antimicrobians era molt deficient. L'any 2012, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) i la Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública (SEMPSP) van publicar un document de consens que és la referència per el disseny dels PROA d'hospital. Les institucions polítiques també

han expressat la necessitat de posar en marxa mesures contra les resistències. La Comissió Europea, el 2011, va notificar als estats membres l'obligatorietat d'enregar programes per millorar l'ús dels antimicrobians tant en medicina com en veterinària, i monitoritzar-ne, així mateix, el resultat. Alguns països ho han posat en funcionament i ho han finançat. A Espanya, s'ha elaborat un pla nacional de lluita contra les resistències, però encara no hi ha resultats de l'aplicació, que és competència de les comunitats autònombes. A Andalusia, l'any 2014, es va engregar el programa PIRASOA (Programa integral de prevenció, control de les infeccions relacionades amb l'assistència sanitària i ús apropiat dels antimicrobians), amb PROAs per a cada centre d'atenció primària i hospitals del sistema sanitari públic, i en dos anys ha aconseguit invertir la tendència creixent del consum d'antibiòtics. Els resultats estan disponibles a <http://ws140.juntadeandalucia.es/piraso>.

Aquest impuls professional i institucional ha estat efectiu, i la literatura s'ha omplert d'estudis relacionats amb els PROA, que paradoxalment s'han fet seguint documents basats en recomanacions d'experts davant l'escassetat d'assajos clínics específics.

Per això dissenyar, aplicar i mantenir un PROA no és gens fàcil. Cal fer un treball en equip de gran magnitud, perquè ha d'arribar a tots els prescriptors del centre o del districte, millorar conductes de prescripció equivocades i incorporar coneixements sobre les infeccions i els antibiòtics. La posada en marxa d'aquest programa comporta dificultats, com mostra una enquesta realitzada el 2008 per l'IDSA, segons la qual menys del 50 % dels hospitals que van contestar tenien en funcionament alguna mesura del programa. Les dades d'una enquesta feta a Espanya l'any 2009 mostren que en aquell moment només una minoria dels setanta-vuit hospitals enquestats, el 40 %, feia activitats relacionades amb PROAs. Una altra dificultat és que alguns metges perceben negativament aquestes mesures perquè s'hi senten obligats o tenen la sensació que limiten la seva llibertat de prescripció.

Els recursos necessaris en els PROA

La formació és l'eina clau dels PROA, perquè, com s'ha dit, el problema del mal ús dels antibiòtics es deu a un dèficit estructural de formació. Els

recursos dels PROA que calen, per tant, han de permetre desenvolupar aquesta vasta activitat de formació; es tracta d'una tasca transversal per arribar a tots els metges prescriptors d'antimicrobians, que són pràcticament tots els especialistes clínics tant d'hospital com d'atenció primària.

L'equip PROA. Els recursos humans són els més importants, i per això la seva composició s'ha de fer molt ben feta, tenint en compte els principis de lideratge clínic i la multidisciplinarietat. El nucli de l'equip, el constitueixen el microbiòleg, el farmacèutic, el preventivista i el clínic expert en malalties infeccioses. Altres especialistes s'han d'incloure en funció de la cartera de serveis del centre, a més del lideratge clínic esmentat. La distribució de responsabilitats entre els membres de l'equip s'ha de fer segons el seu perfil de competències, i cal escollir un líder.^(21, 22)

El suport institucional als PROA és bàsic per conscienciar sobre la gravetat del problema i aportar els recursos necessaris per desplegar-los. Per això és ideal que el director del programa sigui el mateix director mèdic del centre; és una manera de reforçar allò que és el PROA, un programa de qualitat assistencial per millorar un greu problema de salut.

Els registres electrònics dels indicadors d'antimicrobians, de resistències i de resultats clínics són imprescindibles per monitoritzar i analitzar els resultats de manera periòdica i eficient.⁽²²⁾

Les mesures d'intervenció dels PROA es basen principalment en recomanacions d'experts, i estan adreçades a millorar la formació. Aïlladament, cap d'elles és suficient, i per això calen programes amb mesures integrades.

La incorporació de la formació en línia, l'*e-learning*, multiplica la capacitat de les mesures formatives.^(21, 22) És important admetre que les estratègies de formació passiva, com la difusió de pòsters, butlletins de notícies i guies de diagnòstic i tractament només tenen un efecte marginal i temporal en el canvi de la prescripció.

Una presentació adequada del PROA als professionals del centre és imprescindible perquè sigui ben acceptat i assegurar-ne la participació. Cal explicar per què, com i per què es fa el programa; el millor escenari és la sessió clínica de cada servei o unitat.⁽²²⁾

L'avaluació del programa també és imprescindible. Cal un mesurament periòdic dels indicadors més adequats per conèixer els resultats clínics i de cost/eficiència. Són de tres tipus: a) Indicadors relacionats amb el consum i la qualitat de l'ús d'antimicrobians; b) indicadors dels resultats microbiològics, i c) indicadors dels resultats clínics.^(18, 21, 22)

Els indicadors seleccionats han de ser mesurats periòdicament i amb freqüència per mantenir la tensió del programa. L'informe d'avaluació dels resultats és un element bàsic de formació continuada, de retroalimentació de la informació i, alhora, un estímul per motivar els professionals, encara més tenint en compte que els PROA, si estan ben implementats, són molt eficaços i els beneficis s'aprecien ràpidament, ja que la situació de partida és dolenta, com s'ha esmentat anteriorment. Perquè la monitorització sigui eficient, cal poder disposar de registres electrònics dels indicadors seleccionats.^(18, 21)

Aquesta anàlisi inicialment s'ha de limitar a la mateixa unitat i centre, i posteriorment, amb les correccions necessàries, s'ha d'ampliar a la comparació entre unitats i centres semblants, de manera que estimulin la necessària competència i la millora continuada.⁽²²⁾

Resultats dels PROA

Als hospitals, els PROA han millorat l'índex de tractaments inadequats i, paral·lelament, han reduït la pressió antimicrobiana amb una combinació heterogènia d'intervencions restrictives i persuasives.

L'any 2011, l'Hospital Universitario Virgen del Rocío va posar en marxa el PRIOAM, un PROA basat en la formació amb una mesura d'intervenció de disseny propi, les assessories clíniques juntament amb altres de convencionals, com les guies locals de diagnòstic i tractament, i la retroalimentació de la informació, a més de la retirada de les mesures restrictives prèvies. En el primer any de funcionament, va aconseguir millorar la qualitat de les prescripcions un 26,4 %, i va reduir la pressió antibiòtica un 26 % (298 DDD/1.000 estades) i la despesa directa en antimicrobians un 42 %, amb nivell d'acceptació dels professionals excel·lent. Queden per demostrar de manera consistent els beneficis clínics dels PROA, inclòs l'impacte ecològic, amb la reversió de les resistències.

El 90 % del consum d'antibiòtics en humans es produueix en atenció primària, i, igual que a l'hospital, la qualitat de la prescripció és baixa. Segons un estudi realitzat el 2009 amb criteris molt estrictes, només el 19,9 % dels antibiòtics s'havien administrat adequadament. Per una cosa i l'altra, els PROA són almenys tan necessaris i urgents en atenció primària com als hospitals. En atenció primària s'han fet diverses activitats per millorar la qualitat de la prescripció dels antimicrobians. A Sevilla, l'edició i difusió d'una guia d'antibiòtics basada en l'epidemiologia local, accessible des de la història clínica digital, va millorar l'índex de prescripció apropiada del 36 % al 57 %. A Maryland (EUA), la implantació d'un sistema de suport a la decisió clínica en pacients amb infeccions respiratòries, activat en la prescripció electrònica, va reduir la taxa de tractaments injustificats amb gatifloxacina i azitromicina del 22 % al 3 %. A Pennsilvània i Nova Jersey, un PROA basat en la formació dels pediatres de vint-i-cinc centres, que consistia en una hora de formació específica i auditories trimestrals amb retroalimentació, va reduir el nombre de prescripcions per pneumònies fora de les recomanades a les guies al 4,2 % al grup experimental, davant del 16,3 % del grup control. A Escòcia, el 2008, es va posar en marxa, amb èxit, un PROA a escala nacional que incloïa l'atenció primària i l'especialitzada, adreçat al control de l'epidèmia d'infecció per *C. difficile*.

Les principals limitacions dels estudis que s'han fet en atenció primària per millorar l'ús d'antimicrobians són les següents: a) Els estudis nacionals no tenen una metodologia precisa i repetible, més enllà de la restricció de classes d'antimicrobians i la formació tradicional; b) els estudis de més qualitat, assajos clínics, no avaluen resultats finals amb variables clíniques i ecològiques; c) en general es limiten a grups d'antimicrobians i a síndromes específiques i no implementen veritablement un PROA integral; d) són projectes amb un horitzó temporal limitat; d) no analitzen l'acceptació de les mesures per part dels professionals, que és un aspecte important perquè qualsevol intervenció tingui èxit i perduri, i e) són intervencions limitades en el temps, de manera que el seu benefici és transitori.

Una revisió sistemàtica de la literatura sobre les intervencions per millorar l'administració d'antimicrobians a atenció primària conclou que l'efectivitat de la intervenció sobre la prescripció depèn en gran mesura de la conducta de prescripció i de les reticències al canvi en aquesta

comunitat concreta, que no hi ha una intervenció individual que pugui ser recomanada i que probablement les intervencions educatives amb múltiples facetes són les més eficaces.

Consideracions finals

Els PROA són una mesura eficaç i necessària en la lluita contra les resistències microbianes. Posar en marxa aquests programes comporta la necessitat de treballar en equips multidisciplinaris; sense això i la dotació dels recursos necessaris, l'èxit no és possible. A casa nostra, aquestes dues condicions són tot un repte. La primera perquè el caràcter individualista de l'educació dels metges prescriptors i l'estructura vertical dels serveis clínics dificulta el treball en equip, i la segona perquè les autoritats sanitàries encara no han entès el que hi ha en joc, si hem de jutjar la inversió que s'ha fet fins ara. Afortunadament, hi ha un alt grau de coneixement i competències dels especialistes més vinculats a la prevenció, el diagnòstic i el tractament de les malalties infeccioses per dur-les a terme.

Bibliografia

1. <http://amr-review.org/>
2. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. Últim accés, jul 2016.
3. Spellberg B., Guidos R., Gilbert D., Bradley J., Boucher H.W., Scheld W.M., Bartlett J.G., Edwards J. Jr., 2008. “Infectious Diseases Society of America. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America”. *Clin Infect Dis.* 46(2):155-64.
4. Davey P., Brown E., Fenelon L., Finch R., Gould I., Holmes A., Ramsay C., Taylor E., Wiffen P., Willcox M., 2006. “Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals”. *Emerg Infect Dis.* 12(2): 211-6.

5. Bratzler D.W., Houck P.M., Richards C., Steele L., Dellinger E.P., Fry D.E. Wright C., Ma A., Carr K., Red L., 2005. "Infection Prevention Project". *Arch Surg.* 140:174-82.
6. Cosgrove S.E., 2006. "The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs". *Clin Infect Dis.* 42 Suppl 2:82-9.
7. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson B., Tomlanovich M., Early goal-directed therapy collaborative group., 2001. "Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock". *N Engl J Med.* 345:1368-77.
8. European Centre for Disease Prevention and Control EMA. *ECDC/EMEA Joint Technical Report: the bacterial challenge: time to react*. Disponible a: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID5444. Últim accés, jul 2016.
9. Cisneros J.M., 2013. "Poor Antimicrobial Training of Clinicians in Spain". *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 31(4):197-8.
10. Navarro-San Francisco C., Del Toro M.D., Cobo J., De Gea-García J.H., Vañó-Galván S., Moreno-Ramos F., Rodríguez-Baño J., Pañó-Pardo J.R., 2013. "Knowledge and perceptions of junior and senior Spanish resident doctors about antibiotic use and resistance: Results of a multicenter survey". *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 31(4):199-204.
11. Collignon P., Athukorala P.C., Senanayake S., Khan F., 2015. "Antimicrobial resistance: the major contribution of poor governance and corruption to this growing problem". *PLoS One.* 10:e0116746. doi:10.1371/journal.pone.0116746.
12. http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/overview-country-consumption.aspx. Últim accés, jul 2016.
13. <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>. Últim accés, jul 2016.
14. Fernandez-Cuenca F., Tomás-Carmona M., Caballero-Moyano F.,

- Bou G., Martínez-Martínez L., Vila J., Pachón J., Cisneros J.M., Rodríguez-Baño J., Pascual A; grupo del proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010., 2013. "In vitro activity of 18 antimicrobial agents against clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: multicenter national study GEIH-REIPI-Ab 2010". *Enferm Infect Microbiol Clin.* 31(1):4-9.
15. Seppala H., Klaukka T., Vuopio-Varkila J., Muotiala A., Helenius H., Lager K., Huovinen P., 1997. "The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance". *N Engl J Med.* 337(7):441-6.
 16. Aldeyab M.A., Harbarth S., Vernaz N., Keamey M.P., Scott M.G., Darwish Elhajji F.W., Aldiab M.A., McElnay J.C., 2012. "The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings". *Br J Clin Pharmacol.* 74(1):171-9.
 17. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E. Jr., Gerding D.N., Weinstein R.A., Burke J.P., Huskins W.C., Paterson D.L., Fishman N.O., Carpenter C.F., Brennan P.J., Billeter M., Hooton T.M., 2007. "Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship". *Clin Infect Dis.* 44(2):159-77.
 18. Rodriguez-Baño J., Paño-Pardo J.R., Alvarez-Rocha L., Asensio A., Calbo E., Cercenado E., Cisneros J.M., Cobo J., Delgado O., Garnacho-Montero J., Grau S., Horcajada J.P., Hornero A., Murillas-Angoiti J., Oliver A., Padilla B., Pasquau J., Pujol M., Ruiz-Garbazosa P., San Juan R., Sierra R., 2012. "Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document". *Enferm Infect Microbiol Clin.* 30:22.e1-23.
 19. <http://register.consilium.europa.eu/doc/srv?l=EN&f=ST%2016939%202011%20INIT>
 20. *UK five year antimicrobial resistant strategy 2013 to 2018.* www.

gov.uk/government/publications/uk-5-year-antimicrobial-resistance-strategy-2013-to-201. Últim accés, jul 2016.

21. <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/home.htm>. Últim accés, jul 2016.
22. <http://ws140.juntadeandalucia.es/pirasoa>. Últim accés, jul 2016.
23. Pope S.D., Dellit T.H., Owens R.C., Hooton T.M., 2009. “Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Results of survey on implementation of Infectious Diseases. Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship”. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 30(1):97-8.
24. Paño-Pardo J.R., Padilla B., Romero-Gómez M.P., Moreno-Ramos F., Rico-Nieto A., Mora-Rillo M., Horcajada J.P., Ramón Arribas J., Rodríguez-Baño J., 2011. “Monitoring activities and improvement in the use of antibiotics in Spanish hospitals: results of a national survey”. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 29(1):19–25.
25. Cisneros J.M., Cobo J., San Juan R., Montejo M., Fariñas M.C., 2013. “Education on antibiotic use. Education systems and activities that work”. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 31 Suppl 4:31-7.
26. Davey P., Brown E., Charani E., Fenelon L., Gould I.M., Holmes A., Ramsay C.R., Wiffen P.J., Wilcox M., 2013. “Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients”. *Cochrane Database Syst Rev.* 30;(4): CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub3.
27. <http://activos-salud.com/prioam/>. Últim accés, jul 2016.
28. Cisneros J.M., Neth O., Gil-Navarro M^a.V., Lepe J.A., Jiménez-Parrilla F., Cordero E., Rodríguez-Hernández M.J., Amaya-Villar R., Cano J., Gutiérrez-Pizarraya A., García-Cabrera E., Molina J.; PRIOAM team, 2014. “Global Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Prescribing Practice in a Tertiary Hospital Center”. *Clin Microbiol Infect.* 20(1):82-8.

29. Fernández-Urrusuno R., Flores-Dorado M., Vilches-Arenas A., Serrano-Martino C., Corral-Baena S., Montero-Balosa M.C., 2014. “Adecuación de la prescripción de antibióticos en un área de atención primaria: estudio descriptivo transversal”. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 32(5):285-92.
30. Fernandez Urrusuno R, Flores Dorado M, Vilches Arenas A, Serrano Martino C, Corral Baena S, Montero Balosa MC., 2014. “Improving the appropriateness of antimicrobial use in primary care after implementation of a local antimicrobial guide in both levels of care”. *Eur J Clin Pharmacol.* 70(8):1011-20.
31. Rattinger G.B., Mullins C.D., Zuckerman I.H., Onukwugha E., Walker L.D., Gundlapalli A., Samore M., Delisle S., 2012. “A sustainable strategy to prevent misuse of antibiotics for acute respiratory infections”. *PLoS One.* 7:e51147.
32. Gerber J.S., Prasad P.A., Fiks A.G., Localio A.R., Grundmeier R.W., Bell L.M., Wasserman R.C., Keren R., Zaoutis T.E., 2013. “Effect of an outpatient antimicrobial stewardship intervention on broad-spectrum antibiotic prescribing by primary care pediatricians: a randomized trial”. *JAMA.* 309(22):2345-52.
33. Nathwani D., Sneddon J., Patton A., Malcolm W., 2012. “Antimicrobial stewardship in Scotland: impact of a national programme”. *Antimicrob Resist Infect Control.* 1(1):7. doi: 10.1186/2047-2994-1-7.
34. Arnold S.R., Straus S.E., 2005. “Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. Cochrane Database of Systematic Reviews”. 19(4):CD003539.pub2.
35. Ramos J.M., González-Alcaide G., Gutiérrez F., 2016. “Análisis bibliométrico de la producción científica española en Enfermedades Infecciosas y en Microbiología”. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 34(3):166–176.



REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA
(RAFC)



LAS RECOMENDACIONES DE LA ACADEMIA

Comisión Científica de la RAFC:

- Dra. Montserrat Baiget
- Dra. Núria Casamitjana
- Dr. Julià Garcia Rafanell
- Dr. Santiago Grau
- Dr. Francesc Jané
- Dr. Francisco Javier Luque
- Dr. Jesús Llenas
- Dr. Jaume Piulats
- Dr. Tomàs Pumarola
- Dra. Montserrat Rivero
- Dr. Joan Sabater

Presidente de la Comisión Científica: Dr. Jaume Piulats
Contacto: secretaria@rafc.cat

LAS RECOMENDACIONES DE LA ACADEMIA

LOS ANTIBIÓTICOS O EL EJEMPLO DE COMO NO SE HAN DE USAR LOS FÁRMACOS

Autores:

- Dra. Núria Aloy¹
- Dr. Francisco Álvarez Lerma²
- Dr. Ignacio Badiola¹
- Dr. José Miguel Cisneros³
- Dra. Olivia Ferrández⁴
- Dr. Juan José González⁵
- Dra. Judith González¹
- Dr. Santiago Grau⁴
- Dra. Nieves Larrosa⁵
- Dra. Sònia Luque⁴
- Dr. Antoni Martínez-Roig⁶
- Dra. Ana Pérez de Rozas¹
- Dra. Esther Salas⁴

¹ Centre de Recerca en Sanitat Animal. Campus Bellaterra. Barcelona

² Servei de Medicina intensiva. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona

³ Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

⁴ Servei de Farmàcia. Hospital del Mar. Barcelona

⁵ Servei de Microbiología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

⁶ Assessora Infectología. Servei de Pediatría. Hospital del Mar i Fundació Hospital de Nens. Barcelona

Índice

Presentación	151
Recomendaciones de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya	154
Monografias	157
1 . ¿Por qué nos hemos quedado sin antibióticos?.	
Francisco Alvarez Lerma Unidad Cuidados Intensivos.	
Santiago Grau. Servei de Farmàcia. Hospital del Mar. Barcelona...	158
2. Principales problemas actuales de resistencias a los antibióticos.	
Nieves Larrosa y Juan José González. Servicio de Microbiología.	
Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.....	168
3. Conocimiento de los facultativos y de la población sobre los antibióticos.	
Santiago Grau, Olivia Ferrández y Esther Salas. Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona.....	189
4. Uso de antibióticos en pediatría. Generalidades y antibioterapia en el periodo neonatal y en niños obesos.	
Antoni Martínez-Roig. Servicio de Pediatría. Asesor Infectología Servei de Pediatría Hospital del Mar y Fundació Hospital de Nens. Barcelona...	199
5. Tratamiento antibiótico según síndromes clínicos en la infancia a partir de tres meses.	
Antoni Martínez-Roig. Servicio de Pediatría. Asesor Infectología Servei de Pediatría Hospital del Mar y Fundació Hospital de Nens . Barcelona	213
6. Uso de antibióticos en animales y su impacto en las resistencias bacterianas.	
Ignacio Badiola, Ana Pérez de Rozas, Nuria Aloy, Judith González. Centre de Recerca en Sanitat Animal. Campus Bellaterra. Barcelona..	235
7. Impacto del uso de antibióticos en el ecosistema acuático.	
Sònia Luque. Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona ...	257
8. Los programas de optimización de terapia con antimicrobianos: entre la utopía y la realidad.	
José Miguel Cisneros. Servicio de Enfermedades Infecciosas.	
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.....	278

Presentación

Los objetivos fundamentales de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya (RAFC) son la divulgación del conocimiento científico y el asesoramiento a autoridades y profesionales sobre los aspectos farmacológicos y sanitarios que le son propios. Para alcanzar el primer objetivo, las siete secciones de la Academia organizan actividades científicas que configuran un amplio programa anual de conferencias y mesas redondas sobre temas de actualidad. Por otro lado, el papel asesor de la entidad se canaliza a través del trabajo de la Comisión Científica, que decide aquellos temas que requieren un posicionamiento de la RAFC a fin de que autoridades, profesionales y particulares dispongan de una opinión profesional e independiente sobre aspectos que considera prioritarios en el ámbito farmacéutico de la salud pública. El asesoramiento de la RAFC se publica regularmente por medio de informes bajo el título genérico de “Recomendaciones de la Academia”.

Este año, la Comisión Científica decidió estudiar uno de los problemas sanitarios más complejos que tiene que abordar la ciencia y la sociedad en general: la búsqueda de soluciones a las resistencias bacterianas. Recientemente, desde la tribuna de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, la Dra. Regina Revilla nos informaba de que aproximadamente 25.000 pacientes pueden morir anualmente en la Unión Europea por infecciones provocadas por bacterias multiresistentes, y que la OMS cifra las defunciones en todo el mundo en 700.000-800.000

La Comisión Europea ha publicado el Eurobarómetro Especial 445 sobre Resistencia Antimicrobiana correspondiente al año 2016. El informe muestra una disminución del 6% en el consumo de antibióticos en los

últimos años, pero algunos países, como España, todavía presentan un incremento. Un 34% de los ciudadanos europeos encuestados afirman haber tomado antibióticos en los últimos doce meses. En España, este porcentaje es del 47%, uno de los valores más altos, al lado de Malta, con un 48%, en contraste con los de Suecia, con un 18%, o de los Países Bajos, con un 20%.

Según la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios nos enfrentamos a un problema sanitario que puede llegar a ser clínicamente incontrolable y hacernos retroceder a la era pre-antibiótica tanto en medicina humana como veterinaria.

La investigación de nuevos fármacos, así como el desarrollo de nuevas vacunas, son factores esenciales en la lucha contra este problema, pero esta actividad científica tendrá que ir acompañada de medidas educativas tanto a profesionales como a particulares a fin de difundir las normas básicas en el uso de agentes antimicrobianos.

Confiamos que este trabajo de la Academia y de sus expertos sea útil para alcanzar este objetivo fundamental: la utilización correcta de los antibióticos como medida principal para superar las resistencias bacterianas a los tratamientos.

Dr. Jaume Piulats
Presidente de la Comisión Científica de la RAFC

DOCUMENTO - A

**RECOMENDACIONES DE LA REIAL
ACADEMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA**

RECOMENDACIONES

1. Cada país tendría que organizar un Plan Nacional como medida de contención de las resistencias bacterianas a los antibióticos con la participación de todas las partes interesadas, incluyendo los profesionales sanitarios, veterinarios y expertos en agronomía y en el tratamiento de las aguas, así como también representantes de la industria farmacéutica.
2. Es necesario garantizar el acceso continuo a antibióticos de calidad en los países con recursos económicos medianos y bajos.
3. Se han de introducir medidas para contener la diseminación bacteriana y poner en práctica estrategias de prevención de la infección.
4. Existe una necesidad imperiosa de promover la investigación básica y aplicada para el desarrollo de nuevos antibióticos.
5. Se han de establecer medidas educativas sobre el impacto del uso de los antibióticos en todos los ámbitos de la sociedad, incidiendo en el conocimiento de esta materia desde la educación primaria hasta la escuela y, posteriormente, en las universidades.
6. La formación en antibioterapia dirigida a los profesionales de la salud no se ha de limitar a la docencia impartida en una asignatura concreta de los estudios universitarios, sino que ha de constituir un material de formación continuada a causa de la variabilidad del comportamiento de los antibióticos ante la aparición de nuevas cepas de bacterias con mecanismos de resistencia que anulen o limiten la actividad de estos fármacos.
7. Se han de efectuar campañas continuadas que recuerden al personal sanitario la necesidad de lavarse las manos con solucio-

nes alcohólicas para evitar la transmisión de cepas de microorganismos resistentes de un enfermo a otro.

8. La aplicación de programas de optimización y vigilancia del uso de los antibióticos, de prevención de la infección y de sistemas de vigilancia nacionales e internacionales de resistencias que permitan desplegar medidas de contención de la diseminación de bacterias resistentes puede servir de ayuda a corto plazo pero, además, es fundamental establecer un control exhaustivo del uso de los antimicrobianos en animales y en agricultura.
9. En veterinaria, la administración de antimicrobianos a través del pienso, habitual en los países del sur de Europa, se debería reducir al mínimo y sustituir este sistema por la administración de estos fármacos por vía parenteral o mezclados con el agua de bebida, ya que su consumo por parte de los animales enfermos se reduce mucho menos que la ingestión del pienso; suministrar los antibióticos con la comida limita su actividad en el tratamiento de las infecciones.
10. Debería minimizarse, en lo posible, el uso de polimixinas en veterinaria, porque estos antibióticos son la última alternativa en el tratamiento de las infecciones por microorganismos multirresistentes en humanos.
11. Deberían desarrollarse más vacunas eficaces frente a bacterias y parásitos que afecten a los animales, y también utilizar probióticos y prebióticos con el objetivo de reducir la necesidad de antimicrobianos en veterinaria. Esta estrategia se podría traducir en una disminución de las resistencias bacterianas.
12. Se dispone de evidencia sobre la necesidad urgente tanto de un uso más prudente de los antibióticos como también adoptar medidas específicas dirigidas a restringir su emisión al medio acuático.

13. En el proceso de comercialización de un nuevo fármaco, la industria farmacéutica debería considerar aspectos como la posible degradación ambiental del producto.
14. Se debería promover una prescripción racional de los antibióticos, aplicar medidas de control de los residuos y finalmente establecer medidas estandarizadas de control de las aguas urbanas.
15. Se han de introducir medidas que mejoren la prescripción de antibióticos en pediatría, principalmente en infecciones respiratorias que son de etiología viral y que, por lo tanto, no precisan de estos fármacos.
16. Las infecciones víricas evolucionan hacia la curación a través de la respuesta inmune del propio individuo. Los antibióticos no son necesarios ya que no son activos. Se ha de hacer entender a las familias que la fiebre que acompaña a estas infecciones no se soluciona mediante antibióticos. A veces, las infecciones de las vías respiratorias producidas por virus pueden durar hasta 10 días.
17. Una proporción importante de las infecciones óticas precisa de tratamiento antibiótico. El resfriado común, no. La presencia de mucosidad verdosa y/o espesa es frecuente en los niños y no siempre es sinónimo de sinusitis que precise tratamiento antibiótico. La bronquitis, la patología más habitual de las infecciones de las vías respiratorias bajas en menores de veinticuatro meses, no precisa de tratamiento antibiótico.
18. La utilización desmesurada e inadecuada de amoxicilina/clavulánico para tratar infecciones neumocócicas puede inducir a errores de dosificación de este antibiótico cuando se prescribe para infecciones causadas por otros microorganismos. Por esta razón, es preciso explicar correctamente estos aspectos a los padres de los niños que reciben este fármaco para evitar la aparición de efectos adversos innecesarios.

DOCUMENTO - B

MONOGRAFIAS

1. ¿PORQUÉ NOS ESTAMOS QUEDANDO SIN ANTIBIÓTICOS?

Francisco Álvarez Lerma^(1, 3, 4) y Santiago Grau Cerrato^(2, 3, 4)

⁽¹⁾ Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona.

⁽²⁾ Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona.

⁽³⁾ Universitat Autónoma de Barcelona (UAB).

⁽⁴⁾ Institut Hospital del Mar de Investigacions Mèdiques (IMIM).

Un conflicto silencioso e interminable

El inicio de la era de los antibióticos, sustancias naturales sintetizadas por el hombre, fue el comienzo de un conflicto silencioso en la que durante años se han enfrentado en millones de pequeñas batallas las bacterias y las armas diseñadas para su destrucción. El escenario en el que irrumpieron los antibióticos a principios del siglo XX era aterrador ya que la mortalidad relacionada con las infecciones era muy elevada. Las infecciones estafilocócicas, las infecciones de las puérperas, las infecciones de las heridas de guerra causaban estragos entre la población. La aparición de los primeros antibióticos fue saludada con alegría ya que significaba la posibilidad de actuar, por primera vez, frente a las bacterias con productos elaborados por el hombre, capaces de producir la muerte de los agentes infecciosos y la curación de infecciones potencialmente mortales. En los 70 años que han transcurrido desde la introducción de la penicilina se ha pasado de un optimismo desbordado de aquellos que proclamaban el final de las infecciones hasta un cierto pesimismo actual en donde algunos preconizan la aparición y diseminación de bacterias resistentes a todos los antibióticos. ¿A qué ha sido debido este cambio? ¿Cuáles son los motivos por los que hemos llegado a la situación actual?

Situación actual

En el año 2009, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) estimó que en la Unión Europea cada año aproximadamente 400.000 pacientes sufren una infección causada por una de las 5 bacterias multirresistentes más comunes y unos 25.000

pacientes al año mueren como consecuencia de una infección causada por bacterias resistentes a múltiples fármacos⁽¹⁾. Además estas infecciones generan unos costes (hospitalarios y pérdida de productividad) aproximados de 1,5 billones €/año⁽²⁾. Cifras similares se describen en los Estados Unidos⁽³⁾, en donde cada año, por lo menos, 2 millones de personas adquieren infecciones graves con las bacterias que son resistentes a uno o más de los antibióticos y al menos 23.000 personas mueren cada año como resultado directo de estas infecciones. El aumento del comercio internacional y de los viajes favorece la propagación de los microorganismos multirresistentes (MMR) a través de países y continentes.

En la mayoría de las ocasiones, las infecciones producidas por MMR tienen unas manifestaciones clínicas similares a las producidas por microorganismos susceptibles, sin embargo, las opciones de tratamiento en este tipo de pacientes están extremadamente limitadas. La aparición de infecciones producidas por MMR se asocia con tratamientos empíricos inadecuados, a un el retraso del inicio de un tratamiento correcto y a fracaso terapéutico y como consecuencia de todo ello se prolonga la estancia media de los pacientes en los hospitales, se incrementan los costes y la morbilidad⁽⁴⁻⁹⁾. Comparando las infecciones producidas por MMR respecto a las producidas por microorganismos no multirresistentes, el coste adicional en los pacientes hospitalizados con infección por MMR se estima entre 6.000\$-30.000\$ por paciente⁽⁴⁾. En los pacientes críticos, ingresados en las UCI, la aparición de MMR repercute en la evolución e incrementa el consumo de recursos^(10,11).

Factores que han influido en la situación actual

1. Mecanismos de resistencia de los organismos vivos. Los humanos somos seres multicelulares de enorme complejidad con un entorno físico en donde las bacterias conviven en armonía en nuestras mucosas y tubo digestivo. Las bacterias por el contrario son organismos unicelulares que se han adaptado al medio, multiplicándose en el cuerpo humano y tomando de él los nutrientes necesarios para su supervivencia. En ocasiones, el equilibrio existente se ve alterado por la irrupción de nuevas bacterias o por alteración de las estructuras defensivas de los humanos. La invasión de estructuras estériles y la diseminación de las bacterias por la sangre constituyen el origen de las infecciones. La aparición de

los antibióticos, supuso disponer de unas sustancias muy tóxicas para las bacterias, capaces de eliminarlas o evitar su reproducción. Sin embargo, muy pronto demostraron su habilidad para enfrentarse a la nueva situación y lo han hecho compitiendo con la creatividad de los humanos. Ante cada nuevo antibiótico han desarrollado nuevos mecanismos de defensa para inutilizar su acción⁽¹²⁾. Frente a la penicilina y sus múltiples derivados betalactámicos han liberado enzimas que bloquean la acción de los antibióticos (betalactamasas) y que se han perfeccionado y adaptado a nuevos antibióticos (betalactamasas de espectro extendido, carbapenemas). Frente a otros antibióticos (macrólidos, aminoglucósidos...) han sido capaces proteger sus paredes o membranas externas para evitar su entrada (bloqueo de porinas), han creado bombas para expulsarlos de su interior (bombas de expulsión) o han realizada ajustes bioquímicos que los convierten en inofensivos. Las bacterias han demostrado a lo largo de los 70 años de existencia de los antibióticos su capacidad de evolución con el único objetivo de subsistir.

2. Uso inapropiado de antimicrobianos. A lo largo de estos años, los antibióticos y también otros antimicrobianos como los antifúngicos, se han empleado de forma inapropiada y/o abusiva. La liberalización para su consumo, sólo limitado por su precio de venta, ha significado su utilización indiscriminada en diferentes escenarios. En humanos, en la comunidad, se ha permitido su empleo sin control médico para el tratamiento de procesos no tributarios de antibióticos como las infecciones víricas, en especial durante las epidemias anuales de gripe. En los hospitales, se ha abusado de su uso para el tratamiento de procesos no infecciosos o como profilaxis de procesos infecciosos en pacientes de riesgo. Por otro lado, en ocasiones, los tratamientos de procesos infecciosos se han realizado con dosis insuficiente o durante periodos de tiempo inadecuados para la erradicación de las bacterias. En ambas situaciones se facilita la proliferación de aquellas bacterias más resistentes al crearse un nicho ecológico de la población bacteriana más susceptible que ahora es ocupado por las cepas más resistentes. En otros escenarios como es en agricultura o en veterinaria los antimicrobianos se han empleado en grandes cantidades sin excesivo control de su impacto. Así el uso de antifúngicos para proteger los campos de cultivo de cereales de los hongos que limitan la rentabilidad de las plantas, o en granjas de animales, en donde el empleo de antibióticos se incluye en los alimentos manufacturados para prevenir epidemias y evitar pérdidas económicas. En ambas situaciones el impacto clínico de ese abuso no es percibido por la mayoría

de la sociedad como negativo sino como un avance de la investigación que permite obtener más beneficios a corto plazo.

3. Disminución de la investigación de nuevas moléculas. Aunque el inicio de la era de los antimicrobianos se debió a la intuición e inteligencia de unos pocos investigadores, con recursos limitados, pronto se hizo evidente la necesidad de disponer de más medios para proseguir con su desarrollo. La creación de empresas e industrias farmacéuticas ha sido decisiva para el progreso de la investigación durante estos años. Durante los primeros 20 años se descubrieron más de 200 sustancias naturales con actividad antibacteriana y muchas de ellas, lograron, después de un proceso de investigación, que incluyó su síntesis, llegar a su comercialización en farmacias. Sin embargo, desde principios de la década de los 80 la investigación en antibióticos ha disminuido de forma progresiva. Esta disminución en la investigación no se debe a que se hayan agotado las moléculas naturales, potencialmente activas frente a las bacterias, presentes en tierras y barros que dieron lugar a los primeros antibióticos, ya que recientemente los oceanógrafos han identificado en el barro obtenido de lechos marinos profundos miles de sustancias bactericidas capaces de eliminar las bacterias. La limitación y el freno en la investigación de antimicrobianos es debida a la exigencia de que las nuevas moléculas que se deriven de la investigación deben ser capaces de generar beneficios a los accionistas. Y, en los últimos años, los antibióticos y resto de antimicrobianos cada vez tienen más dificultades para obtener beneficios. Hay más de una explicación para justificar el desinterés de la industria farmacéutica para no investigar en antimicrobianos.

3.1. Restricciones de las agencias reguladoras de antibióticos. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de USA y el ECDC europeo han endurecido los procedimientos que se deben realizar para conseguir la aprobación de una nueva molécula obligando en la mayoría de casos a la realización de costosos ensayos clínicos en los que las nuevas moléculas deben demostrar su beneficio, o por lo menos la no inferioridad, con respecto a los tratamientos más potentes disponibles para cada una de las indicaciones para los que pretende conseguir la autorización. Esta actitud, que se debe respetar, de las agencias reguladoras ha disminuido el tiempo en el que los laboratorios farmacéuticos pueden promocionar y vender los nuevos productos y recuperar la inversión realizada durante la investigación. La caducidad de las patentes signifi-

ca la entrada de fármacos genéricos, más baratos, promocionados por empresas que no invierten en investigación, y la salida de las empresas farmacéuticas que asumen los riesgos de la investigación. Así mismo, se ha regulado el seguimiento de los nuevos productos para detectar efectos adversos o intolerancias, incluso en las fases preclínicas (animales de experimentación), publicando advertencias o avisos (*warning*) que tienen un gran impacto en su consumo (trovafloxacino, micafungina, tigeciclina...) e incluso obligando a su retirada o no comercialización.

3.2. Tratamientos de corta duración. Los antimicrobianos, a diferencia de otros fármacos en investigación (antiinflamatorios, citostáticos, antirretrovirales...), se utilizan durante la fase en la que existen signos clínicos de infección siendo su duración limitada y no sobrepasando en la mayoría de ocasiones las dos semanas de tratamiento.

3.3. Limitaciones de las instituciones y sociedades sanitarias. Con la intención de optimizar el empleo de antibióticos se han propuesto diferentes recomendaciones por sociedades científicas e instituciones sanitarias. En todas ellas se hace referencia a disminuir la duración de los tratamiento con antibióticos (retirada precoz) y a ajustar o desescalar, cuando se conoce la etiología de la infección, a aquellos antibióticos de menor espectro, más seguros y por lo general más baratos. Esto significa en la práctica limitar el empleo de aquellos antibióticos más nuevos, por lo general más potentes, de mayor espectro y más caros.

Por todo ello, la industria farmacéutica no encuentra estímulos para invertir en la investigación de productos como los antibióticos en los que la recuperación de la inversión puede verse comprometida.

Propuestas de futuro

Diferentes organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), los CDC de Estados Unidos y el ECDC han elaborado estrategias para combatir la emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana. En 2001, la OMS presentó la primera estrategia mundial para combatir la emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana, conocida como “WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance”⁽¹³⁾. En 2005 los CDC promovieron una

campaña para disminuir la resistencia a los antimicrobianos basada en la prevención de la infección, el diagnóstico y tratamiento eficaz, el uso acertado de los antimicrobianos y la prevención de la transmisión de la infección⁽¹⁴⁾. En Europa desde la creación del ECDC en 2005, la resistencia a los antimicrobianos es una de sus actuaciones prioritarias. Se realiza a través del European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). En el último informe realizado por ECDC en el 2015, “Surveillance report. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014”⁽¹⁵⁾ se muestra un incremento de las resistencias antimicrobianas en las bacterias Gram negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*) mientras que las resistencias en algunos patógenos Gram positivos parece que se han estabilizado o incluso disminuido en algunos países (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), y se observa un incremento en otros (*Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*). Así mismo se consolida el aumento de enterobacterias productoras de carbapenemas (CPE)⁽¹⁶⁾, a pesar de las medidas aplicadas para su control en muchos países europeos.

En España, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) han publicado un documento de consenso denominado *Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA)*⁽¹⁷⁾ dirigido a mejorar el empleo de antimicrobianos en hospitales españoles. Así mismo, la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y la Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEEIUC) en colaboración con el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) han iniciado un proyecto a nivel nacional denominado Resistencia Zero (RZ)⁽¹⁸⁾ con el objetivo de disminuir en un 20% los pacientes en los que se identifican bacterias multirresistentes durante su estancia en UCI basado en un uso racional de antimicrobianos, la detección precoz de las bacterias multirresistentes para evitar su diseminación y la eliminación de los posibles reservorios en el entorno ambiental de las UCI.

Recientemente se ha publicado una declaración de los miembros de la Alianza Mundial contra la resistencia de los antibióticos promovida por más de 140 sociedades científicas y más de 700 profesionales de la salud (Declaración WAAAR)⁽¹⁹⁾. En ella se recomienda cambiar el modo de

utilización de los antibióticos y adoptar estrategias proactivas, similares a las utilizadas para salvar las especies en peligro de extinción. Los objetivos globales deben ser la conservación de la eficacia de los antibióticos y la estabilización de los ecosistemas bacterianos sensibles a los antibióticos. Se proponen 10 acciones encaminadas a conseguir esos objetivos (Tabla 1) entre los que se incluyen la promoción de la investigación básica y aplicada y el desarrollo de nuevos antibióticos.

Tabla 1. Recomendaciones de los miembros de la Alianza Mundial contra la resistencia de los antibióticos (Alianza WAAAR)

1. Promocionar la concienciación de todas las partes interesadas (incluyendo a la población en general) de la amenaza que representa la resistencia a los antibióticos.
2. Organizar en cada país un Plan Nacional para contener las resistencias a los antibióticos con la participación de todas las partes interesadas.
3. Garantizar el acceso continuo a antibióticos de calidad en los países de ingresos medios y bajos.
4. Organizar la vigilancia integral de la resistencia a los antibióticos y del uso de antibióticos.
5. Utilizar pruebas para el diagnóstico de las infecciones.
6. Desarrollar una política de antibióticos en seres humanos, animales y agricultura.
7. Invertir esfuerzos educativos para el cambio.
8. Contener la transmisión bacteriana y emplear medidas de preventión de la infección.
9. Promover la investigación básica y aplicada y desarrollo de nuevos antibióticos.
10. Solicitar a la UNESCO la inclusión de los antibióticos en la lista de patrimonio cultural heredable.

En este apartado se hace énfasis en la aplicación de incentivos para estimular la investigación de nuevos fármacos y el desarrollo de nue-

vos modelos de negocio para apoyar el coste de la innovación salvaguardando siempre los intereses de salud pública. Por ello, en enero de este año, en una declaración en el Foro Económico Mundial de Davos (Suiza) 83 compañías farmacéuticas hicieron un llamamiento a los representantes de los estados presentes para coordinar esfuerzos en la reducción del uso innecesario de antibióticos y para apoyar el desarrollo de nuevos antibióticos mediante la creación de nuevos modelos económicos y la inversión en investigación.

Se hace evidente la necesidad de un compromiso global para salvaguardar la actividad de los antibióticos que están a nuestra disposición al tiempo que estimular la investigación de nuevas moléculas mediante la creación de modelos de inversión en los que colaboren instituciones públicas y privadas.

Bibliografía

1. European Centre for Disease Prevention and Control and the European Medicines Agency. ECDC/EMEA Joint Technical Report. *The Bacterial Challenge: Time to React*. 2009. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/> (fecha del último acceso 13 Marzo 2016).
2. Smith R, Coast J. *The true cost of antimicrobial resistance*. BMJ 2013; 346: f1493.
3. CDC. *Antibiotic resistance threats in the United States (2013)*. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (Fecha del último acceso 18/3/2016).
4. Cosgrove SE. “The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: Mortality, length of hospital stay, and health care costs”. *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl 2):S82–S89
5. Song X, Srinivasan A, Plaut D, Perl TM. “Effect of nosocomial vancomycin-resistant enterococcal bacteremia on mortality, length of stay, and costs”. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 Apr;24(4):251-256.

6. Wilson SJ, Knipe CJ, Zieger MJ, Gabehart KM, Goodman JE, Volk HM, Sood R. "Direct costs of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the burn unit of a public teaching hospital". *Am J Infect Control.* 2004 Oct;32(6): 342 – 344
7. Qavi A, Segal-Maurer S, Mariano N, Urban C, Rosenberg C, Burns J, Chiang T, Maurer J, Rahal JJ. "Increased mortality associated with a clonal outbreak of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study". *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 Jan;26(1):63-68.
8. Cosgrove S, Sakoulas G, Perencevich E, et al: "Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis". *Clin Infect Dis* 2003; 36:53–59
9. Wareham DW, Bean DC, Khanna P, et al: "Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp: Epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:607–612
10. Vandijck DM, Depaeemaere M, Labeau SO, Depuydt PO, Annemans L, Buyle FM, Oeyen S, Colpaert KE, Peleman RP, Blot SI, Decruyenaere JM: "Daily cost of antimicrobial therapy in patients with Intensive Care Unit acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection". *Int J Antimicrob Agents* 2008, 31:161-165.
11. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. "Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies". *Crit Care.* 2006;10:R48.
12. J. Calvo, L. Martínez-Martínez. "Mecanismo de acción de los antimicrobianos". *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27(1):44–52
13. WHO. *Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*. World Health Organization, 2001. Disponiblea: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/en/index.html (Fecha del ultimo acceso 18/3/2016).

14. CDC. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. *The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006*. Disponible a: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/MDRO/MDROGuideline2006.pdf> (Fecha del último acceso 18/3/2016).
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011.
17. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al.; Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria-Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Programa para optimizar el uso de antibióticos en hospitales españoles: Documento de consenso del GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. Enferm Infect Microbiol Clin. 2012 Jan;30(1):22.e1-22.e23. doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.018. Epub 2011 Dec 15.
18. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. (SEMICYUC). Proyecto Resistencia Zero. Disponible a: <http://hws.vhebron.net/resistencia-zero/RZero.asp>
19. Carlet J, and members of the WAAAR. World Alliance Against Antibiotic Resistance. The WAAAR declaration against antibiotic resistance. Disponible a: https://www.efort.org/wp-content/uploads/2014/06/WAAAR_declaration.pdf
20. Kelland K, Hirschler, Evans D, Graff P. Drug firms ask governments to do more in fight against superbugs. News Daily. 2016. Disponible a: <http://newsdaily.com/2016/01/drug-firms-ask-governments-to-join-fight-against-superbugs/#F640ay003z8z8OHY.99>

2. PRINCIPALES PROBLEMAS ACTUALES DE RESISTENCIAS A LOS ANTIBIOTICOS

Nieves Larrosa Escartín Y Juan José González-López. Servicio de Microbiología. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

En las dos últimas décadas, la aparición y diseminación de bacterias resistentes a múltiples familias de antimicrobianos ha aumentado significativamente tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad. Este hecho tiene un elevado impacto ya que obliga a tratar las infecciones causadas por estas bacterias con antimicrobianos más tóxicos o menos eficaces, lo que conlleva a una mayor morbilidad y mortalidad y en definitiva, a un aumento del tiempo de hospitalización y de los costes derivados de la infección⁽¹⁻³⁾. Así, la resistencia a antimicrobianos ha sido considerada por parte de prácticamente todas las agencias internacionales de salud y por varios gobiernos, un problema global y una de las principales amenazas para la salud pública dándoles incluso rango de patógenos emergentes⁽⁴⁻⁸⁾. En este sentido, en 2009 los propios presidentes de la Unión Europea y de los Estados Unidos pusieron en marcha un grupo de trabajo (Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance –TATFAR-) con el objetivo de diseñar estrategias para luchar frente a esta amenaza⁽⁹⁾.

La resistencia bacteriana a un antimicrobiano puede ser natural (resistencia intrínseca) o adquirida. Esta última puede deberse a cambios en la bacteria sobre la que actúa el antibiótico. La resistencia también puede producirse por adquisición de un gen exógeno el cual codifica actividades que bloquean la penetración del antibiótico, lo inactivan o lo expulsan. La adquisición de estos genes de resistencia se puede hacer a través de diferentes mecanismos como son la transformación, que permite a una bacteria incorporar DNA libre en el medio (generalmente procedente del cromosoma de una bacteria lisada); la conjugación, mediante la que se transfieren de una bacteria a otra piezas genéticas como plásmidos, transposones, secuencias de inserción o integrones que portan genes de resistencia; o por transducción que consiste en la transferencia de genes

de resistencia a través de bacteriófagos⁽¹⁰⁾.

En los últimos años se ha observado que las bacterias resistentes, incluyendo las multirresistentes (aquellas que son resistentes a dos o más familias de antimicrobianos de primera elección), difunden no solo en el contexto hospitalario, sino ampliamente en todo un país, continente o incluso a nivel mundial⁽¹¹⁻¹³⁾. Las causas de la amplia difusión de las cepas resistentes no se conocen, aunque se sabe que algunas podrían seleccionarse en animales a los que se administra antibióticos para el engorde o el tratamiento. Aunque en Europa actualmente se trata de una práctica prohibida, en numerosos países el uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento es habitual desde los años 50 del siglo pasado⁽¹⁴⁾. El comercio internacional de piensos contaminados por bacterias resistentes también puede facilitar su difusión en el medio agropecuario, alcanzando posteriormente al hombre. Así mismo, la utilización de antibióticos en agricultura y otros procedimientos industriales, las aguas residuales o el uso de abonos orgánicos, pueden contribuir a que las bacterias resistentes colonicen determinados ambientes naturales, como suelos o ríos⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. En el mundo actual, totalmente interconectado, incluso en las zonas más remotas se han detectado este tipo de bacterias. Así, por ejemplo, se ha descrito la presencia de bacterias resistentes a diversos antimicrobianos en zonas rurales del Amazonas, donde nunca se han usado tratamientos antibióticos⁽¹⁸⁾.

El abuso de antibióticos en la práctica clínica humana ha contribuido, sin duda, a la aparición y diseminación de la resistencia. Actualmente, además de los hospitales, los centros socio-sanitarios e instituciones similares actúan como reservorios de bacterias resistentes facilitando el intercambio de estas bacterias con la comunidad. Este hecho está ligado al concepto de portador que traduce la mayor facilidad de algunos pacientes de adquirir y conservar por causas no bien conocidas y de forma estable durante largos periodos de tiempo el microorganismo multirresistente a nivel de orofaringe, tubo digestivo o piel.

Desde que a partir de los años 30 los antibióticos comenzaran a utilizarse para combatir las enfermedades infecciosas, las principales bacterias con mayor trascendencia clínico-epidemiológica que han sido capaces de adaptarse al uso de estos fármacos por adquisición de diversos mecanismos de resistencia han sido *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*

spp., diversas especies del género *Enterobacteriacea* (entre las que se encuentran *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*), *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumanii*. A continuación, se detallan los datos más relevantes en referencia a la resistencia adquirida por estas bacterias.

Staphylococcus aureus

En 1942 se describieron las primeras cepas con resistencia a penicilina por producción de una betalactamasa plasmídica^(19,20), llegando a alcanzar en la actualidad tasas de hasta el 90-95% en todo el mundo. En los comienzos de la década de los 60, tras la introducción de la meticilina y las penicilinas isoxazólicas (oxacilina, cloxacilina, etc.) se empezaron a detectar de forma esporádica cepas resistentes a esos antibióticos (MRSA, del inglés *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*). Esto se debió a la adquisición del gen *mecA*, el cual codifica una PBP suplementaria, la PBP2a con baja afinidad por los betalactámicos. Actualmente esta resistencia se asocia con frecuencia a resistencia a fluoroquinolonas, macrólidos y aminoglucósidos, dando lugar a cepas multirresistentes⁽²¹⁾. *S. aureus* resistente a la meticilina tiene una alta prevalencia a nivel mundial, aunque su distribución es muy heterogénea. En España en los últimos años se han alcanzado tasas de alrededor del 25% siendo el patrón de resistencia variable en dependencia del clon circulante⁽²²⁻²⁴⁾. Inicialmente las cepas de MRSA se localizaban en los hospitales, pero a principios de la década de los 90 empezaron a aislarse también en la comunidad (CA-MRSA; *Community associated - MRSA*). A partir del año 2003 se describió una nueva variante epidemiológica de MRSA en animales (LA-MRSA; *Livestock associated MRSA*)⁽²⁵⁻²⁷⁾.

En 1996 se aislaron en Japón cepas de *S. aureus* con bajo nivel de resistencia a la vancomicina (VISA, del inglés *Vancomycin intermediate Staphylococcus aureus o GISA, Glycopeptide intermediate Staphylococcus aureus*) con CMI a este compuesto de 4-8 µg/ml.^(21,28) La resistencia se asocia a mutaciones en genes involucrados en la regulación de la fisiología celular y se ha detectado principalmente tras tratamientos prolongados con dosis subóptimas de vancomicina (< 10 µg/ml).⁽²⁹⁾

En el año 2002 se describieron en EE.UU. las primeras cepas de *S. aureus* altamente resistentes a vancomicina (> 8µg/ml) y la teicoplanina

por adquisición del gen *vanA* procedente de *Enterococcus faecalis*.⁽³⁰⁾ Hasta el momento solamente se han detectado 13 cepas en el mundo⁽³¹⁾, ocho de ellas en EE.UU. siendo todas ellas resistentes a la meticilina.

Enterococcus

En este género, la resistencia a vancomicina es el fenómeno más preocupante. Esta se debe principalmente a la producción de péptidos precursores del peptidoglicano con baja afinidad por esta sustancia por parte de las proteínas Van. Hasta el momento se han descrito 10 tipos diferentes,^(32, 33) 8 adquiridos (VanA, VanB, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM, y VanN) y dos naturales (intrínsecos) VanC1 y VanC2/VanC3 asociados a las especies *E. gallinarum* y *E. casseliflavus/flavescens*, respectivamente. Las primeras cepas de enterococo con resistencia adquirida a vancomicina (EVR) se describieron en Europa en el año 1988^(34, 35) y en USA en el año 1989⁽³⁶⁾. Los fenotipos de mayor relevancia son *vanA* y *vanB* cuyos genes son de localización plasmídica, lo que facilita su diseminación. La prevalencia de la resistencia varía enormemente en función del área geográfica siendo endémico en algunos países y excepcional en otros. En nuestro medio la resistencia a glucopéptidos en *E. faecium* es inferior al 5 %.^(24, 37)

Enterobactèries

Este grupo de bacterias, con *Escherichia coli* a la cabeza, se halla entre las responsables más frecuentes de infección oportunista en los humanos, siendo el tracto digestivo su reservorio fundamental. Además se localizan en el tubo digestivo de numerosos animales, vegetales y en superficies inertes. Su progresiva resistencia frente a los antimicrobianos se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más relevantes [38]. En algunas partes del mundo la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación es superior al 10% en el total de enterobacterias aisladas como causantes de infección nosocomial y del 30% si nos centramos en las aisladas en unidades de cuidados intensivos.^(13, 24, 39) Esta resistencia suele ser a expensas de la adquisición de plásmidos de resistencia que contienen además de genes codificadores para betalactamasas

de espectro expandido (BLEE), genes que codifican resistencia a otros antimicrobianos como los aminoglucósidos (*aac(6'-Ib-cr)*), las sulfonamidas o las fluoroquinolonas (*qnr*).⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ Como datos más recientes, la red europea de vigilancia EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) refiere un porcentaje de infecciones invasivas por *E. coli* i *K. pneumoniae* resistentes a las cefalosporinas de tercera generación de un 12 y un 18% en España en el año 2014.⁽²⁴⁾

La introducción de nuevas clases de betalactámicos ha sido seguida invariablemente por la emergencia de nuevas betalactamasas capaces de degradarlos como ejemplo paradigmático de la evolución bacteriana en el contexto de un ambiente selectivo rápidamente cambiante. Esto hace que actualmente se hayan descrito más de 700 tipos de betalactamasas y que estas se hallen entre el grupo de enzimas de resistencia más heterogéneo⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. En el hospital, el principal vector de transmisión son las manos del personal sanitario actuando el propio paciente colonizado, como el reservorio fundamental. Fuera de éste, algunos de los factores que han favorecido la diseminación de estos enzimas de resistencia a betalactámicos son el consumo abusivo de antimicrobianos en humanos y animales, la cadena alimentaria, los viajes y los movimientos migratorios⁽³⁹⁾. Los plásmidos transportadores de los genes que codifican las betalactamasas con frecuencia también transportan genes codificadores de resistencia frente a otras familias de antimicrobianos como son los aminoglucósidos, cloranfenicol, quinolonas, sulfonamidas o tetraciclinas. La coexistencia de estos mecanismos de resistencia con la pérdida de porinas de la membrana externa de estas bacterias (canales para el paso de sustancias hidrofílicas) contribuye sin duda al aumento de la multirresistencia antimicrobiana⁽⁴⁶⁾.

Las BLEE, las AmpC de codificación plasmídica y las carbapenemasas son las betalactamasas que presentan una mayor transcendencia clínica, tanto por el propio perfil hidrolítico que poseen como por la diseminación global que han experimentado a largo de los últimos años.

Las BLEEs, enzimas de codificación plasmídica que hidrolizan las oxyminocefalosporinas, fueron descritas por primera vez en Alemania en 1983. Los primeros tipos descritos fueron las TEM y SHV que alcanzaron su auge máximo en la década de los 90⁽⁴⁷⁾. Actualmente las más prevalentes son las enzimas de tipo CTX-M, descritas por primera vez

en 1986 en Japón de las que se conocen ya más de 170 tipos [48]. Recientemente se han descrito otros nuevos tipos de enzimas entre los que se encuentran SFO, BES, BEL, TLA, GES/IBC, PER y VEB o ciertas OXA⁽⁴⁹⁾. La difusión de estos mecanismos de resistencia es compleja y combina la expansión de elementos genéticos móviles con la diseminación de determinados clones.^(12, 39)

Las betalactamasas de tipo AmpC son cefalosporinasas codificadas en el cromosoma de la mayoría de enterobacterias y otros grupos de bacterias como *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, y algunas especies de *Aeromonas*. A lo largo de la evolución, el gen cromosómico codificador de estos enzimas ha pasado a integrarse en plásmidos con capacidad transmisible.^(50, 51) Este hecho ha favorecido que bacterias que carecían de este tipo de enzimas, como *K. pneumoniae* o *Proteus mirabilis*, puedan adquirir el mecanismo. Las betalactamasas de tipo AmpC confieren resistencia a las cefalosporinas de primera generación, a las cefamicinas como la cefoxitina (principal diferencia con las BLEE) y a la mayoría de penicilinas y combinaciones de estas con los inhibidores específicos de las betalactamasas [52]. Las cefalosporinas de cuarta generación como el cefepime y los carbapenémicos suelen conservar su actividad.

Aunque existen indicios de su existencia desde el año 1976, es en el año 1989, cuando se describe de forma inequívoca la transmisión de este tipo de resistencia de *K. pneumoniae* a *E. coli* en una cepa procedente de Corea del Sur, denominándose al enzima responsable CMY-1 por su actividad cefamicinasa.⁽⁵¹⁾ Ver resto de familias en la Tabla 1.

Tabla 1. Familias de betalactamasas de tipo AmpC de localización plasmídica.

Bacteria de origen	Familia de AmpC	Enzimas
<i>Citrobacter freundii</i>	CIT	CMY más de 136 variantes LAT-1 CFE-1
<i>Morganella morganii</i>	DHA	Más de 23 variantes
<i>Hafnia alvei</i>	ACC	Más de 5 variantes
<i>Aeromonas media</i>	FOX	Más de 13 variantes
<i>Aeromonas caviae</i>	MOX	Más d'11 variantes
<i>Enterobacter cloacae</i> y <i>E. asburiae</i>	EBC	ACT más de 38 variantes MIR más de 18 variantes

En España, la primera AmpC de codificación plasmídica se detectó en el año 1999⁽⁵³⁾. Actualmente este mecanismo está extendido por todo el país siendo las más prevalentes las de tipo CMY (CMY-2) y seguida de las de tipo DHA.^(54, 55) Hasta el momento, las resistencias plasmídicas por AmpC son menos frecuentes que las producidas por BLEE.^(55, 56)

Las carbapenemasas son las betalactamasas con el perfil de sustrato más amplio ya que abarcan la mayor parte de betalactámicos, incluidos los carbapenémicos. La primera detectada fue la SME-1 en Londres en 1982, antes del lanzamiento al mercado del imipenem en 1985. Se clasifican en tres clases moleculares denominadas A, B y D (tabla 2).⁽⁵⁷⁾

Tabla 2. Clasificación de los tipos enzimáticos de las carbapenemas más frecuentes

Clase molecular	Tipos enzimáticos	Inhibidores
A	SME	Ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam
	NMC-A	
	IMI	
	GES	
	KPC	Ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam, avibactam y ácido borónico
B	IMP	EDTA y ácido dipicolínico
	VIM	
	NDM	
D	OXA-48	NaCl

Entre las carbapenemas de clase A, la hallada con mayor frecuencia en las enterobacterias es KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*). Las carbapenemas de clase B son metalo-betalactamasas y las más prevalentes son las de tipo IMP, VIM y NDM. Estos enzimas hidrolizan todos los betalactámicos a excepción del aztreonam. En el grupo de carbapenemas de clase D, las más frecuentes en enterobacterias son las de tipo OXA-48 las cuales hidrolizan aminopenicilinas, ureidopenicilinas y carbapenémicos a bajo nivel, pero no afecta a las cefalosporinas de amplio espectro.^(57, 58)

En el año 2003 se detectaron las primeras enterobacterias productoras de carbapenemasa (EPC) en España. En concreto se trató de un *E. coli* y una *K. pneumoniae* productores de VIM-1 en Barcelona⁽⁵⁹⁾. En la actualidad, según datos del Centro Nacional de Microbiología y del proyecto EuSCAPE 2015 (*European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae*) las familias más prevalentes en nuestro país y en los países de nuestro entorno son las de tipo OXA-48, seguidas de VIM-1, KPC-2 y NDM-1.⁽⁶⁰⁾ Esta prevalencia ha ido en aumento a lo largo de los

últimos años. Así por ejemplo mientras que en 2014 en un 15% de países europeos se detectó una endemia o una diseminación interregional de EPC, esta cifra aumentó hasta un 34% en 2015.⁽⁶⁰⁾ La trascendencia de estos hechos se debe a que los carbapenémicos constituyen en la práctica el último recurso para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias productoras BLEE o de betalactamasas de tipo AmpC plasmídica.^(39, 58)

La colistina (polymixina E) se introdujo en la práctica clínica en los años 50 del siglo pasado para tratar las infecciones causadas por bacterias gramnegativas y dejaron de utilizarse en los años 70 debido a su alta nefrotoxicidad y neurotoxicidad, y a la aparición de nuevos antimicrobianos con menores efectos adversos. A partir de finales de los años 90, con el aumento de infecciones causadas por bacterias extremadamente resistentes, y en los últimos años, por el incremento de EPC, se reintrodujo su uso.^(61, 62)

Hasta el momento se conocen dos mecanismos de resistencia a colistina. Por un lado, podemos encontrar una resistencia cromosómica que produce modificaciones en la estructura del lípido A (diana del antibiótico) que conforma el lipopolisacárido (LPS) bacteriano lo que permite disminuir la eficiencia de la unión con el fármaco. Esto es debido fundamentalmente a mutaciones en los genes *pmrA*, *pmrB*, *pop*, *phoQ* o *mgrB*.⁽⁶³⁾ Por otro lado, recientemente se ha detectado un mecanismo de resistencia transferible, mediado por plásmidos conjugativos, codificado por el gen *mcr*.⁽⁶⁴⁾ Este mecanismo, inicialmente detectado en cepas de *E. coli* de origen animal en China, también se han detectado en otras enterobacterias de origen humano y ambiental en múltiples países, entre los que se encuentra el nuestro⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Hasta el momento, las tasas de prevalencia de este mecanismo de resistencia parecen ser bajas, por debajo del 1%. Sin embargo, la resistencia mediada por mutaciones cromosómicas, en países con una alta prevalencia de EPC, como Italia o Grecia, donde existe un mayor uso de este antibiótico y por tanto, una mayor presión selectiva, se han reportado niveles de resistencias superiores al 30%.^(68, 69)

En lo que refiere a la resistencia a quinolonas en enterobacterias, esta es debida a mutaciones en los genes que codifican la DNA girasa y topoisomerasa IV, la reducción de la permeabilidad bacteriana o a mecanismos

de codificación plasmídica entre los que se encuentran los genes *qnr*, las acetilasas AAC(6')-Ib-cr y las bombas de expulsión QepA y OqxAB.⁽⁷⁰⁾ Las quinolonas han sido y son una familia de antibióticos ampliamente utilizados en la práctica clínica sobre todo a nivel comunitario. Probablemente por ello, los niveles de resistencia que actualmente encontramos son muy elevados. En nuestro país los datos del EARS-Net muestran como en *E. coli* invasivo, la tasa de resistencia a fluorquinolonas han pasado de un 17.3% en 1998 a un 34% en 2014. En *K. pneumoniae*, el 2006, un 8,3 % de las cepas invasivas eran resistentes, mientras que en 2014 la tasa alcanza el 18.6%.⁽²⁴⁾

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa presenta una remarcable capacidad de desarrollar resistencia a todos los antibióticos disponibles por mutación en genes cromosómicos. El principal mecanismo de resistencia a penicilinas antipseudomónicas, cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam son mutaciones que intervienen en la regulación de la expresión de su gen *ampC*. La inactivación de la porina OprD confiere resistencia a imipenem y la hiperproducción de alguna de las cuatro bombas de expulsión intrínsecas que posee, contribuye a la resistencia de betalactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. La resistencia a fluoroquinolonas se produce también como consecuencia de mutaciones en las topoisomerasas. Se ha descrito de forma esporádica resistencia a colistina debido a modificaciones en el LPS.^(61, 71)

P. aeruginosa puede adquirir genes de resistencia por transferencia horizontal. Entre los determinantes adquiridos destacan las BLEE y las carbapenemasas. Las BLEE detectadas en *P. aeruginosa* con más frecuencia son las de clase D y algunas de clase A como PER, VEB, GES, BEL, PME. Entre las carbapenemasas adquiridas las más frecuentes son las de clase B tales como VIM e IMP⁽⁷¹⁾. En nuestro país, la primera cepa de *P. aeruginosa* productora de VIM-2, fue aislada en Barcelona en 1996.⁽⁷²⁾ Desde entonces la prevalencia de estos aislados ha ido aumentando progresivamente. Por otro lado, la adquisición de enzimas modificadoras y metilasas que confieren resistencia a aminoglucósidos es también frecuente.

Cabe destacar que la prevalencia de cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes por adquisición de diversos de los mecanismos de resistencia señalados simultáneamente está incrementando en los últimos años en muchas áreas geográficas, con una proporción importante de cepas extremadamente resistentes sensibles únicamente a unos pocos antibióticos, entre los que se encuentra, de nuevo, la colistina.^(73, 74) Por el momento, las tasas de resistencia a este antibiótico en *P. aeruginosa* en general son bajas, por debajo del 1%. Este elevado porcentaje de cepas multirresistentes, sobre todo en áreas de especial riesgo de los hospitales como las unidades de quemados o de cuidados intensivos, constituye uno de los principales retos a abordar en los próximos años.

Acinetobacter baumannii

Su capacidad para crecer en un amplio margen de temperaturas y de pH, así como de sobrevivir en cualquier superficie (humidificadores, monitores...) hacen de él una bacteria de difícil eliminación una vez se ha instaurado en un centro. Antes de la década de los 70 esta bacteria era muy sensible a los antibióticos, pero a partir de esa fecha ha ido incrementando su resistencia, pudiendo detectarse cepas panresistentes.⁽⁷⁵⁾

Acinetobacter baumannii produce betalactamasas de codificación cromosómica de tipo AmpC y OXA. Además, se han descrito diversas betalactamasas adquiridas entre las que se encuentran las BLEE de tipo PER, GES y VEB, y las carbapenemasas de tipo OXA. Además, este microorganismo posee diversas bombas de expulsión (AdeABC, AdeIJK y AdeFGH) que pueden experimentar una modificación en su regulación comportando resistencia a diversos antibióticos como ceftazidima, amikacina, meropenem, fluoroquinolonas y rifampicina, entre otros. Así mismo, *A. baumanii* pueden adquirir mutaciones en las topoisomerasas que le confiere resistencia de alto nivel a las fluoroquinolonas. La resistencia a los aminoglucósidos se debe a la adquisición de plásmidos portadores de enzimas inactivantes como AAC(3')-I y AAC(6')-Ib y APH(3')-VI, o la producción de la metilasa ArmA . Ocasionalmente se ha descrito resistencia a colistina por modificaciones o pérdida completa del lipolisacárido.⁽⁷⁴⁾

La emergencia de bacterias resistentes y multirresistentes presagia un fu-

turo poco esperanzador y obliga a diseñar estrategias que ayuden a frenar o incluso disminuir el problema del aumento de las resistencias antibacterianas. La implantación de programas de optimización y vigilancia del uso de antimicrobianos, de prevención de la infección, así como sistemas de vigilancia nacionales e internacionales de resistencias que permitan implementar medidas de contención de la diseminación de las bacterias resistentes podrían ser una ayuda a corto plazo, pero además, es fundamental establecer un control exhaustivo del uso de los antimicrobianos en animales y la agricultura. Para conseguir salir del camino de no retorno a la era pre-antibiótica al que nos estamos dirigiendo, es imprescindible conocer los mecanismos de resistencia y los vectores genéticos implicados en su diseminación. Esto nos permitirá desarrollar nuevos antimicrobianos que actúen sobre nuevas dianas, diseñar terapias combinadas que mejoren la eficacia de los tratamientos actuales o sintetizar inhibidores de los mecanismos de resistencia conocidos. El uso de vacunas o de nanopartículas que vehiculen mejor el antibiótico son nuevas vías en las que se está trabajando^(76,77). En el abordaje de este problema es fundamental la concienciación colectiva de la población y de los gobiernos en cuanto al uso eficiente de los antibióticos y la asignación de recursos suficientes que permitan afrontar de forma eficiente este gran problema.

Bibliografía

1. Cosgrove S.E. 2006. “The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs”. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 42 Suppl 2:S82-89.
2. De Kraker M.E.A., Davey P.G., Grundmann H., BURDEN study group. 2011. “Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe”. *PLoS. Med.* 8:e1001104.
3. CDC. *Antibiotic Resistance Threats in the United States 2013 / Antibiotic/Antimicrobial Resistance*. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>. Últim accés, 7 jul 2016.

4. WHO. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014*. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>. Accessed 7 Jul 2016
5. CDC. *Antibiotic / Antimicrobial Resistance*. <http://www.cdc.gov/drugresistance/>. Accessed 7 Jul 2016
6. *Prime Minister warns of global threat of antibiotic resistance - Press releases - GOV.UK*. <https://www.gov.uk/government/news/prime-minister-warns-of-global-threat-of-antibiotic-resistance>. Últim accés, 7 jul 2016.
7. *Executive Order -- Combating Antibiotic-Resistant Bacteria (2014)*. Gov. Casa Blanca: <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2014/09/18/executive-order-combating-antibiotic-resistant-bacteria>. Accessed 7 Jul 2016
8. *Antimicrobial resistance*. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/Pages/index.aspx. Últim accés, 7 jul 2016.
9. CDC. *TATFAR. Antimicrobial Resistance*. <http://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/>. Últim accés, 7 jul 2016
10. Blair J.M.A., Webber M.A., Baylay A.J., Ogbolu D.O., Piddock L.J.V. 2015. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* 13:42–51.
11. Woerther P-L., Burdet C., Chachaty E., Andremont A. 2013. “Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M”. *Clin. Microbiol. Rev.* 26:744–758.
12. Cantón R., Coque T.M. 2006. “The CTX-M β -lactamase pandemic”. *Curr. Opin. Microbiol.* 9:466–475.
13. Cantón R., Akóva M., Carmeli Y., Giske C.G., Glupczynski Y., Gniadkowski M., Livermore D.M., Miriagou V., Naas T., Rossolini G.M., Samuelsen Ø., Seifert H., Woodford N., Nordmann P. “European Network on Carbapenemases. 2012. Rapid evolution and

- spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe: Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe". *Clin. Microbiol. Infect.* 18:413–431.
14. Van Boeckel T.P., Brower C., Gilbert M., Grenfell B.T., Levin S.A., Robinson T.P., Teillant A., Laxminarayan R., 2015. "Global trends in antimicrobial use in food animals". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 112:5649–5654.
 15. Lavilla S., González-López J.J., Miró E., Domínguez A., Llagos-terá M., Bartolomé R.M., Mirelis B., Navarro F., Prats G., 2008. "Dissemination of extended-spectrum β-lactamase-producing bacteria: the food-borne outbreak lesson". *J. Antimicrob. Chemother.* 61:1244–1251.
 16. Lammie S.L., Hughes J.M., 2016. "Antimicrobial Resistance, Food Safety, and One Health: The Need for Convergence". *Annu. Rev. Food. Sci. Technol.* 7:287–312.
 17. Solà-Ginés M., Cameron-Veas K., Badiola I., Dolz R., Majó N., Dahbi G., Viso S., Mora A., Blanco J., Piedra-Carrasco N., González-López J.J., Migura-Garcia L., 2015. "Diversity of Multi-Drug Resistant Avian Pathogenic *Escherichia coli* (APEC) Causing Outbreaks of Colibacillosis in Broilers during 2012 in Spain". *PLoS. ONE.* 10:e0143191.
 18. Bartoloni A., Pallecchi L., Rodríguez H., Fernandez C., Mantella A., Bartalesi F., Strohmeyer M., Kristiansson C., Gotuzzo E., Paradisi F., Rossolini G.M., 2009. "Antibiotic resistance in a very remote Amazonas community". *Int. J. Antimicrob. Agents.* 33:125–129.
 19. Rammelkamp M., 1942. "Resistances of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 51:386–9.
 20. Stryjewski M.E., Corey G.R., 2014. "Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Evolving Pathogen". *Clin. Infect. Dis.* 58:S10–S19.
 21. Hiramatsu K., Hanakia H., Inob T., Yabutab K., Oguric T., Te-

- noverd F. C., 1997. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. 1997 Jul;40(1):135-6.
22. Potel C., Rey S., Otero S., Rubio J., Álvarez M., 2016. “Molecular characterization and clonal diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from the community in Spain: emergence of clone sequence type 72”. *J. Hosp. Infect.* pii: S0195-6701(16)00184-5.
23. Ariza-Miguel J., Hernández M., Fernández-Natal I., Rodríguez-Lázaro D., 2014. “Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital in northwestern Spain”. *Int. Microbiol. Off. J. Span. Soc. Microbiol.* 17:149–157.
24. *Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net)*. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx. Últim accés, 8 jul 2016.
25. Armand-Lefevre L., Ruimy R., Andremont A., 2005. “Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs”. *Emerg. Infect. Dis.* 11(5):711-4.
26. Voss A., Loeffen F., Bakker J., Klaassen C., Wulf M., 2005. “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming”. *Emerg. Infect. Dis.* 11:1965–1966.
27. Camoëz M., Sierra J.M., Pujol M., Hornero A., Martin R., Domínguez M.A., 2013. “Prevalence and Molecular Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST398 Resistant to Tetracycline at a Spanish Hospital over 12 Years”. *PLoS. ONE.* 8:e72828.
28. Christian G. Giske, Martinez-Martinez, Rafael Cantón, et al (Version 1.0 of December2013.) *EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance*.
29. Katayama Y., Sekine M., Hishinuma T., Aiba Y., Hiramatsu K., 2016.

- “Complete Reconstitution of the Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Phenotype of Strain Mu50 in Vancomycin-Susceptible *S. aureus*”. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 60:3730–3742.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2002. “*Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002”. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51:565–567
 31. Network on Antimicrobial Resistance in *S. aureus* (NARSA). *Glycopeptide resistant staphylococci*.
 32. Cremniter J., Mainardi J.L., Josseaume N., Quincampoix J.C., Dubost L., Hugonnet J.E., Marie A., Gutmann L., Rice L.B., Arthur M., 2006. “Novel Mechanism of Resistance to Glycopeptide Antibiotics in *Enterococcus faecium*”. *J. Biol. Chem.* 281:32254–32262.
 33. López M., Cercenado E., Tenorio C., Ruiz-Larrea F., Torres C., 2012. “Diversity of Clones and Genotypes Among Vancomycin-Resistant Clinical *Enterococcus* Isolates Recovered in a Spanish Hospital”. *Microb. Drug. Resist.* 18:484–491.
 34. Uttley A.H., Collins C.H., Naidoo J., George R.C., 1988. “Vancomycin-resistant enterococci”. *Lancet.* 1:57–58.
 35. Leclercq R., Derlot E., Duval J., Courvalin P., 1988. “Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*”. *N. Engl. J. Med.* 319:157–161.
 36. Frieden T.R., Munsiff S.S., Low D.E., Willey B.M., Williams G., Faur Y., Eisner W., Warren S., Kreiswirth B., 1993. “Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City”. *Lancet.* 342:76–79.
 37. López M., Álvarez-Martínez M.J., Marco F., Torres C., 2013. “Glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*. Analysis of the resistance genotype, virulence and genetic lines”. *Enfermedades. Infect. Microbiol. Clínica.* 31:10–14.
 38. Pitout J.D.D., 2008. “Multiresistant *Enterobacteriaceae*: new thre-

- at of an old problem”. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 6:657–669.
39. Coque T.M., Baquero F., Cantón R., 2008. “Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe”. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 13(48). pii: 19051.
 40. Endimiani A., Paterson D.L., 2007. “Optimizing therapy for infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases”. *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* 28:646–655.
 41. Coelho A., González-López J.J., Miró E. Alonso-Tarrés C., Mirelis B., Larrosa M.N., Bartolomé R.M., Andreu A., Navarro F., Johnson J.R., Prats G., 2010. Characterisation of the CTX-M-15-encoding gene in *Klebsiella pneumoniae* strains from the Barcelona metropolitan area: plasmid diversity and chromosomal integration. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 36:73–78.
 42. Coelho A., Mora A., Mamani R., López C., González-López J.J., Larrosa M.N., Quintero-Zarate J.N., Dahbi G., Herrera A., Blanco J.E., Blanco M., Alonso M.P., Prats G., Blanco J., 2011. “Spread of *Escherichia coli* O25b:H4-B2-ST131 producing CTX-M-15 and SHV-12 with high virulence gene content in Barcelona (Spain)”. *J. Antimicrob. Chemother.* 66:517–526.
 43. Perez F., Endimiani A., Hujer K.M., Bonomo R.A., 2007. “The continuing challenge of ESBLs”. *Curr. Opin. Pharmacol.* 7:459–469.
 44. *Beta Lactamase Data Resources*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/pathogens/beta-lactamase-data-resources/>. Últim accés, 8 jul 2016.
 45. β -Lactamase Classification and Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant Enzymes. <http://www.lahey.org/studies/>. Últim accés, 8 jul 2016.
 46. Martínez-Martínez L., 2008. “Extended-spectrum β -lactamases and the permeability barrier”. *Clin. Microbiol. Infect.* 14:82–89.
 47. Pitout J.D., Laupland K.B., 2008. “Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health con-

cern”. *Lancet. Infect. Dis.* 8:159–166.

48. Rossolini G.M., D’andrea M.M., Mugnaioli C., 2008. “The spread of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases”. *Clin. Microbiol. Infect.* 14:33–41.
49. Naas T., Poirel L., Nordmann P., 2008. “Minor extended-spectrum β -lactamases”. *Clin. Microbiol. Infect.* 14:42–52.
50. Jacoby G.A., 2009. “AmpC beta-lactamases”. *Clin. Microbiol. Rev.* 22:161–182.
51. Philippon A., Arlet G., Jacoby G.A., 2002. “Plasmid-Determined AmpC-Type – Lactamases”. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 46:1–11.
52. Harris P.N.A., Ferguson J.K., 2012. “Antibiotic therapy for inducible AmpC β -lactamase-producing Gram-negative bacilli: what are the alternatives to carbapenems, quinolones and aminoglycosides?” *Int. J. Antimicrob. Agents.* 40:297–305.
53. Navarro F., Pérez-Trallero E., Marimon J.M., Aliaga R., Gomariz M., Mirelis B., 2001. “CMY-2-producing *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli* strains isolated in Spain (October 1999-December 2000)”. *J. Antimicrob. Chemother.* 48:383–389.
54. Rivera A., Larrosa N., Mirelis B., Navarro F., 2014. “Importancia de los controles de calidad para la detección de la resistencia a antibióticos β -lactámicos en enterobacterias”. *Enfermedades. Infect. Microbiol. Clínica.* 32:30–36.
55. Miró E., Agüero J., Larrosa M.N., Fernández A., Conejo M.C., Bou G., González-López J.J., Lara N., Martínez-Martínez L., Oliver A., Aracil B., Oteo J., Pascual A., Rodríguez-Baño J., Zamorano L., Navarro F., 2013. “Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC β -lactamases and carbapenemases in *Enterobacteriaceae* isolates from 35 hospitals in Spain”. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 32:253–259.

56. Husičková V., Chromá M., Kolář M., Hricová K., Štosová T., Kantor L., Dubrava L., 2011. "Analysis of ESBL- and AmpC-Positive *Enterobacteriaceae* at the Department of Neonatology, University Hospital Olomouc". *Curr. Microbiol.* 62:1664–1670.
57. Martínez-Martínez L., González-López J.J., 2014. "Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: types and molecular epidemiology". *Enfermedades. Infect. Microbiol. Clínica.* 32 Suppl 4:4–9.
58. Nordmann P., Naas T., Poirel L., 2011. "Global Spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*". *Emerg. Infect. Dis.* 17:1791–1798.
59. Tórtola M.T., Lavilla S., Miro E., González J.J., Larrosa N., Sabaté M., Navarro F., Prats G., 2005. "First Detection of a Carbapenem-Hydrolyzing Metalloenzyme in Two *Enterobacteriaceae* Isolates in Spain". *Antimicrob. Agents. Chemother.* 49:3492–3494.
60. European Centre for Disease Prevention and Control. *Evidence brief: Update on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe – Summary of the May 2015 expert assessment*. Stockholm: ECDC; 2015.
61. Ortwine J.K., Kaye K.S., Li J., Pogue J.M., 2015. "Colistin: understanding and applying recent pharmacokinetic advances". *Pharmacotherapy*. 35:11–16.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistant threats in the United States, 2013. 2013. Disponible a: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Accessed March 16, 2016.
63. Kline T., Trent M.S., Stead C.M., Lee M.S., Sousa M.C., Felise H.B., Nguyen H.V., Miller S.I., 2008. "Synthesis of and evaluation of lipid A modification by 4-substituted 4-deoxy arabinose analogs as potential inhibitors of bacterial polymyxin resistance". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18:1507–1510.
64. Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R., Yi L.X., Zhang R., Spencer J., Doi

- Y., Tian G., Dong B., Huang X., Yu L.F., Gu D., Ren H., Chen X., Lv L., He D., Zhou H., Liang Z., Liu J.H., Shen J., 2016. "Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study". *Lancet. Infect. Dis.* 16:161–168.
65. Quesada A., Ugarte-Ruiz M., Iglesias M.R., Porrero MC, Martínez R, Florez-Cuadrado D, Campos M.J., García M., Píriz S., Sáez J.L., Domínguez L., 2016. "Detection of plasmid mediated colistin resistance (MCR-1) in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine in Spain". *Res. Vet. Sci.* 105:134–135.
66. Prim N., Rivera A., Rodríguez-Navarro J., Español M., Turbau M., Coll P., Mirelis B., 2016. "Detection of *mcr-1* colistin resistance gene in polyclonal *Escherichia coli* isolates in Barcelona, Spain, 2012 to 2015". *Euro. Surveill.* 31;21(13).
67. Schwarz S., Johnson A.P., 2016. "Transferable resistance to colistin: a new but old threat". *J. Antimicrob. Chemother.* In press.
68. Ah Y.M., Kim A.J., Lee J.Y., 2014. "Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*". *Int J Antimicrob Agents.* 44:8–15.
69. Papadimitriou-Olivgeris M., Christofidou M., Fligou F., Bartzavali C., Vrettos T., Filos K.S., Marangos M., Anastassiou E.D., 2014. "The role of colonization pressure in the dissemination of colistin or tigecycline resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients". *Infection.* 42:883–890.
70. Hooper D.C., Jacoby G.A., 2015. "Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1354:12–31.
71. El Zowalaty M.E., Al Thani A.A., Webster T.J., El Zowalaty A.E., Schweizer H.P., Nasrallah G.K., Marei H.E., Ashour H.M., 2015. "*Pseudomonas aeruginosa*: arsenal of resistance mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies". *Future. Microbiol.* 10:1683–1706.
72. Prats G., Miró E., Mirelis B., Poirel L., Bellais S., Nordmann P., 2002. "First Isolation of a Carbapenem-Hydrolyzing -Lactamase in

Pseudomonas aeruginosa in Spain”. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 46:932–933.

73. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T., Monnet D.L., 2012. “Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance: International standard definitions for acquired resistance”. *Clin. Microbiol. Infect.* 18:268–281.
74. Potron A., Poirel L., Nordmann P., 2015. “Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology”. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 45:568–585.
75. Bonnin R.A., Nordmann P., Poirel L., 2013. “Screening and deciphering antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* : a state of the art. Expert”. *Rev. Anti. Infect. Ther.* 11:571–583.
76. Rai M., Ingle A.P., Gaikwad S., Gupta I., Gade A., Silvério da Silva S., 2016. “Nanotechnology based anti-infectives to fight microbial intrusions”. *J. Appl. Microbiol.* 120:527–542.
77. Lipsitch M., Siber G.R., 2016. “How Can Vaccines Contribute to Solving the Antimicrobial Resistance Problem?” *mBio*. 7;7(3). pii: e00428-16.

3. CONOCIMIENTO DE LOS FACULTATIVOS Y DE LA POBLACIÓN SOBRE LOS ANTIBIÓTICOS

Santiago Grau, Olivia Ferrández y Esther Salas. Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona.

A corto plazo, el acceso a los antibióticos sin restricciones puede generar potencialmente unos beneficios en salud. Estos pueden traducirse en una disminución en la morbilidad y mortalidad relacionada con procesos infecciosos, situación que en los últimos años se ha observado principalmente en los países en vías de desarrollo⁽¹⁾. Un estudio sobre la utilización de azitromicina en el tratamiento del tracoma en niños etíopes se relacionó con una reducción en la mortalidad de esta población⁽²⁾. Con independencia de estos hallazgos alentadores, debe evitarse el acceso libre a estos fármacos. Curiosamente y a pesar de los buenos resultados observados en el estudio anterior, el uso masivo de azitromicina en el tratamiento del tracoma se tradujo en un aumento de las resistencias de *Streptococcus pneumoniae* pneumoniae a macrólidos⁽³⁾. Estas observaciones deben llevar consigo la reflexión por una parte de que los antibióticos deberían estar disponibles de forma universal para todas las poblaciones facilitando el acceso a las pertenecientes a países de renta media o baja y por otra la necesidad de establecer un modelo, inexistente en estos momentos, que maximice el acceso a estos fármacos minimizando las consecuencias de esta estrategia. Posiblemente, el inicio de la estructura de este modelo debería basarse en el conocimiento amplio sobre estos fármacos por parte de la comunidad de médicos y facultativos sanitarios pero sin olvidar que la población general debe tener conciencia de las consecuencias del mal uso de los antibióticos, principalmente derivados de la automedicación. Tras la elaboración y conocimiento de los resultados de una encuesta efectuada en múltiples países del mundo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) inició, a finales de 2015, una campaña titulada World Antibiotic Awareness Week para concienciar a la población en general, a los políticos y a los profesionales de la salud sobre la extensión del problema de las resistencias bacterianas.⁽⁴⁾

Conocimiento sobre antibióticos en el ámbito escolar

Hasta el momento la mayoría de programas educacionales sobre el uso correcto de los antibióticos se ha dirigido hacia los médicos, mostrando con frecuencia buenos resultados⁽⁵⁾. Sin embargo, los esfuerzos no deben ir dirigidos únicamente a la formación de este colectivo sino que también deben dirigirse hacia otros profesionales tanto sanitarios, farmacéuticos, dentistas, enfermería, como a la población general.

Partiendo de la base de que los estudiantes serán, en gran parte, los futuros usuarios de los antibióticos, se trata de una población en la que se debería incidir acerca de las consecuencias que conlleva el uso inadecuado de los antibióticos. Un estudio efectuado en dos escuelas portuguesas fue promovido desde la perspectiva de tres cuestiones que incluían el grado de conocimiento sobre el uso de antibióticos por parte de estudiantes adolescentes, si existían diferencias en este conocimiento entre la población urbana y rural y si la introducción de una actividad educativa sobre este tema podía tener impacto en el conocimiento inicial de este tema por parte de los participantes⁽⁶⁾. El conocimiento de los estudiantes fue evaluado mediante un cuestionario que había sido validado previamente en otro estudio efectuado por los mismos autores de este trabajo. Este cuestionario incluyó preguntas sobre actitudes para el uso correcto de los antibióticos y sobre la situación de las resistencias bacterianas. Las preguntas se efectuaron previamente a la impartición de una actividad educativa y transcurridos dos meses de haber finalizado el programa formativo. La participación fue voluntaria y anónima. La actividad formativa contenía una información básica sobre bacterias, virus, hongos y protozoos. Se dirigió especialmente hacia el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias, con especial atención hacia la tuberculosis. Gran parte de la actividad se dedicó hacia la historia, efectividad de los antibióticos, uso correcto e incorrecto de los mismos y la problemática de las resistencias bacterianas. Tras la presentación los profesores fomentaron un foro de discusión sobre los aspectos negativos y positivos de los microorganismos para la salud e hicieron especial hincapié en los aspectos generales comentados anteriormente. Un total de 82 (100%) alumnos participaron en esta experiencia. El cuestionario estratificó 3 bloques de preguntas según se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Cuestionario sobre conocimiento de antibióticos en una población adolescente.

1º bloque	2º bloque	3º bloque
Los antibióticos son únicamente efectivos frente a bacterias.	Los antibióticos deben ser prescritos para la tuberculosis.	Los antibióticos interaccionan con el alcohol.
Los antibióticos son efectivos frente a bacterias y otros microorganismos.	Los antibióticos deben ser prescritos para la tuberculosis y las infecciones víricas.	Los antibióticos pueden tomarse a diferentes horas del día si tienen pautas de administración múltiples durante este periodo.
Los antibióticos son efectivos frente a otros microorganismos.	Los antibióticos deben ser prescritos para las infecciones víricas.	Los antibióticos deben dejarse de tomar cuando la persona se encuentra mejor de la enfermedad que originó su prescripción.
		Los antibióticos pueden compartirse con otras personas que tengan síntomas parecidos a los que originaron su prescripción en un paciente determinado.
		El uso incorrecto de los antibióticos pueden occasionar un aumento de las resistencias bacterianas.

Se observó un desconocimiento elevado sobre el tema durante el periodo previo al formativo que después se subsanó de forma significativa tras recibir el bloque educacional.

Otro estudio tuvo como objetivo averiguar el conocimiento sobre la problemática del uso de antibióticos en profesores de primaria pertenecientes a 120 escuelas de Nueva Zelanda⁽⁷⁾. La experiencia se llevó a

cabo mediante la evaluación de un cuestionario que incluía en la primera parte diversas cuestiones sobre demografía, preguntas básicas sobre uso de antibióticos, capacidad para identificar antibióticos de entre una lista de fármacos y preguntas sobre las causas por las que se producen los resfriados y la gripe. En la segunda parte aparecía una lista de antibióticos comunes y preguntas sobre ellos. Un total de 39 (31%) de escuelas aceptaron participar en el estudio, abarcando a 266 profesores con un rango de edad de 41-60 años y principalmente mujeres (85%). Un 22% de los profesores respondieron que los antibióticos mataban a los virus, un 18% que estos fármacos se utilizaban para mejorar el sistema inmunitario y un 9% que podían paliar el dolor. Sólo un 59% de los participantes respondió correctamente. La mayoría de profesores identificó correctamente a amoxicilina (91%) y a amoxicilina/clavulánico (82%) como antibióticos. Asimismo, el 85% de los profesores identificó a los virus como causa de los resfriados y de la gripe. A pesar de ello y, dado que podían elegir diversas respuestas, un 44% también atribuyó a las bacterias la capacidad de producir estas patologías y menos de la mitad (47%) eligió únicamente la respuesta correcta al identificar a los virus como agentes etiológicos de los resfriados y de la gripe.

Un estudio efectuado en una universidad de Ohio tuvo como objetivo evaluar la higiene de manos de los estudiantes⁽⁸⁾. Se registró una participación de 220 voluntarios que fueron sometidos a estudios microbiológicos antes y después del lavado de manos y una vez fueron entrenados sobre la forma correcta de efectuar este procedimiento. Se observó un número incontable de colonias de microorganismos en el 57,7% de los voluntarios que, a su vez, tuvieron mayor relación con sufrir enfermedades infecciosas, visitas médicas y un mayor absentismo de la escuela. La formación sobre la manera correcta de efectuar el lavado de manos siguiendo las recomendaciones del CDC se tradujo en una mejoría significativa de los resultados.

Recientemente han surgido diversas iniciativas para paliar el desconocimiento sobre la problemática del uso de los antibióticos desde la infancia. De esta forma se han desarrollado los denominados “*e-Bug school materials*”, materiales que están dirigidos a niños europeos de 7 a 11 años y adolescentes de 12 a 15 años.⁽⁹⁾ Los recursos e-Bug se han relacionado con un mayor conocimiento sobre la importancia del uso correcto de los antibióticos por parte de la población escolar. Esta experiencia se

ha extendido a EE.UU. y a algunos países como Turquía o Arabia Saudí. als EUA i a alguns països com Turquia i l'Aràbia Saudita.

Conocimiento sobre antibióticos por parte de la población en general

Se han descrito diversas experiencias para concienciar a la población sobre el problema de las resistencias bacterianas y la necesidad de evitar los antibióticos frente a la mayoría de procesos respiratorios⁽¹⁰⁾. En el año 2007, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad emitió un anuncio publicitario dirigido a la población española bajo la campaña “Pueden dejar de curar. Tómalos sólo cuándo y cómo te los recete tu médico” sobre la necesidad del uso prudente de los antibióticos.⁽¹¹⁾

Una revisión de la literatura tuvo como objetivo sintetizar de forma cuantitativa y cualitativa los estudios efectuados sobre el conocimiento de la población acerca de los antibióticos y las resistencias bacterianas⁽¹²⁾. Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión se identificaron 54 estudios que incluían a 55.225 participantes. La mayoría de estudios se efectuaron en base a encuestas (74%), el lugar más habitual fue Europa (43%) y se habían publicado en el periodo 2010-2014 (50%). Los participantes fueron preferentemente adultos (93%). De entre los resultados cuantitativos destacó que un 70% de la población había escuchado el término “resistencia antibiótica”, mayoritariamente (mediana del 88%) producida por un cambio causado por los antibióticos en las personas que los habían tomado y que, como consecuencia de ello, los antibióticos se habían convertido en infectivos. A partir de estudios concretos, la población encuestada (mediana del 68%) creía que la resistencia se producía porque las bacterias se hacían más fuertes tras su exposición a los antibióticos. Información procedente de otros estudios mostraba que una parte de la población encuestada (mediana del 53%) consideraba que el problema de la resistencia era de su país. En general la población consideraba que la resistencia antibiótica se derivaba del uso excesivo de estos fármacos (mediana del 70%), innecesario (mediana del 74%) o por no completar el tratamiento (mediana del 62%). Menos de la mitad de los participantes (mediana del 45%) consideraba que la resistencia antibiótica no era causada por el uso de estas sustancias. En los pocos estudios que incluyeron esta pregunta en el cuestionario, la población respon-

dió que la resistencia podría ser disminuida mediante la reducción del consumo de antibióticos (mediana del 74%). Tan sólo una mediana del 36% de la población procedente de tres estudios indicó que los pacientes habían comentado el tema de la resistencia antibiótica con sus médicos. Los datos cualitativos confirmaron los hallazgos observados procedentes de los cuantitativos. Globalmente puede considerarse que la población tiene la percepción de la existencia del tema de la resistencia antibiótica pero posee un conocimiento incompleto y considera que no ha contribuido a este problema. Por esta razón, se ha planteado la necesidad de introducir medidas de intervención para mejorar el conocimiento sobre la resistencias bacterianas y no contribuir a empeorar este grave problema. Se ha propuesto la necesidad de introducción de medidas formativas cuya implantación sea monitorizada y documentada para, finalmente, introducir estrategias aditivas para la medición de su impacto en el conocimiento, actitudes y conductas, cálculo del consumo y relación con las indicaciones que lo han producido y medidas de consecuencias negativas inesperadas.⁽¹³⁾

Conocimiento sobre antibióticos por parte de los médicos

Una encuesta efectuada a médicos residentes de 5 hospitales españoles tuvo como objetivo valorar el conocimiento sobre antibióticos y sobre las actitudes y percepciones relativas a su uso y a las resistencias bacterianas⁽¹⁴⁾. La encuesta tuvo una baja participación ya que tan sólo 279/844 (33,05%) de los encuestados respondieron el formulario efectuado “online”. Un 22,6% de los participantes había recibido formación en antibióticos tras un periodo de rotación en enfermedades infecciosas. Un 70,3% del total de respondedores consideró como insuficiente la formación sobre antibióticos que había recibido. No obstante, un 82,5% había prescrito antibióticos durante el último mes y un 64,6% durante la semana previa. La prescripción antibiótica se había efectuado directamente por el residente en el 61,9% de los médicos pertenecientes a servicios quirúrgicos. Los residentes tuvieron una buena percepción durante la práctica de la prescripción antibiótica, la elección de la dosis, intervalo y vía de administración. Un 94,3% de los participantes percibían la resistencia antibiótica como un problema nacional y un 83,8% creían que era un problema en su práctica clínica. La excesiva prescripción antibiótica, el uso innecesario de antibióticos de amplio

espectro y de dosis insuficientes fueron considerados como los factores más relevantes de resistencia bacteriana. Partiendo de una prevalencia de resistencia a quinolonas del 30 al 35% por parte de E. coli en los hospitales participantes, únicamente un 42,38% de los respondedores identificaron correctamente estas tasas. En el caso de identificación de las tasas de S. aureus resistente a meticilina (SARM) que oscilaban entre el 10 y el 40%, el porcentaje de aciertos fue incluso menor, al alcanzar el 20,2%. Partiendo de estos datos se ha considerado esencial la mejora de la formación médica en esta área y la implicación de los políticos y de los líderes en el campo de la antibioterapia.⁽¹⁵⁾

Ante esta situación, recientemente la OMS ha desarrollado la “Global Action Plan on Antimicrobial Resistance” que tiene como objetivo ampliar el conocimiento sobre antibióticos y establecer programas de optimización de estos fármacos, así como mejorar la interpretación del resultado de los antibiogramas⁽¹⁶⁾. Asimismo, se ha propuesto que la formación “online” efectuada por diversas sociedades científicas como la “Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica”, puede constituir una herramienta útil para mejorar la prescripción antibiótica por parte de los médicos.⁽¹⁷⁾

Conocimiento sobre antibióticos por parte de los farmacéuticos

Un estudio efectuado en 220 farmacias de Cataluña mostró que en el 54,1% se dispensaban antibióticos sin receta⁽¹⁸⁾. Esta experiencia se llevó a cabo mediante la participación de varios actores que simulaban diferentes síntomas con el fin de intentar conseguir los antibióticos sin la correspondiente receta médica y ante una determinada actitud diagnóstica por parte de los farmacéuticos o personal que atendía la farmacia. Hay que destacar que las farmacias participantes no fueron informadas, en ningún momento, de la realización del estudio por lo que no se pudo extraer del mismo información esencial sobre la justificación de la dispensación por parte del profesional de la farmacia. Hubiera sido interesante conocer los resultados de una experiencia similar en el ámbito de la medicina.

Algunas de las respuestas no disponibles debido a las limitaciones del estudio anterior, fueron conseguidas a través de un estudio efectuado

mediante una encuesta realizada a 286 farmacéuticos del área norte de España que mostró que el 64,7% de estos profesionales reconoció haber dispensado antibióticos sin receta médica⁽¹⁹⁾. Como justificación a esta práctica los participantes en el estudio esgrimieron la complacencia al paciente, la responsabilidad externa (por ejemplo al no haber un facultativo médico disponible en ese momento) y la indiferencia o insuficiencia en el conocimiento sobre el problema de los antibióticos. Todos estos datos son preocupantes y se desprende la necesidad de introducir programas formativos que promuevan el conocimiento de la necesidad del uso prudente de los antibióticos y disuadan a los farmacéuticos de la dispensación de estos fármacos sin la correspondiente receta médica.

Bibliografía

1. Mendelson M., Rottingen J.A., Gopinathan U., Hamer DH., Wertheim H., Basnyat B., Butler C., Tomson G., Balasegaram M., 2016. “Maximising Access to achieve appropriate human antimicrobial use in low-income and middle-income countries”. *Lancet* 387(10014): 188-98.
2. Porco T.C., Gebre T., Ayele B., House J., Keenan J., Zhou Z., Hong K.C., Stoller M., Ray K.J., Emerson P., Gaynor P.D., Lietman T.M., 2009. “Effect of mass distribution of azithromycin for trachoma control on overall mortality in Ethiopian children: a randomized trial”. *JAMA* 2009; 302(9): 962–68.
3. Skalet A.H., Cevallos V., Ayele B., Gebre T., Zhou Z., Jorgensen J.H., Zerihun M., Habte D., Assefa Y., Emerson P.M., Gaynor B.D., Porco T.C., Lietman T., Keenan J.D., 2010. “Antibiotic selection pressure and macrolide resistance in nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae*: a cluster-randomized clinical trial”. *PLoS Med*; 7(12):e1000377.
4. WHO. *WHO multi-country survey reveals widespread public misunderstanding about antibiotic resistance*. 2015. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance/en/>
5. Lee C.R., Lee J.H., Kang L.W., Jeong B.C., Lee S.H., 2015. “Edu-

cational effectiveness, target, and content for prudent antibiotic use”. *BiomMed Res Int*; 2015:214021.

6. Azevedo M.M., Pinheiro C., Yaphe J., Baltazar F., 2013. “Assessing the impact of a school intervention to promote students’ knowledge and practices on correct antibiotic use”. *Int J Environ Res Public Health*; 10(7):2920-31.
7. Norris P., Chong C.E., Hsu T.H., Lee C.C., Kuei-Lien Su C., Wang Y., 2009. “Knowledge and reported use of antibiotics amongst school-teachers in New Zealand”. *Pharm Pract (Granada)*; 7(4):238-41.
8. Prater K.J., Fortuna C.A., McGill J.L., Brandedberry M.S., Stone A.R., Lu X., 2016. “Poor hand hygiene by college students linked to more occurrences of infectious diseases, medical visits, and absence from classes”. *Am J Infect Control*; 44(1):66-70.
9. Lecky D.M., McNulty C.A., 2013. “Current initiatives to improve prudent antibiotic use amongst school-aged children”. *J Antimicrob Chemother*; 68(11):2428-30.
10. Alberta Health Services. *Do bugs need drugs?* 2015. <http://www.dobugsneeddrugs.org/educational-resources/>. Pharmaceutical management agency. *Kick that bug, the use of antibiotics*. <http://www.kickthatbug.co.nz/>.
11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Campañas 2007- Uso responsable de antibióticos. Usándolos bien hoy, mañana nos protegerán*. <http://www.msssi.gob.es/campanas/campanas06/antibioticos1.htm>)
12. McCullough A.R., Parekh S., Rathbone J., Del Mar C.B., Hoffmann T.C., 2016. “A systematic review of the public’s knowledge and beliefs about antibiotic resistance”. *J Antimicrob Chemother*; 71(1):27-33.
13. Ashiru-Oredope D., Hopkins S., 2015. “Antimicrobial resistance: moving from professional engagement to public action”. *J Antimi-*

crob Chemother; 70(11):2927-30.

14. Navarro-San Francisco C., Del Toro M.D., Cobo J., De Gea-García J.H., Vañó-Galván S., Moreno-Ramos F., Rodríguez-Baño J., Paño-Pardo J.R., 2013. “Knowledge and percepciones of junior and senior spanish resident doctors about antibiotic use and resistance: results of a multicenter suervey”. *Enf Infecc Microbiol Clin*; 31(4):199-204.
15. Cisneros-Herreros J.M., 2013. “Poor antimicrobial training of clinicians in Spain”. *Enf Infecc Microbiol Clin*; 31(4):197-8.
16. Priyasheela N., Machelle D.W., Cohen S.H., 2016. “Curbing antimicrobial resistance: do physicians receive adequate education about antibiograms?” *J Infect*; 72(1):127-9.
17. Rocha-Pereira N., Lafferty N., Nathwani D., 2015. “Educating healthcare professionals in antimicrobial stewardship: can online-learning solutions help?” *J Antimicrob Chemother*; 70(12):3175-7.
18. Llor C., Cots J.M., 2009. “The sale of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia, Spain”. *Clin Infect Dis*; 48(10):1345-9.
19. Zapata-Cachafeiro M., González-González C., Váquez-Lago J.M., López-Durán A., Smyth E., Figueiras A., 2014. “Determinants of antibiotic dispensing without a medical prescription: a cross-sectional study in the north of Spain”. *J Antimicrob Chemother*; 69(11):3156-60.

4. USO DE ANTIBIÓTICOS EN PEDIATRÍA

Generalidades y antibioterapia en el periodo neonatal y en el niño obeso

A. Martínez-Roig, asesor en infectología. Servei de Pediatría. Hospital del Mar y Fundació Hospital de Nens. Barcelona.

Las enfermedades infecciosas constituyen por su frecuencia uno de los apartados más importantes en pediatría y paralelamente lo son el conocimiento y utilización de los antibióticos. En Europa , los antibióticos ocupan el segundo lugar en la lista de los medicamentos más usados, después de los analgésicos. Este uso extendido se produce en la mayoría de los países en el ámbito extrahospitalario. A su vez son las infecciones respiratorias las que asocian un empleo superior. La mayor parte de las cuales son de etiología vírica y por tanto sin necesidad de terapéutica antibiótica.

Durante los primeros años de la infancia , los pediatras se enfrentan a un sin fin de situaciones en las que el diagnóstico de posible infección va a ser cotidiano. El cuestionarse la utilización o no de los antibióticos va a ser frecuente. Escoger el momento más oportuno para el inicio o no de una terapéutica antibiótica es una interrogante clínica diaria.

Todo ello conlleva al uso racional del antibiótico con el concepto de uso juicioso y apropiado. El primero se refiere a la prescripción sólo cuando está indicado y a su vez que el fármaco elegido tenga el espectro bacteriano más estrecho necesario para ser efectivo. El empleo apropiado se refiere a la elección no sólo del correcto, sino en la dosis y duración adecuadas con el fin de evitar el desarrollo de resistencias.⁽¹⁾

Razonamiento previo antes de iniciar un tratamiento antibiótico

La elección resultará del conocimiento de los fármacos, el enfermo y del episodio patológico. Un decálogo nos ayudará. El mismo consta de los puntos siguientes: 1) Diagnóstico clínico correcto o como mínimo

de sospecha. 2) Identificación presuntiva del agente etiológico mediante datos clínicos y estudios microbiológicos, éstos cuando estén indicados. 3) Conocimiento de la sensibilidad del agente causante , cuando sea posible y en caso contrario del nivel de resistencias en el ámbito próximo de trabajo. 4) Características del paciente (edad, tratamientos previos, tolerancia, afectación de su estado general, localización de la infección , función hepática y renal, administración de otros fármacos) . 5) Farma-cocinética y farmacodinamia (vía, cantidad, duración). 6) Mecanismo de acción. 7) Momento de inicio. 8) Toxicidad. 9) Coste. 10) Tolerancia y facilidad de cumplimiento.^(1,2)

En función de todo ello el pediatra tendrá la idea de la conveniencia o no de la administración del antibiótico idóneo para el proceso infeccioso.

La mayor parte de las infecciones de las vías respiratorias superiores, que constituyen la principal patología infecciosa de la infancia , son de etiología vírica y por tanto sin necesidad de terapéutica antibiótica, como ya se ha explicitado. (Tabla 1)

Tabla 1. Infancia y tratamientos antibióticos

- En la primera infancia se suelen presentar múltiples infecciones de las vías respiratorias a la vez que gastrointestinales. La gran mayoría de ellas son de etiología vírica.
- Las infecciones víricas evolucionan a la curación por la propia respuesta inmune del individuo. Los antibióticos no son necesarios ya que los virus no responden a su acción. Se debe hacer comprender a las familias que la fiebre que acompaña a estas infecciones no se va solucionar mediante los antibióticos. En ocasiones las infecciones de las vías respiratorias pueden llegar a durar 10 días.
- Hay que postular a las familias que fiebre no es sinónimo de infección bacteriana y de administración antibiótica.
- Sólo el médico debe decidir cuando son necesarios y cuándo no, en función del diagnóstico.
- Emplear antibióticos en la fase inicial de las infecciones víricas no previene de la posibilidad de confección o posterior infección bacteriana. Incluso su utilización puede aumentar el riesgo de aparición de bacterias resistentes.
- En las infecciones del oído una importante proporción precisará tratamiento antibiótico. El resfriado común no precisa . La presencia de mucosidad verdosa y/o espesa es frecuente en los niños y no siempre es sinónimo de sinusitis que precise antibioterapia. La bronquiolitis, la más frecuente de las infecciones de las vías respiratorias bajas en menores de 24 meses no necesita antibióticos.
- La odinofagia no equivale a amigdalitis bacteriana. La tos tiene multitud de causas , muchas ocasiones es debida a infecciones víricas; nunca debe tratarse este síntoma con antibióticos.

Inicio del tratamiento

El cuándo es uno de los interrogantes. Si bien existen evidencias que el empleo precoz en algunas infecciones se relaciona con un mejor pronóstico, también se asocia al incremento potencial de la resistencia. El hecho de esperar el resultado de los exámenes encaminados a conocer

el agente etiológico permite un uso más racional , pero también de la espera puede resultar una progresión de la infección. La mortalidad de las infecciones agudas está determinada no solo por la infección en si misma , sino que también por la respuesta del huésped y a la disfunción orgánica resultante. La pronta eliminación del agente puede detener o reducir la progresión de la disfunción orgánica.

Desde el punto de vista del inicio se emplazarían tres situaciones: a) administración en la primera hora del diagnóstico , donde se incluirían las sepsis , meningitis, pacientes inmunodeprimidos, pacientes con mala apariencia clínica junto a inestabilidad hemodinàmica o fascitis necrotizante; b) administración entre 4 y 8 horas del diagnóstico, en pacientes con enfermedades o factores de riesgo que comprometen el buen pronóstico, pero con estabilidad clínica, que permite recoger muestras o exploraciones complementarias de imagen, donde se incluirían los recién nacidos; c) administración entre 8 y 24 horas de realizado el diagnóstico, donde situaríamos los lactantes febriles con posible infección urinaria, la fiebre sin foco fuera del periodo neonatal, la neumonía con estabilidad respiratoria y clínica entre otras.

El uso del decálogo hará reflexionar al clínico antes de iniciar el tratamiento. El comienzo de la antibióticoterapia se realizará siempre después de la orientación sindrómica del cuadro clínico, lo que conllevará la consideración de cuál es el agente o los agentes más probables que causan la infección. Para ello hay que basarse en el conocimiento de los microorganismos implicados con mayor frecuencia en el proceso, la edad del niño, antecedentes y época estacional. El siguiente paso es la necesidad y/o utilidad de la obtención de muestras para estudios microbiológicos , cosa que en ocasiones es sencillo e inevitable, como son las infecciones urinarias, meningitis, sepsis, sospecha o riesgo de bacteriemia ,entre otras y en ocasiones es recomendable como puede ser el caso de las faringoamigdalitis, la tos ferina o las neumonías . La recogida de los cultivos se debe realizar de forma irreprochable ya que la incorrección puede conducir a la confusión por las contaminaciones.⁽³⁾

El paso siguiente será la elección del fármaco, la vía de administración, la dosis y la duración del tratamiento.

Ante la elección del antimicrobiano interesa pensar en la utilización

de monoterapia o combinación antibiótica , la posible susceptibilidad teórica, la difusión del mismo hasta el lugar de la infección, la edad, los aspectos farmacodinámicos (comprensión de las determinantes de la actividad clínica del fármaco) y farmacocinéticos (características del fármaco y particularidades del paciente), posibles interacciones y los efectos tóxicos (Tabla 2).

Tabla 2. Comentarios sobre aspectos cotidianos de aplicación

- El porcentaje de tiempo que el antibiótico permanece por encima de la Concentración Inhibitoria Mínima (CMI) para el agente etiológico esta en relación con la curación bacteriológica.
- Superar un 40-50% del intervalo mediante las concentraciones del antibiótico permite en infecciones, como la faringoamigdalitis estreptocócica, unos intervalos de administración de la amoxicilina cada 12 horas.
- Amoxicilina-ácido clavulánico es un antibiótico que se emplea de manera exagerada y desproporcionada a su necesidad real. Se trata de una asociación con actividad frente a la mayoría de microorganismos productores de β lactamasa plasmídica y algunos de producción cromosómica, así como frente a algunos anaerobios. No mejora la actividad frente a microorganismos cuya resistencia a los antibióticos β lactámicos no sea mediada por las β lactamasas.
- Amoxicilina-ácido clavulánico por tanto no ha de ser antibiótico de primera elección frente a neumococo, estreptococo β hemolítico, *Haemophilus* no productores de β lactamasas (entre un 20-50% según los países son productores de β lactamasas) , profilaxis de la infección urinaria. En el caso de las infecciones cutáneas por estafilococo, si bien es activo frente a dicho microorganismo, se debe actuar con penicilinas isoxazólicas o cefalosporinas de primera generación , ya que su espectro es más reducido y no altera a las enterobacterias.
- La utilización desmesurada e inadecuada de amoxicilina-ácido clavulánico frente a infecciones neumocócicas puede inducir a error en la dosificación frente a otros microorganismos. La dosis de amoxicilina frente al resto de infecciones no es de 80-90 mg/kg/d, como podría ser frente a neumococo , sino 40-50 mg/kg/d.

La vía de administración va a estar condicionada por la edad, gravedad del proceso y el estado general del paciente. El principal objetivo es

conseguir la concentración eficaz del fármaco en su lugar de acción de la forma más rápida y adecuada como sea posible. En general va ser la vía oral la elegida, pero en periodo neonatal o en situaciones de emergencia clínica o vómitos la vía va a ser parenteral (Tabla 3).

Tabla 3. Consejos a las familias acerca de los tratamientos antibióticos

- El niño debe tomar las dosis, intervalos y período de tiempo recomendado por el pediatra.
- Es recomendable que las pautas de administración sean simples y se acomoden a horarios fáciles de cumplir familiarmente.
- Aspectos como el sabor, olor, consistencia, tolerancia, coste pueden ser determinantes en el cumplimiento.
- Hay que recordar la forma de preparar y conservar el antibiótico prescrito, la necesidad de agitar con fuerza, antes de cada toma, los preparados en forma de suspensión se deben guardar en la nevera y asegurarse del momento que caducan una vez abiertos.
- Debe comentarse si algún alimento o fármaco interfiere en la absorción.
- Se deben cumplir el total de días recomendado por el pediatra.
- No hay que interrumpir el tratamiento aunque desaparezca la fiebre o el niño se encuentre mejor.
- No se deben adquirir antibióticos sin la correspondiente receta médica.
- No se debe guardar el antibiótico sobrante, de algunos de los preparados, para utilizarlo en un futuro.

La dosis se va a calcular mediante peso o superficie corporal. Las diferencias en los volúmenes de distribución y tasas de depuración las condicionan. El intervalo entre las administraciones va a depender de la vida media biológica del fármaco. La metabolización activa hace que desde los últimos meses del primer año y durante toda la primera infancia sea más corta que en edades posteriores.

La duración es difícil de establecer de forma objetiva, a pesar de que en las guías se marcan unos tiempos. Erradicar el microorganismo o

eliminar las manifestaciones, según las distintas infecciones será lo que va marcar los tiempos. Se debe recordar que en un gran número de infecciones la eliminación del agente causal va ser rápida, pero se van a mantener las manifestaciones inflamatorias consecutivas a la infección, lo que conlleva a la persistencia de algunas manifestaciones clínicas. Esta persistencia de la inflamación hace que se puedan prolongar tratamientos, a veces de manera innecesaria. De una forma general se puede decir que se mantendrán unos 3-5 días más después de la abolición de la sintomatología. Como ya comentaba M Radetsky en 1990 “ aun en ausencia de datos específicos, ciertos números tiene el poder de satisfacer y dar confianza... 7,10,14, 21 días parecen ser seguros”^(4,5).

En pediatría se debe contar también con la aceptación, de la que se va a derivar el cumplimiento, fundamental en el tratamiento antibiótico.

Fracasos del tratamiento antibiótico

Las posibles causas son varias. Unas relacionadas con el individuo, como pueden ser la presencia de inmunodeficiencias, la posibilidad de alteraciones anatómicas en las infecciones urinarias o en vías respiratorias bajas la posibilidad de la presencia de un cuerpo extraño. Pero de forma general habrá que considerar el error diagnóstico, el error de presunción etiológica, las resistencias adquiridas del microorganismo, el empleo de un antibiótico inadecuado, las dosis o vías de administración inapropiadas, la inadecuada difusión al lugar de la infección, las interacciones con otros fármacos o el incumplimiento.⁽⁵⁾

Tratamiento de la infección en el periodo neonatal

Los antimicrobianos se emplean ampliamente en el periodo neonatal. La elevada morbilidad y mortalidad de las infecciones de este periodo lo justifican. En esta edad, el limitado desarrollo del sistema inmunitario, en especial en el pretérmino (menos de 37 semanas de edad gestacional) y el recién nacido de bajo peso (< 2500 g), la limitada expresividad clínica, así como las dificultades en la confirmación etiológica favorecen la difusión de la infección.

Es quizás la única época de la infancia en que la etiología bacteriana supera a la vírica como causa de enfermedad , a la vez que no es infrecuente la resistencia antibiótica entre las enterobacterias responsables, en especial en las unidades de cuidados intensivos neonatales de los hospitales de tercer nivel.

La absorción, distribución, metabolismo y excreción varía de modo constante en el periodo neonatal, de forma que las dosis deben considerarse en relación con la madurez, indicada por las edades cronológica, gestacional y ponderal.

Las tres principales características, que marcan la terapéutica antibiótica de esta edad. Son: a) la inmadurez enzimática, que interviene en los mecanismos de desintoxicación hepática, excreción renal y la función eritrocitaria; b) la competitividad existente para el transporte de sustancias motivada por la limitada cantidad de proteínas para el transporte; c) la existencia de un gran espacio intravascular y la incrementada permeabilidad vascular. Si las diferencias relacionadas con la edad y la madurez no son observadas y aplicadas, se pueden derivar efectos tóxicos o ineffectividad de la terapéutica.

En el recién nacido, el compartimento extracelular representa alrededor del 40% del peso corporal, mientras que la masa hídrica total del organismo, el 75 %. Existe una buena correlación entre el compartimento extracelular, la superficie corporal y la masa celular. La vinculación de las dosis a utilizar con la superficie, la masa o el compartimento extracelular mantienen unas relaciones muy parecidas. En cuanto a distribución se debe hacer una mención especial a la permeabilidad incrementada de la barrera hematoencefálica en el recién nacido.

En la absorción gastrointestinal existen diferencias fundamentales en el pH y en la motilidad. Hay diferentes condicionantes. El tránsito gástrico está enlentecido, lo que favorece la modificación de las sustancias ingeridas. Las superficies secretoras, absorbentes y el espesor de la mucosa se hallan más desarrollados que la estructura muscular. Ello condiciona que, si bien una parte del contenido pasa rápido, otro se estaciona y se vacía lentamente. Otro elemento es la hipoclorhidria inicial, si bien menos importante que lo anteriormente mencionado.

La mencionada inmadurez enzimática, ya que la función hepática está subdesarrollada y con ella existe la deficiencia de enzimas. Aunque no puede generalizarse la menor capacidad metabólica del lactante. Se debe recordar que una parte sustancial ($>30\%$) suele ser metabolizada por una vía no renal.

El transporte asociado a las proteínas, que está en equilibrio con la fracción libre, depende de la existencia de las mismas, de su capacidad de unión, de la presencia de puntos de unión y de la existencia de productos competidores que las desplacen. La proteína fundamental es la albúmina, que es la que durante los primeros días facilita la unión a la bilirrubina no conjugada.

La función renal, aunque no está incluida en los pilares antes mencionados tiene también importancia, ya que la depuración renal de medicamentos también se afecta por el desarrollo normal. No adquiere una función como la del adulto, de forma muy variable, hasta edades comprendidas entre los 2 y los 12 meses. En el periodo neonatal la filtración glomerular y secreción tubular suelen ser del 30 al 60% de los valores del adulto. Su variación alarga la vida media. La influencia en la práctica diaria de dosificación neonatal tiene importancia en los aminoglucósidos, ya que elevados niveles suponen riesgo importante de toxicidad. Ello condiciona la necesidad de monitorizar los niveles.

La absorción intramuscular es variable y viene condicionada por el bajo flujo circulatorio, el escaso desarrollo muscular, la relativamente escasa contracción muscular por la ineficaz actividad y el incremento del porcentaje de agua por unidad de masa muscular. Pero no son los únicos elementos. La insuficiencia circulatoria periférica, frecuentemente asociada a los procesos infecciosos que motivan en el neonato la administración de antibióticos, reduce el aporte circulatorio y limita la absorción.

Se tiene mucha menos información acerca de los cambios que el desarrollo impone a la farmacodinamia. Es evidente que ocurren cambios en el número de receptores y su afinidad, desde el periodo neonatal hasta la adolescencia y la edad adulta. De igual manera, hay modificaciones del acoplamiento de receptores-efectores, lo que origina cambios propios del desarrollo, en el efecto clínico de ciertos medicamentos, incluso con el mantenimiento de sus niveles plasmáticos.^(6, 7)

Los tratamientos antibióticos en este período siempre son empíricos y están influenciados por los agentes etiológicos habituales de las unidades, con su endemicidad, las susceptibilidades propias, la penetración de los antibióticos en el sistema nervioso central o la toxicidad. No obstante también de forma empírica los agentes etiológicos van a variar según el momento cronológico de la infección.

La infección prenatal: con ruta de contagio transplacentaria o ascendente, con factores de riesgo como son la infección materna y una ruptura prematura y prolongada de membranas, en la que los agentes más comunes son *Treponema* y *Toxoplasma*.

La infección precoz (< 7 días): con ruta de contagio a través del canal del parto; con factores de riesgo como la ruptura prematura de membranas y/ prolongada, parto en condiciones traumáticas o sépticas, corionamnionitis, infección urogenital, prematuridad en una cuarta parte de casos, anoxia fetal entre otras, fiebre materna en las primeras 24 horas postparto o parto múltiple. Los agentes etiológicos más comunes son *E. coli*, estreptococo grupo B, *Klebsiella*, enterococo, *Listeria monocytogenes* y otras enterobacterias. Su forma clínica de presentación suele ser inespecífica o como distress respiratorio y su porcentaje de mortalidad oscila entre 5 y 15.

La forma tardía: desde los 7 a los 30 días, con procedencia de los microorganismos del tracto del canal del parto, pero también hospitalarios y comunitarios. La forma clínica de presentación suele ser focal. La mortalidad entre 2 y 10 por ciento.

La forma muy tardía: superior a los 30 días, las complicaciones del trabajo de parto suelen ser comunes, la media de peso es < 1000 gramos, la fuente de infección es nosocomial, la forma de presentación focal y el tanto por ciento de mortalidad entre 5 y 60.

La dosificación de los fármacos debe adaptarse al peso de nacimiento y días de vida. Al desconocerse el foco de infección, el tratamiento debe dirigirse hacia la bacteriemia y la meningitis (aproximadamente una cuarta parte de las sepsis cursan con meningitis). Las asociaciones más empleadas en las infecciones precoces son ampicilina- gentamicina o ampicilina-cefotaxima. La exclusión de afectación meníngea favorece la

utilización de la primera de las combinaciones. La segunda se reservará para los casos con afectación meníngea debida a la excelente penetración de las cefalosporinas en tejido nervioso. Aunque existen defensores del empleo de la asociación ampicilina-cefotaxima como tratamiento inicial generalizado, no se ha demostrado una superioridad en la eficacia frente a la otra combinación. La cefalosporina de tercera generación no es activa frente enterococo o *Listeria*, además el uso generalizado de las cefalosporinas favorece el desarrollo de multiresistencias. La combinación ampicilina-gentamicina es activa frente estreptococo del grupo B, enterococo, *Listeria*, *E. coli* y otros enteropatógenos. En las áreas con elevado porcentaje (10% o superior) de infecciones por microorganismos productores de betalactamasas de amplio espectro (BLEES) se recomienda asociación meropenem o cefepime -gentamicina. Ante la sospecha de *Pseudomonas*, si bien es importante el conocimiento de la sensibilidad de las aisladas en la unidad neonato, el tratamiento empírico será ceftazidima asociada a tobramicina.

El recién nacido a término reingresado después de las 8 semanas de vida sin un aparente foco de infección la asociación ampicilina-cefotaxima o vancomicina-cefotaxima pueden ser útiles.

Ante sospecha de posibles focos como causa de la infección los tratamientos variaran. En la meningitis asociación ampicilina-cefotaxima. En las infecciones cutáneas asociación cloxacilina-gentamicina o vancomicina-gentamicina por la posibilidad asociación estafilococo, con posibilidad de resistencia a meticilina (SARM) y bacterias gramnegativas. En la onfalitis ante la posibilidad de anaerobios, la asociación será cefotaxima o gentamicina-clindamicina con vancomicina en sospecha de SARM. En la sospecha de sepsis de posible origen gastrointestinal la posible existencia de anaerobios debe orientar el tratamiento con la asociación clindamicina o metronidazol con aminoglicósido o piperacilina/tazobactam y gentamicina.⁽⁸⁾

Las infecciones urinarias en este período suelen acompañar a las bacteriemias y la posibilidad etiológica es la citada anteriormente. A partir del mes de vida las enterobacterias van a ser los agentes etiológicas más habituales, pero aun no se puede obviar la posibilidad de que enterococo o estreptococo del grupo B sean los responsables, por lo que el tratamiento empírico hasta conocer el agente etiológico será con ampicilina-gentamicina.

En el primer mes de vida si se precisa hacer profilaxis de la infección urinaria por malformación o reflujo, el antibiótico a emplear será amoxicilina o cefadroxilo. El motivo evitar la posible toxicidad en estas edades, de los fármacos habitualmente empleados en niños con edad superior como el cotrimoxazol (interfiere en la síntesis del ácido fólico).

En las formas muy tardías de sepsis durante la estancia en nurseria los agentes comensales y SARM deben ser considerados como posibles agentes etiológicos y la asociación recomendada sería vancomicina-gentamicina o amikacina. En caso de meningitis nosocomial vancomicina y ceftazidina, podría ser una asociación pertinente.

En la toxoplasmosis congénita la asociación sulfadiazina 12 meses – pirimetamina 2-6 meses y en la sífilis penicilina durante 10 días son los fármacos indicados.

Sobre el uso de determinados antibióticos en este periodo de la vida se debe comentar dos aspectos. Uno referido a la ceftriaxona. No se debe utilizar en los pacientes que reciban preparados administrados por vía intravenosa y que contengan calcio, sea para nutrición parenteral o por otros motivos, por la posibilidad de precipitaciones en pulmones y riñón. No existen datos sobre el empleo de ceftriaxona combinada con calcio oral o el empleo de ceftriaxona intramuscular y preparados de calcio oral. En los casos de hiperbilirrubinemia es preferible el empleo de cefotaxima a ceftriaxona. El segundo es sobre la gentamicina o los aminoglucósidos en general. Se tratan de fármacos nefrotóxicos, que pueden causar fracaso renal agudo y posterior lesión asociado al efecto acumulativo . El empleo asociado en las bacteriemias y sepsis no siempre supone un beneficio. Se debe ser reflexivo para ver la importancia de retirarlo cuando se conozca el agente y su sensibilidad y permita usar monoterapia con otro antibiótico.

Otro de los grandes problemas es la presencia, en las unidades neonatales, de los microorganismos productores de betalactamasas extensas o carbapenemasas. La prevención de la infección nosocomial es imprescindible y conocer muy bien las sensibilidades de los microorganismos habituales de la unidades para iniciar los tratamientos empíricos.^(2,9) (Tabla 4)

Tabla 4. Resistencia de los antibióticos

- El uso masivo e indiscriminado de antibióticos en medicina, veterinaria y fitopatología ha acelerado la aparición de resistencias.
- La eclosión de las cepas resistentes es debida a las mutaciones o recombinaciones genéticas espontáneas. Los antibióticos en general no inducen a la resistencia, sino que seleccionan las cepas resistentes eliminando las sensibles.
- La reducción del empleo de los antibióticos, la optimización de la farmacodinamia y farmacocinética, la reducción de espectro, la no prolongación innecesaria de los tratamientos y la elaboración de pautas basadas en la ecología de cada institución o de ámbitos territoriales de referencia ayudan a disminuir su aparición.
- Es importante e imprescindible la utilización de antibióticos de espectro reducido frente a etiologías conocidas.

Recomendaciones en el tratamiento antibiótico del niño obeso

La utilización habitual de la dosificación por kg de peso o bien por la de la superficie corporal puede, en estos niños, provocar una exposición a concentraciones plasmáticas elevadas si el antibiótico no se distribuye libremente en el tejido graso. Las moléculas hidrofílicas serán las perjudicadas. Se deberán ajustar las dosis mediante fórmulas con ajuste de peso de 30 a 50 por ciento de la diferencia entre peso corporal total y el peso esperado (percentil 50 por edad por altura actual en m²) según los distintos grupos antibióticos.⁽⁸⁾

Bibliografía

1. Álvez F., 2010. “Uso racional de antibióticos en las infecciones más comunes de los niños”. *An Pediatr Contin.* 8(5):221-230.
2. Moraga Llop F.A., Cabañas Poy M.J., 2014. *Guía de antiinfecciosos en pediatría 8^a Ed.* Ergon, Majadahonda.
3. Pong A.L., Bradley J.S., 2005. “Guidelines for the selection antibacterial therapy in children”. *Pediatric Clin North Am.* 52(3): 869-894.
4. Riordan A., 2016. “5, 7, 10 or 14 days: appropriate duration of treatment for bacteraemia or an example of ‘antimicrobial bingo’?” *Arch Dis Child.* 101(2):117-118.
5. Rodrigo C., 2010. “Uso de los antimicrobianos en la población pediátrica”. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 28(5):310-320.
6. Chavez-Bueno S., Stull T.L., 2009. “Antibacterial agents in pediatrics”. *Infect Dis Clin North Am.* 23(4): 865-880.
7. Montalván González G.L., 2011. *Rev Cubana Pediatr.* 83(1):74-86.
8. Bradley J.S., Nelson J.D., 2016. *Nelson’s Pediatric Antimicrobial therapy.* American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village.
9. Prats G., Larrosa N., 2007. “Situació actual de la resistència bacteriana als antibiòtics en pediatria”. *Pediatr Catalana.* 67(5): 225-234.

5. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SEGÚN SÍNDROMES CLÍNICOS EN LA INFANCIA A PARTIR DE 3 MESES

A. Martínez-Roig, asessor en infectología. Servei de Pediatría. Hospital del Mar y Fundació Hospital de Nens. Barcelona.

En la práctica clínica habitual y fundamentalmente en la atención primaria es imposible tener identificado el microorganismo y conocer su sensibilidad en el momento de la visita del paciente. Ello motiva que la antibioterapia se fundamente en el empirismo según los distintos síndromes clínicos.

Infecciones de las vías respiratorias altas

Faringoamigdalitis. Los agentes etiológicos más habituales son los virus, pero entre las bacterias , la principal es el estreptococo β -hemolítico del grupo A, responsable del 30-40% entre las edades de 3-13 años y entre el 5-15 % en menores de 3 años. La orientación diagnóstica clínica por sí sola no distingue entre las infecciones víricas y las bacterianas. El objetivar el agente etiológico se debe realizar mediante la selección clínica de pacientes, no de forma general . Pueden estar colonizados de forma asintomática alrededor de un 20 por ciento de niños, lo que puede conducir a falsos positivos en los estudios y consecuentemente utilización desmesurada de antibiótico.

El tratamiento de la amigdalitis estreptocócica incluye penicilina V, amoxicilina o penicilina G benzatina cuando no puede utilizarse la vía oral, mientras que en los casos de alergia a penicilina debe valorarse la administración de azitromicina o josamicina.⁽¹⁾

Una etiología diferenciada del adolescente es *Arcanobacterium haemolyticum*, que se presenta con faringitis, fiebre, tos seca y exantema escarlatiniforme en más de la mitad de los casos, que se suele acompañar de prurito. Su tratamiento azitromicina 10 mg/kg/d 1er día seguido de 5 mg/kg/d hasta completar 5 días. (Tablas 1 y 2)

Tabla 1. Tratamiento de la faringoamigdalitis estreptococcica

Antibiótico	Dosis	Duración
Penicilina V	< 12 años o < 27 Kg 250 mg cada 12 horas	10 días
	> 12 años o > 27 Kg 500 mg cada 12 horas cada 12h	
Amoxicilina	50 mg/kg/d cada 12-24 horas	10 días
Penicilina	< 12 años o < 27 Kg 600.000 UI	1 día
Benzatina	> 12 años o > 27 Kg 1.200.000 UI	

Tabla 2. Tratamiento de la faringoamigdalitis estreptococcica en los casos de alergia a la penicilina

Tipo de reacción inmediata		
Antibiótico	Dosis	Duración
Azitromicina	20 mg/kg/d cada 24 h	3 días
Josamicina	30 mg/kg/d cada 8-12 h	10 días
Tipo de reacción retardada		
Cefadroxilo	30 mg/kg/d cada 12 h	10 días

Otitis media aguda. Los agentes etiológicos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae* (30-35 %) y *Haemophilus influenzae* (20-25 %), habitualmente son no tipables, de los que un 30 a 50 % pueden ser productores de β lactamasas, *Moraxella catharralis* (1-10 %), *Streptococcus pyogenes* (3-5 %), virus (20-30 %) y un 16-25 % de casos no se consigue aislar ninguno. Existe la posibilidad de curación espontánea, que varía según el agente etiológico. En *Haemophilus influenzae* puede llegar a ser del 48 %, en *Moraxella catharralis* del 75 % y en neumococo del 19 %.

El problema de la otitis media aguda es la certeza o no del diagnóstico

cuando no es supurada. Siempre se va a basar en la clínica y la otoscopia, lo cual no siempre es fácil. Clínicamente se va a considerar una otitis confirmada cuando existe otorrea o otalgia en las 48 horas previas, asociada la última a abombamiento timpánico. Se considera como probable, de manera muy restringida, ante la presencia de otalgia con evidencia de exudado y fuerte enrojecimiento timpánico, fiebre o infección reciente de vía respiratoria alta. Los casos en los que sin poder visualizar el tímpano, la presencia de otalgia explícita en niño mayor o llanto nocturno injustificable en lactante con infección de las vías respiratorias o fiebre se puede catalogar como probable.

La indicación de antibioterapia en edad menor o igual a 6 meses será tanto para otitis confirmada como probable entre 6 y 24 meses se realizará en otitis confirmada y en los casos con otalgia intensa y/o fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$. En las otitis probables si no existen síntomas graves se mantendrá en observación y posterior control a las 48 horas. En mayores de 2 años en las otitis confirmadas sin síntomas graves se mantendrá observación y control a las 48 horas y en los casos con otalgia intensa y/o fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ se realizará el tratamiento y ante las otitis probables siempre observación y control posterior a las 48 horas. Amoxicilina, amoxicilina/clavulánico constituyen el tratamiento de elección mientras que azitromicina y, en menor grado, levofloxacino son las alternativas en alergia a penicilina. (Tablas 3 y 4)

Tabla 3. Tratamiento de la otitis media

Antibiótico	Dosis	Duración
Amoxicilina *	80-90 mg/kg/d en 2-3 administraciones	10 días
**Amoxicilina/ Ac. Clavulánico 100/12,5 mg	80-90 mg/kg/d de amoxicilina en 2-3 administraciones	10 días

* En los casos en que no la hayan recibido en los 30 días anteriores.

** En los niños con conjuntivitis concomitante, casos de fracaso terapéutico a las 48-72 horas con amoxicilina , presencia de alteración auditiva, inmunodeprimidos, en menores de 6 meses o en aquellos que han recibido tratamiento con amoxicilina en los 30 días antes.

Tabla 4. Tratamiento de la otitis media en los casos de alergia a penicilina

Reacción inmediata	Dosis	Duración
Antibiótico		
Azitromicina *	10 mg/kg/d 1er día cada 24h 5 mg/kg/d a partir del 2º día cada 24 h	5 días
Levofloxacino	10 mg/kg cada 12 horas de 6 meses a 5 años 10 mg/kg cada 24 horas en > 5 años	10 días
Reacción retardada	Dosis	Duración
Cefpodoxima	10 mg/kg/d cada 12 h	10 días

* Riesgo de resistencia a neumococo 20-25% en nuestro entorno.

En las zonas donde se ha implementado de forma sistemática la vacunación antineumocócica con la vacuna 13valente, se ha detectado una disminución de incidencia de neumococo, especialmente los serotipos vacunales, incluso los penicilin resistentes, y el ascenso de *H. influenzae*, con una frecuencia de productores de β-lactamasa que podría alcanzar entre el 70-80 por ciento. Estos datos podrían conllevar un giro espectacular en el tratamiento recomendado si fueran unos datos generales.^(2,3,4)

Otomastoiditis. Los agentes etiológicos son los mismos que en la otitis. Se debe distinguir entre la forma simple, en la que existe únicamente inflamación de la mucosa, o las formas con pretositis y/o osteítes en las que hay afectación del periostio e incluso de la trabécula ósea. Existirá una forma clínica secundaria a una otitis tratada sin resultado eficiente y otra la que aparece casi de forma concomitante a las manifestaciones clínicas de otitis que pueden condicionar el tratamiento antibiótico que suele ser amoxicilina, penicilina G sódica, amoxicilina/clavulánico ocefotaxima. (Tabla 5)

Tabla 5. Tratamiento de las otomastoiditis

Antibiótico	Dosis	Duración
Amoxicilina *	80-90 mg/kg/d cada 8 horas	14 días
Penicilina G sódica *	250.000 UI/kg 4-6 administraciones día	14 días
**Amoxicilina/ Ac. Clavulánico 100/12,5 mg	80-90 mg/kg/d de amoxicilina cada 8 horas	21 días
*** Cefotaxima	150-200 mg/kg/d cada 8 horas	21 días ***

* En las formas de inicio concomitante con la otitis.

** En las formas aparecidas tras tratamiento de la otitis.

*** Se puede hacer un tratamiento secuencial con amoxicilina/ac.clavulánico a criterio del clínico y en según evolución.

Puede ser necesaria la cirugía en los casos de abscesos, osteítis, evoluciones tórpidas a pesar del tratamiento antibiótico y en las posibles complicaciones intracraneales.⁽²⁻⁴⁾

Rinosinusitis. Enfermedad de diagnóstico clínico, en la que se debe establecer claramente la diferencia entre la rinosinusitis aguda y la sinusitis bacteriana. La primera, la responsable del 90-98 de los casos, es una infección viral que se resuelve espontáneamente en el curso de 7 máximo 10 días. La sinusitis bacteriana es la que presenta secreción nasal mucopurulenta anterior y/o posterior, halitosis o tos o ambas manifestaciones, que se prolongan más de 10 días o la que aparece tras una mejoría inicial de la forma aguda con un empeoramiento clínico o bien fiebre superior a 39°C , rinorrrea purulenta de más de 3 días. Suele ser febril. Se debe recordar que las etmoiditis pueden provocar la aparición de celulitis orbitaria o periorbitaria.

Los agentes etiológicos son los mismos que en las otitis. El tratamiento antibiótico se dirigirá de forma exclusiva a los pacientes con clínica febril, tos persistente que altera el sueño, cefalea o dolor en la cara, afectación sistémica, manifestaciones de celulitis periorbitaria. Es equiparable

al de las otitis (Tabla 5). No existe unanimidad en la duración del mismo. Oscila entre 7 y 21 días según formas agudas o solapadas o subagudas.⁽²⁻⁴⁾

Infección de las vías respiratorias bajas

Neumonía adquirida en la comunidad. Los agentes etiológicos variarán con la edad. Durante los primeros 3-4 meses domina la etiología vírica , a partir de esta edad hasta los 5 años el neumococo y a partir de ésta suele aparecer el *Mycoplasma pneumoniae*.

La orientación empírica de la etiología se realizará por a) la clínica; b) la epidemiología; c) la experiencia. La suma y valoración de todos los datos configurará el presunto diagnóstico etiológico. Los datos recogidos mediante las pruebas complementarias, como reactantes de fase aguda y las anomalías de la fórmula leucocitaria, no serán decisorias y se deben considerar como bastante inespecíficas. Aunque una leucocitosis con desviación a la izquierda y una proteína C reactiva o VSG elevadas se deben considerar sugestivas de infección bacteriana, no son datos patognomónicos. Nunca se debe establecer una posible sospecha etiológica mediante el uso exclusivo de los marcadores de reacción de fase aguda inflamatoria . Siempre se han de conjugar los datos clínicos con los del laboratorio, con más peso de los datos clínicos. El tratamiento (Tablas 6 y 7) será empírico y orientado clínicamente. Ante la sospecha de neumonía neumocócica se deben recordar los valores de sensibilidad relacionados con las concentraciones inhibitorias mínimas (CMI) de penicilina en las muestras no meníngreas, de $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ (sensibles), $4 \mu\text{g/ml}$ (sensibilidad intermedia) y $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ (resistentes). Valores $\geq 4 \mu\text{g/ml}$, que en la actualidad suelen ser escasos, harán considerar tratamientos alternativos a la penicilina.

Tabla 6. Tratamiento de las neumonías

Antibiótico	Dosis	Duración
< 3 meses Ampicilina + Gentamicina	150 mg/kg/d, cada 6 h. 3-7 mg/kg/d, cada 24 h.	7-10 días
> 3 meses a 5 años Amoxicilina *	80-90 mg/kg/d, cada 8 h.	5- 7 días
> 3 meses a 5 años Amoxicilina/ Ac. Clavulànico ** 100/12,5 mg	80-90 mg/kg/d, cada 8 h.	7-10 días
> 3 meses a 5 años Penicilina G Sódica ***	250.000 UI/kg/d, cada 4 h.	7-10 días
> 3 meses a 5 años Cefotaxima ****	200-300 mg/kg/d, cada 8 h.	14 días
> 5 años con sospecha de <i>Mycoplasma</i> Azitromicina	10 mg/kg/d, 1er día, cada 24 h. 5 mg/kg/d, del 2º al 5º día, cada 24 h.	3-5 días

* Sospecha etiología neumocócica y sin necesidad hospitalización.

** En no vacunados de *H.influenzae* tipo b, con o sin necesidad de hospitalización.

*** En sospecha de etiología neumocócica y necesidad de hospitalización en los que posteriormente se puede realizar tratamiento secuencial con amoxicilina .

**** En casos graves que necesiten UCI o con factores de riesgo de neumococo con resistencia a penicilina.

Tabla 7. Tratamiento de las neumonías en los casos de alergia a la penicilina

Reacción inmediata	Dosis	Duración
Levofloxacino *	10 mg/kg/d, cada 24 h.	14 días
Vancomicina	60 mg/kg/d, cada 6 h.	7-10 días
Vancomicina + Azitromicina	** 60mg/kg/d, cada 6 h. 10 mg/kg/d, 1er día, cada 24 h. 5 mg/kg/d, del 2º al 5º día, cada 24 h.	14 días
Reacción retardada	Dosis	Duración
Cefuroxima	150 mg/kg/d, IV, cada 8 h. 30 mg/kg/d, oral, cada 12 h.	7-10 días
Ceftibuteno	9 mg/kg/d, cada 12-24 h.	7-10 días

* Formas graves y se puede emplear igualmente en las graves de reacción retardada.

** Riesgo de resistencia a neumococo 20-25% en nuestro entorno.

Siempre es imprescindible un control clínico y a lo mejor radiológico a las 48 horas de inicio del tratamiento para valorar la posibilidad de complicaciones tipo neumonía necrotizante o empiema. En caso de presentarse deberá adecuarse el tratamiento con la adición de clindamicina en el primer caso, para frenar la síntesis de las proteínas de la toxina y la práctica de drenaje en el empiema.^(5,6)

El tratamiento secuencial parenteral - oral, se introducirá cuando el paciente esté afebril > 24 horas, buen estado general, correcto estado de hidratación, saturaciones de oxígeno $\geq 92\%$, buena tolerancia oral y competencia familiar.

En escolares ante una neumonía de difícil clasificación se empleará la asociación amoxicilina+azitromicina y en la situación grave no bien catalogada la asociación penicilina+azitromicina o cefotaxima+azitromicina.

En los casos de sospecha de infección por estreptococo beta hemolítico

del grupo A, como podría ser en complicaciones de la varicela, el tratamiento será la asociación de penicilina y clindamicina

Tratamiento de la tos ferina. Las pautas recomendadas actualmente para el tratamiento de la tos ferina incluyen azitromicina y eritromicina en niños menores de 1 mes y, posteriormente, azitromicina, claritromicina y cotrimoxazol.^(2,7) (Tabla 8)

Tabla 8. Tratamiento de la tos ferina

Edad	Antibiótico	Dosis	Duración
< 1 mes	Elección: Azitromicina	10 mg/kg/d cada 24 h	5 días
	Alternativo: Eritromicina	40-50 mg/kg/d cada 8 h	14 días
1-5 meses	Elección: Azitromicina	10 mg/kg/d cada 24 h	5 días
	Alternativo: Clarithromicina	15 mg/kg/d cada 12 h	7 días
	Cotrimoxazol	40 mg/kg/d Sulfametoxazol cada 12 h	14 días
> 6 meses	Elección: Azitromicina	10 mg/kg/d cada 24 h	5 días
	Alternativo: Clarithromicina	15 mg/kg/d cada 12 h	7 días
	Cotrimoxazol	40 mg/kg/d Sulfametoxazol cada 12 h	14 días
Adolescentes y adultos	Elección: Azitromicina	500 mg 1er día 250 mg 2º-5º dia cada 24 h	5 días
	Alternativo: Clarithromicina	500 mg/cada 12 h	7 días
	Cotrimoxazol	750 mg Sulfametoxazol cada 12 h	14 días

Infecciones de las vías urinarias

Desde el punto de vista pediátrico se considerará como pielonefritis aguda la que se acompaña de fiebre > 38,5°C asociada a reactantes de fase aguda elevados, dolor lumbar en niños mayores, y afectación estado general. Comporta un riesgo potencial de lesión renal y posterior aparición de cicatrices corticales en especial los primeros meses. Se considerará como cistitis la que acostumbra a ser afebril, con presencia de síntomas miccionales, ausencia de dolor lumbar y que no comporta riesgo de lesión renal.

La posibilidad de un daño renal consecutivo y permanente es el que hace importante un diagnóstico seguro, un tratamiento eficaz y la necesidad de exploraciones que permitan detectar las posibles anomalías con el fin de evitar secuelas a largo plazo.

El diagnóstico sólo se puede determinar con un urinocultivo recogido, procesado e interpretado de forma irreprochable. En niños incontinentes la muestra se debe recoger mediante punción suprapúbica o cateterismo vesical. La recogida mediante bolsa estéril adherida a la región perineal sólo es valorable cuando el resultado es negativo. Un valor de 10^2 para recogida mediante punción suprapública o 10^4 para cateterismo vesical son los de referencia para considerar como bacteriuria significativa.

Los agentes etiológicos más habituales son *Escherichia coli*, responsable del 90 % de las infecciones adquiridas en la comunidad, sin olvidar otras enterobacterias como *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* o entero-coco.

Tratamiento. Inicialmente siempre se realizará de forma empírica (Tabla 3). Actualmente existe la tendencia a realizar inicialmente tratamiento por vía oral de las infecciones adquiridas en la comunidad, pero existen excepciones , que serían: a) < 3 meses; b) afectación moderada o grave del estado general ; c) deshidratación; d) insuficiencia renal; e) nefrouropatías conocidas; f) inmunodeficiencias ; g) sepsis; h) sospecha de infección urinaria complicada con obstrucción de la vía urinaria o de complicación local en el riñón tipo nefronia o absceso; i) mala tolerancia oral; j) tratamiento antibiótico las 48 horas previas al diagnóstico; k) incompetencia familiar.

Tabla 9. Tratamiento de las infecciones urinarias

Antibiótico	Dosis	Duración
< 3 meses Ampicil·lina + Gentamicina *	100 mg/kg/d, cada 6 h + 4-6 mg/kg/d, cada 24 h.	10-14 días *
Ampicil·lina + Cefotaxima	100mg/kg/d, cada 6 h + 150mg/kg/d, cada 8 h.	
> 3 meses vía parenteral Gentamicina * Cefotaxima Cefuroxima Ceftriaxona Amoxicilina/Acido Clavulánico 100/12,5 MG	5-6 mg/kg/d, cada 24 h. 150 mg/kg/d, cada 8 h. 150 mg/kg/d, cada 8 h. 50-75 mg/kg/d, cada 24 h. 100 mg/kg/d, cada 8 h.	10-14 días *
> 3 meses vía oral Cefixima Cefuroxima axetil Amoxicilina/Acido clavulánico 100/12,5mg	8-10 mg/kg/d, cada 12-24 h. 30 mg/kg/d, cada 12 h. 45 mg/kg/d, cada 8 h.	10-14 días * En caso de cistitis, 3- 5 días.

* Posibilidad de hacer tratamiento secuencial a partir del momento, generalmente a partir de los 7 días, en que exista una buena respuesta clínica, se conozca la sensibilidad y se compruebe que no existe obstrucción al flujo urinario.

En los últimos años ha habido un incremento de *E. coli* comunitarios productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs), ello comporta la posibilidad de utilizar fosfomicina oral (sal cálcica) 150 mg/kg/d cada 6 horas para el momento en que se conozca la sensibilidad, no como primera elección empírica.

Quimioprofilaxis. En la actualidad se considera que lo más importante es la detección precoz de la infección y el inicio de tratamiento. Se debe instruir a la familia a que se deben realizar estudios de orina ante episodios febriles sin foco, síndrome miccional o signos de sospecha. A pesar de todo, está indicada en reflujos de grado IV-V, recién nacido con uropatía obstructiva, previamente a la realización de una cistografía miccional retrógrada y tras valoración individual en casos de infecciones recidivantes aunque no existan anomalías morfológicas o reflujo. Amoxicilina y cefadroxilo constituyen los antibióticos de elección en niños menores de 2 meses, mientras que cotrimoxazol se utiliza en niños mayores de esta edad. (Tabla 10)

Tabla 10. Quimioprofilaxis de las infecciones urinarias

Antibiótico	Dosis	Duración
< 2 meses		
Amoxicilina	15 mg/ kg/d cada 24 h	2 meses
Cefadroxilo	6 mg/ kg/ d cada 24 h	
> 2 meses		
Trimetoprim	1mg/kg/d cada 24 h	Según casos
Cotrimoxazol	10 mg/kg/d sulfametoxazol cada 24h	
Previa a cistografía		
Cotrimoxazol	50 mg/kg/d de sulfametoxazol	1 dosis noche anterior, 1 dosis por la mañana del día
Amoxicilina/ Ac. Clavulanico	45 mg/kg/d	60 minutos antes de la prueba

Infecciones bacterianas cutáneas

Pueden ser primarias, secundarias o mediadas por toxinas. Las primarias se producen cuando los microorganismos, generalmente *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus*, invaden la piel previamente sana. Las secundarias son las que se originan sobre una dermatosis preexistente. El tercer tipo es el de las enfermedades estafilocócicas y estreptocócicas mediadas por toxinas.

Tratamiento. Puede ser sistémico o tópico. **El tratamiento sistémico** viene marcado por el grado de extensión de las lesiones , su profundidad, ubicación y estado inmunitario del paciente.

El tratamiento empírico debe tener en cuenta los agentes etiológicos más frecuentes (Tabla 11). En las formas generalizadas y profundas el tratamiento debe ser precoz para evitar diseminaciones sistémicas. La duración será entre 1 y 2 semanas en función de las formas clínicas. En los forúnculos, celulitis o abscesos puede ser insuficiente el tratamiento antibiótico o incluso según el momento evolutivo de estas lesiones la primera indicación terapéutica puede ser el drenaje quirúrgico.

Tabla 11. Tratamiento de las infecciones bacterianas cutáneas

Microorganismo	Antibiótico	Dosis
<i>S. Aureus</i> sensible a meticilina	Cloxacilina	50-100 mg/kg/d, VO, cada 6 h. 100-300 mg/kg/d, VI, cada 4-6 h.
	Cefazolina	50-100 mg/kg/d, cada 6-8 h.
	Cefadroxilo	30 mg/kg/d, cada 12 h.
	Amoxicilina/ Ac. Clavulánico	40 mg/kg/d, VO. 100 mg/kg/d, VI, cada 8 h.
	Clindamicina	10-30 mg/kg/d, VO. 25-40 mg/kg/d, VI, cada 6-8 h.

Microorganismo	Antibiótico	Dosis
<i>S. Aureus</i> resistente a meticilina	Cotrimoxazol	40 mg/kg/d de sulfametoxzazol, cada 12 h.
	Clindamicina	10-30 mg/kg/d, VO. 25-40 mg/kg/d, VI, cada 6-8 h.
	Linezolid	30 mg/kg/d < 11 años, cada 8 h. 1.200 mg/d > 11 años, cada 12 h.
	Vancomicina	40 mg/kg/d, cada 6 h.
<i>S. Pyogenes</i>	Amoxicilina	40-50 mg/kg/d, cada 8 h.
	Penicilína	250.000UI/kg/d, cada 4 h.

El tratamiento tópico, junto al efecto curativo de las lesiones reduce el contagio. La aplicación exclusiva de esta modalidad terapéutica se indica en casos localizados y superficiales y se realiza asociado a tratamiento sistémico en los casos con factores locales predisponentes. Es importante que antes de la aplicación del antibiótico tópico se realice limpieza y descostrado de las lesiones.

Los antibióticos de elección son mupirocina, retapamulina y ácido fusídico. Las resistencias aparecidas a la mupirocina se obvian con la retapamulina.

En las foliculitis, en lesiones en zonas pilosas y en la limpieza de las lesiones costrosas se pueden emplear antisépticos cutáneos como permanganato potásico al 1/10000 en solución acuosa, clorhexidina o povidona yodada.⁽⁸⁾

Infecciones osteoarticulares

Osteomielitis

Staphylococcus aureus es el agente más aislado (25-60 % de los casos identificados). Otros son *Streptococcus pyogenes* en (un 10 % de casos), *Streptococcus pneumoniae* (un 1-4 %), *Salmonella* (en casos de anemia drepanocítica), *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) en no vacunados y *Kingella kingae* (en menores de cinco años). Un microorganismo emergente en el ámbito comunitario, desde principios del último milenio es *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), con incidencia muy variada en los distintos países, de momento con poca incidencia en el estado español.

Por edades, en < 3 meses, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus galactiae*, enterobacterias, *Candida*. En < 5 años, *Staphylococcus aureus*, *Kingella kingae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b. En > 5 años, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*. En adolescentes, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Tratamiento. Se fundamenta en las etiologías más frecuentes, su sensibilidad empírica, las características estructurales según la edad, las características farmacocinéticas, las concentraciones en el foco y su duración. Importa poco la vía de administración, lo que se debe tener en cuenta frente a la población bacteriana es que las moléculas escogidas alcancen los objetivos farmacocinéticos y farmacodinámicos predictivos de eficacia. (Tabla 12)

Tabla 12. Tratamiento empírico infecciones osteoarticulares

Edad	Antibiótico	Dosis
< 2 meses	Cloxacilina + Cefotaxima	< 7 días 50-75 mg/d cada 12 h > 7 días 100-150 mg/kg/d cada 6-8 h > 28 días 100-300 mg/kg/d cada 6-8 h < 7 días 100 mg/kg/d cada 12 h 7-21 días 150 mg/kg/d cada 8 h 21-28 días 150 mg/kg/d cada 6 h > 28 días 100-300 mg/kg/d cada 6 h
< 2 meses Sospecha <i>S. Aureus</i> resistente a la meticilina	Vancomicina o Clindamicina o Linezolid	40 mg/kg/d cada 6-12 h 25-40 mg/kg/d cada 8 h 30 mg/kg/d cada 8 h
3 meses a 5 años	Cloxacilina o Cefazolina + Cefotaxima	50-100 mg/kg/d 50-100 mg/kg/d cada 6-8 h 50-200 mg/kg/d cada 6 h
> 5 años	Cloxacilina o Cefazolina	50-100 mg/kg/d 50-100 mg/kg/d cada 6-8 h
> 5 años Sospecha <i>S. Aureus</i> resistente a la meticilina	Vancomicina o Clindamicina o Linezolid	40 mg/kg/d cada 6-12 h 25-40 mg/kg/d cada 8 h 30 mg/kg/d cada 8 h

Si bien no existe un consenso sobre la duración del tratamiento y momento de pasar al secuencial oral, existen unas normas generales con inicio el de forma intravenosa para proseguir por vía oral. La vía parenteral, en general, suele emplearse entre 5-7 días. En los casos de localización única, en menores de 3 meses la duración suele ser de 6 semanas y el paso secuencial a partir de los 14-21 días; en mayores de 3 meses paso secuencial a las 48 horas si está afebril (entre 1- 3 días), existe ausencia de dolor al menos 24 horas y proteína C reactiva (PCR) con un valor $< 2 \text{ mg/l}$ o una disminución $\geq 2/3$ partes valor inicial con duración total de 4 a 6 semanas. En los casos de inmunodeprimidos, multiplicidad de lesiones, presencia de leucocidina Panton Valentine o etiología por microorganismo poco habitual, en menores de 3 meses la duración, según respuesta, de 6 o más semanas y el paso secuencial a partir de los 21 días; en mayores de 3 meses duración según respuesta de 6 o más semanas y paso secuencial tras estado afebril (entre 1-3 días) y ausencia de dolor al menos 24 horas, con PCR con valor $< 2 \text{ mg/l}$ o disminución $\geq 2/3$ partes valor inicial a las 14-21 días. Tratamientos de menos de 3 semanas se asocian frecuentemente a fracasos o recaídas.

Excepciones del tratamiento secuencial pueden ser las evoluciones desfavorables, los pacientes afectados de drepanocitosis, con zonas óseas con pobre perfusión y los inmunodeprimidos.

El tratamiento se inicia siempre de forma empírica (Tabla 12). Cuando no se llegue a conocer el agente etiológico la respuesta clínica marcará o no la continuidad. En cualquier edad cuando la evolución clínica no es favorable, pueden ser necesarias nuevas pruebas de imagen, estudio histopatológico, nuevos cultivos o valoración de presencia de leucocidina Panton-Valentine.

Independientemente del tratamiento antibiótico, en la fase inicial, se debe considerar la posibilidad de drenaje cuando exista la formación de absceso, se acompañe de afectación articular o se considera que la evolución clínica no es favorable.

Las dosis por vía parenteral y oral siempre serán elevadas. La vía oral, no sólo debe contemplar estas dosis altas sino también la adherencia y competencia familiar, así como la buena tolerancia por parte del niño.

En tratamientos empíricos en menores de 5 años, vacunados frente Hib, con cultivo negativo, se podría emplear cotrimoxazol, ya que no solo es activo frente a estafilococo sensible y / o resistente a meticilina, sino que también es activo frente a *Kingella kingae*, aunque en estos casos se debe contar con la irregularidad de su sensibilidad frente al estreptococo. Otra opción en las circunstancias comentadas podría ser cefuroxima 50-100 mg/kg/d.

El tratamiento secuencial oral empírico se realizaría en menores de 2 meses con amoxicilina-ac clavulánico 50 mg/kg/d en tres dosis; entre 3 meses y 5 años con cefadroxilo 60mg/kg/d o amoxicilina-ac clavulánico 50 mg/kg/d (éste en niños no vacunados de Hib); en mayores de 5 años cefadroxilo, clindamicina 40 mg/kg/d o cotrimoxazol (50 mg/kg/d referido a sulfametoxazol).

No se puede obviar comentar la posibilidad de empleo empírico de clindamicina desde el principio en niños mayores de 3 meses, vacunados de Hib y con sospecha de estafilococo. Es un antibiótico que alcanza muy buenos niveles de concentración en hueso y es útil para estafilococo sensible o no a meticilina.

En casos de antecedentes de punción en la planta del pie, por la posibilidad etiológica de *Pseudomonas aueruginosa*, se realizará la terapéutica combinada de ceftazidima 150 mg/kg/d cada 8 h y cloxacilina.⁽⁹⁾

Artritis sépticas

Puede decirse que los agentes etiológicos son prácticamente los mismos que en las infecciones óseas y los antibióticos a emplear serán los mismos (Tabla 12). La logística y duración del tratamiento sería de tratamiento intravenoso durante 2-4 días, valoración clínica y de PCR. Si disminuye la PCR se puede pasar a vía oral y si a los 10 días la PCR es < 20 mg/l sin manifestaciones clínicas se suprime el tratamiento. Si a los 10 días el valor de PCR es > 20 mg/l y sigue manifestaciones clínicas se continuaría tratamiento hasta conseguir que los valores de la PCR fueran < 20 mg/l y no existieran manifestaciones clínicas. En los casos con presencia de osteomielitis concomitante la duración será de 20 días.⁽⁹⁾

Meningitis bacteriana

Etiología. En el estado español y en inmunocompetentes, sin factores predisponentes va a variar según las edades. En menores de 1 mes los más frecuentes serán *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, y con mucha menor incidencia otras enterobacterias, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *ureaplasma*.

Entre 1 y 3 meses meningococo B y C, neumococo y *Streptococcus agalactiae*, con mucha menor frecuencia *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*.

En mayores de 3 meses meningococo B y C, neumococo, con mucha menor frecuencia *Haemophilus influenzae* probablemente en no vacunados o incompletamente vacunados.

Tratamiento. Va a ser un tratamiento empírico con la posible orientación clínica ofrecida por el paciente al presentar púrpura generalizada aparecida en las horas previas, que hará sospechar de etiología meningocócica o a través de la visualización en la tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo de diplococos gran negativos intracelulares que orientarán hacia meningococo o de cocos gran positivos que orientarán hacia neumococo. Pero el empirismo a través de la tinción de Gram, sólo debe emplearse cuando el responsable de visionar la muestra es una persona experta en la tinción y en la visión.

Un segundo aspecto a valorar es que, en el caso del neumococo, los valores de la CMI de penicilina se mantiene susceptibilidad $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ y resistencia a $> 0.12 \mu\text{g/ml}$, a diferencia de lo que ocurre en las muestras no meníngreas.

La duración del tratamiento será de 5-7 días en el meningococo, 7 días en *Haemophilus influenzae*; 10-14 días en neumococo, 14 días en estreptococo del grupo B, 21 días en bacilos gramnegativos y *Listeria monocytogenes*. En el caso de las meningitis neonatales por bacilos gramnegativos siempre durará al menos 2 semanas desde el último cultivo estéril del líquido cefalorraquídeo.⁽⁹⁾ (Tabla 13)

Tabla 13. Tratamiento de las meningitis supuradas *

adecuar los niveles para pasar a perfusión continua

Etiología	Antibiótico	Dosis
Sin Etiología	< 1 mes Ampicil·lina + Cefotaxima o Vancomicina* + Ceftazidima 1-3 meses Cefotaxima + Vancomicina* >3 meses Cefotaxima + Vancomicina *	>2000g < 7 días 150mg/ kg/d cada 8 h 8-28 días 150 mg/ kg/d cada 8 h > 28 días 200 mg/ kg/d cada 6 h < 7 días 100mg/ kg/d cada 12 h 8-28 días 150 mg/ kg/d cada 8 h > 28 días 200 mg/ kg/d cada 6 h 20-45 mg/kg/d cada 8-12 h < 7 días 100mg/ kg/d cada 12 h 8-28 días 150 mg/ kg/d cada 8 h > 28 días 150 mg/ kg/d cada 8 h 200-300 mg/kg/d cada 6 h 40 mg/kg/d cada 8 h 300 mg/kg/d cada 6 h 60 mg/kg/d cada 8 h
Meningococo	Cefotaxima	300 mg/kg/d cada 6 h

Etiología	Antibiótico	Dosis
Pneumococo	sensible Penicilina: Penicilina	250000 UI/kg/d cada 4 h
	resistente Penicilina: Cefotaxima	300 mg/kg/d cada 6 h
	sensibilidad intermedia Cefotaxima: Cefotaxima +	300 mg/kg/d cada 6 h
	Vancomicina*	60 mg/kg/d cada 8 h
	resistencia Cefotaxima: Cefotaxima +	300 mg/kg/d cada 6h
	Vancomicina* +	60 mg/kg/d cada 8h
	Rifampicina	10-20 mg/kg/d cada 12h
Estreptococo grupo B	ampicilina penicilina	200 mg/kg/d cada 6 h 250000 UI/kg/d cada 4 h
Listeria	ampicilina + gentamicina	200 mg/kg/d cada 6 h 3-5 mg/kg/d cada 12 h
Enterococo	ampicilina + gentamicina	200 mg/kg/d cada 6 h 3-5 mg/kg/d cada 12 h
Haemophilus Influenzae tipo b	cefotaxima	300 mg/kg/d cada 6 h

Bibliografía

1. Álvez F., 2010. “Uso racional de antibióticos en las infecciones más comunes de los niños”. *An Pediatr Contin.* 8(5):221-230.
2. Bradley J.S., Nelson J.D., 2016. *Nelson's Pediatric Antimicrobial therapy*. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village.
3. Rodrigo C., 2010. “Uso de los antimicrobianos en la población pediátrica”. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 28(5):310-320.
4. Pong A.L., Bradley J.S., 2005. “Guidelines for the selection antibacterial therapy in children”. *Pediatric Clin North Am.* 52(3):869-.894.
5. Moreno-Pérez A., Andrés Martín A., Tagarro García A., Escribano Montaner A., Figuerola Mulet J. et al., 2015. “Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento ambulatorio y prevención”. *An Pediatr (Barc).* 83(6):439.e1-439.e7.
6. Moreno-Pérez A., Andrés Martín A., Tagarro García A., Escribano Montaner A., Figuerola Mulet J. et al., 2015. “Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento de los casos complicados y en situaciones especiales. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP)”. *An Pediatr (Barc).* 83(3):217.e1—217.e11.
7. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S., 2015. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases 30th ed.*, Elk Grove Village.
8. Conejo-Fernández A.J., Martínez-Chamorro M.J., Couceiro J.A., Moraga-Llop F.A., Baquero-Artigao F., Alvez F. et al., 2016. “Documento de consenso SEIP-AEPAP-SEPEAP sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones cutáneas bacterianas de manejo ambulatorio”. *An Pediatr (Barc).* 84(2):121.e1-121.e10.
9. Radetsky M., 1990. “Duration of treatment in bacterial meningitis: A historical inquiry”. *Pediatr Infect Dis J.* 9(1):2-9.

6. USO DE ANTIBIÓTICOS EN ANIMALES Y SU IMPACTO EN LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

Ignacio Badiola, Ana Pérez de Rozas, Núria Aloy, Judith González, IRTA-CReSA. Campus de Bellaterra, Edifici CReSA, 08193 Bellaterra, Barcelona.

Introducción

El descubrimiento de los antibióticos supuso un gran avance para la salud humana y animal al poder controlar eficazmente diferentes procesos infecciosos que, en la era pre-antibiótica, sólo contaban con la participación del sistema inmunitario y del sistema de competición biológica del hospedador. Es importante no olvidar la capacidad de los antibióticos de controlar procesos infecciosos, pues si nos vemos obligados, por causas legales (prohibición de uso) o por causas biológicas (aparición de resistencias), a prescindir de estas herramientas en medicina veterinaria, se puede producir el deterioro significativo de las condiciones sanitarias de los animales de producción y, consecuentemente, el incremento del riesgo de infecciones humanas de origen ambiental o alimentario.

Como efecto colateral negativo de los buenos resultados obtenidos con el uso de antimicrobianos, durante los últimos años se han minimizado los esfuerzos necesarios para el desarrollo de vacunas eficaces contra bacterias y parásitos, en granjas de producción animal, o de otras medidas de control, como probióticos y prebióticos.

Frente a la avalancha de críticas al uso de antibióticos en producción animal, se debe argumentar, sin ningún tipo de complejos, que los animales también necesitan ser medicados para asegurar su salud y bienestar y, en último extremo, para garantizar la seguridad alimentaria de los consumidores.

En los países de la Unión Europea, y en otros países fuera de la Unión, se ha ido implantando el uso racional de los antibióticos en animales de producción, uso racional que desembocó inicialmente en la prohibición de los antibióticos como promotores del crecimiento, que recientemente

se ha suplementado con la supresión del uso preventivo de los tratamientos antibióticos, y que se amplía con el desarrollo de guías de prescripción para las diferentes especies animales y el control del consumo anual de cada familia de antimicrobianos.

Recientemente, en nuestro país, se ha puesto en marcha el Plan Integral para la Reducción de Resistencias a Antibióticos (PRAN), que servirá para racionalizar todavía más el uso de los antibióticos, tanto en medicina veterinaria como en medicina humana, y con el que se sentarán las bases para utilizar los antibióticos “lo menos posible, pero tanto como sea necesario”, una máxima que ha de ayudar a mantener la eficacia de estas herramientas realmente curativas, los antibióticos.

Utilitzación de antibióticos en producción animal

Las enfermedades infecciosas más frecuentes que afectan a los principales animales de producción, que inducen altas tasas de morbilidad y de mortalidad y que hacen necesaria la utilización de antibióticos, para aumentar el bienestar y la salud de los animales son: colibacilosis en cerdos, aves y pequeños rumiantes; salmonelosis en cerdos y terneros (las únicas especies en las que se manifiesta clínicamente y en las que podría justificarse la utilización de antibióticos); clostridiosis en cerdos, aves y conejos; micoplasmosis en cerdos, aves y rumiantes; pasteurellosis en cerdos, rumiantes y conejos; estafilococias en rumiantes; estreptococias en cerdos y rumiantes.

Teniendo en cuenta las infecciones anteriores los principios activos más utilizados en nuestro país son: bencil-penicilina, ampicilina, amoxicilina y cloxacilina, como representantes del grupo de las penicilinas; cefalexina, ceftiofur y cefquinoma, como representantes de las cefalosporinas; neomicina, gentamicina, apramicina y espectinomicina, como ejemplos de aminoglucósidos; del grupo de los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas los antimicrobianos más utilizados en medicina veterinaria son eritromicina, tilosina, tilmicosina y lincomicina; valnemulina y tiamulina son las pleuromutilinas más utilizadas en granjas de producción animal; la enrofloxacina es la flouroquinolona de uso más extendido en veterinaria; colistina es el representante de las polimixinas más empleado en medicina veterinaria; como alternativa al cloranfenicol, un antibiótico prohibido en producción animal, se utiliza el florfenicol, un

derivado de aquel; finalmente, dentro de la familia de las tetraciclinas, los principios activos más utilizados son la clortetraciclina y la doxiciclina; mientras que del grupo de las sulfamidas, las más utilizadas son sulfadiazina, sulfadimetoxina y sulfadimidina. Como coccidiostáticos, aunque algunos tienen también actividad antibacteriana, las moléculas más utilizadas son sulfaquinoxalina, narasina, nicarbacina y monensina.

En Europa, durante la última década, se ha consolidado el interés por cuantificar el uso de antibióticos en animales de producción y de compañía, y la mayoría de países europeos se han ido sumando al proyecto ESVAC (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*), un proyecto de ámbito europeo de recogida y evaluación de datos sobre la venta y el consumo de medicamentos veterinarios que contengan en su composición antibióticos como principio activo. Los datos de ventas se obtienen mediante la declaración de los Laboratorios fabricantes de los mismos, de los distribuidores mayoristas, de las asociaciones ganaderas con permiso de distribución y de los distribuidores minoristas⁽¹⁾. Los tres últimos agentes están obligados legalmente a proporcionar los datos que se les solicitan (Ley 10/2013, de 24 de julio) mientras que los laboratorios los aportan con carácter voluntario. El proyecto ESVAC supone la base para el conocimiento del uso global de antibióticos en animales, aunque resulta difícil asegurar la distribución por especie animal, distribución que requiere de la implantación de la receta electrónica, una herramienta que se está introduciendo en nuestro país, aunque posiblemente requiera de unos pocos años para su plena integración en el sistema ESVAC.

Al igual que en medicina humana se crearon las unidades DDD (dosis diarias definidas) y las DHD (DDD por 1000 habitantes y día) para normalizar el consumo de antibióticos en diferentes países (2,3), en medicina veterinaria parece que se ha implantado la unidad mg/PCU para normalizar y comparar el consumo de medicamentos en animales. Esta unidad representa la cantidad de principio activo, en mg, normalizado por la unidad de corrección de población (PCU) y calculado según la fórmula: toneladas métricas vendidas de principio activo, según el sistema ATCvet, multiplicadas por 109 y divididas por PCU en kg.

Del último informe ESVAC, publicado en octubre de 2015, con datos del consumo de 26 países europeos durante 2013, en el que España

reportó el consumo propio por cuarto año consecutivo, consideramos ilustrativos los datos recogidos en la Tabla 1, sobre el consumo de los principales grupos de antibióticos en los 26 países en los que se han recogido datos (EMA, 2015). De esta tabla se puede inferir que las tetraciclinas son los antibióticos más utilizados en medicina veterinaria, con el consumo promedio en los 26 países examinados del 31,0% del total de antibióticos, en segundo lugar se encuentran las penicilinas, que representan el promedio del 27,9% del total de antibióticos, mientras que las sulfonamidas ocupan el tercer lugar con un consumo promedio del 12,0% del total de antibióticos.

Centrándonos en nuestro país, ocupamos el segundo lugar en cuanto a consumo normalizado de antibióticos en medicina veterinaria, con 317,1 mg/PCU, precedido sólo por Chipre, con 425,8 mg/PCU, y seguido de Italia, con 301,6 mg/PCU.

En relación a la figura de consumos relativos, los dos grupos más utilizados en nuestro país son los mismos que los obtenidos con los promedios relativos de los países europeos analizados, tetraciclina y penicilinas, pero en tercer lugar, en España las sulfonamidas son desplazadas por las polimixinas, con 6,8% del total de antibióticos consumidos, un porcentaje que duplica el promedio europeo (3,1%).

Tabla 1. Porcentajes de ventas de las distintas clases de antimicrobianos veterinarios para animales de producción, en diferentes países de la UE durante 2013, junto al consumo total en mg por unidad de corrección de población –mg/PCU– (EMA, 2015).

País	Tetracíclinas	Anfénicoles	Penicilinas	Cefalosporinas 1a y 2a gen	Cefalosporinas 3a y 4a gen	Sulfonamidas	Trimetoprim	Macrólidos	Lincosamidas	Fluorquinolonas	Otras quinolonas	Aminoglucósidos	Polimixinas	Pleuromutilinas	Otros*	Total mg/PCU
Alemania	31,6	0,3	34,8	0,0	0,2	10,0	1,2	8,3	1,1	0,8	0,0	1,9	8,2	1,2	0,4	179,1
Austria	56,2	0,6	15,7	0,1	0,6	9,9	1,3	8,5	0,7	1,0	0,0	2,3	1,6	0,7	0,8	57,2
Bélgica	24,0	0,6	31,7	0,0	0,3	23,9	4,8	5,0	1,7	0,7	0,6	0,5	3,0	0,6	2,7	156,6
Bulgaria	50,0	2,0	13,1	0,1	0,1	5,7	0,6	11,7	2,2	5,8	0,1	3,3	2,3	2,3	0,6	116,1

Chequia	36,1	0,5	24,3	0,4	0,5	17,0	1,7	4,9	0,3	2,1	0,1	4,2	1,3	5,8	0,7	82,1
Chipre	35,9	0,2	11,4	0,0	0,1	15,4	3,0	2,9	19,1	0,2	0,1	1,2	2,0	8,1	0,5	425,8
Dinamarca	31,1	0,9	25,7	0,1	0,1	10,0	1,7	11,3	2,2	0,0	0,9	3,1	0,5	10,2	2,2	44,9
Eslovaquia	31,1	1,0	15,3	0,7	0,6	10,7	1,0	8,9	0,5	4,5	0,2	5,1	1,8	14,9	3,6	62,5
Eslovenia	14,1	2,9	39,1	0,5	0,5	12,9	2,0	2,7	2,8	7,9	0,1	10,4	0,2	1,1	2,8	22,4
España	39,9	0,7	22,6	0,0	0,1	3,3	0,6	6,6	5,2	2,9	0,2	5,5	6,8	4,3	1,3	317,1
Estonia	19,7	0,5	40,7	0,6	0,9	2,8	0,6	5,4	2,4	2,3	0,0	5,8	8,3	6,0	3,9	62,2
Finlandia	19,1	1,0	49,9	0,3	0,1	20,0	4,0	3,7	0,8	0,7	0,0	0,2	0,0	0,3	0,0	24,3
Francia	39,9	0,7	11,9	0,2	0,3	19,5	3,0	7,5	0,6	0,6	0,7	7,6	6,2	0,8	0,4	95,0
Holanda	38,7	1,6	21,0	0,1	0,0	18,9	3,5	11,1	0,3	0,2	1,1	1,6	0,9	0,6	0,5	69,9
Hungría	51,6	1,1	19,9	0,1	0,1	2,8	0,6	2,7	3,8	4,0	0,1	1,1	4,3	6,9	0,8	230,2
Irlanda	37,1	1,9	21,0	0,7	0,2	21,9	1,9	6,3	0,4	0,9	0,0	7,1	0,1	0,0	0,6	56,5
Islandia	5,7	0,0	53,5	0,0	0,1	5,8	0,9	0,0	0,0	0,1	0,7	33,3	0,0	0,0	0,0	5,3
Italia	31,2	1,4	25,1	0,1	0,1	10,4	1,2	7,4	5,8	0,7	1,6	1,4	9,1	2,4	2,0	301,6
Letonia	28,0	0,3	32,0	0,6	1,1	4,6	0,6	4,1	0,3	5,8	0,0	12,3	4,2	5,5	0,7	37,0
Lituania	11,8	1,2	30,5	0,9	0,6	8,9	2,0	12,3	1,7	2,1	1,3	13,7	0,3	8,7	3,9	36,6
Luxemburgo	37,8	2,1	18,4	0,2	1,3	15,7	3,0	4,0	1,6	1,5	1,4	2,8	5,8	1,1	3,4	53,6
Noruega	2,2	4,9	45,9	0,0	0,0	22,4	4,2	0,1	0,0	0,2	10,2	8,5	0,0	1,3	0,0	3,7
Polonia	40,2	1,1	25,6	0,2	0,1	7,6	0,7	5,3	0,7	5,8	0,1	5,7	2,9	3,4	0,5	151,2
Portugal	39,2	0,7	16,9	0,4	0,2	2,8	0,6	12,4	2,8	4,4	0,1	1,3	10,1	6,5	1,5	187,2
Reino Unido	45,8	0,6	19,2	0,2	0,3	11,7	2,3	9,6	1,3	0,6	0,0	3,5	0,2	2,7	2,1	62,1
Suecia	9,0	0,6	61,3	0,0	0,0	17,0	3,2	4,0	0,0	0,3	0,1	2,5	0,8	1,3	0,0	12,6
Promedio	31,0	1,1	27,9	0,3	0,3	12,0	1,9	6,4	2,2	2,2	0,8	5,6	3,1	3,7	1,4	

Este alto consumo de polimixinas en España (21,6 mg/PCU) ha hecho saltar las alarmas dentro de la Agencia Europea de Medicamento (EMA) y del Parlamento Europeo, estamentos de los que en breve saldrá el mandato de reducir a 5 mg/PCU el consumo de polimixinas en España en el plazo de 3 años.

También extraídos del último informe ESVAC (EMA, 2015), hemos considerado esclarecedor, del modo de utilización de los antibióticos en producción animal, el incluir los datos sobre la forma de aplicación de los antibióticos en los animales (Tabla 2). En esta tabla podemos ver los

antibióticos en veterinaria son utilizados mayoritariamente por vía oral, especialmente en el pienso (premezcla para pienso o polvo oral) y generalmente administrados a todos los animales presentes en una unidad de producción (corral, jaula, sala o nave).

Tabla 2. Distribución de las ventas, en mg/PCU, de antibióticos veterinarios aplicables principalmente en granjas de producción, teniendo en cuenta la ruta/forma de administración y el país (EMA, 2015).

País	Premezcla para pienso	Polvo oral	Solución oral	Inyección	Pasta oral	Bolus	Intramamario	Intrauterino	Total mg/ PCU
Alemania	0,4	92,3	77,8	7,2	0,1	0,0	0,9	0,6	179,2
Austria	3,0	45,6	1,4	5,5	0,0	0,0	1,3	0,3	57,1
Bélgica	31,3	108,9	2,2	13,3	0,0	0,0	0,5	0,2	156,4
Bulgaria	55,9	31,0	12,7	12,2	0,0	0,0	3,5	0,8	116,1
Chequia	18,2	22,0	29,2	10,7	0,0	0,0	1,3	0,6	82,0
Chipre	347,6	42,2	16,2	16,3	0,1	0,2	3,3	0,1	425,9
Dinamarca	1,2	6,5	21,4	15,1	0,4	0,0	0,2	0,1	44,9
Eslavaquia	10,6	3,2	32,5	14,9	0,0	0,0	1,2	0,1	62,5
Eslovenia	2,4	8,1	2,6	8,1	0,0	0,0	1,0	0,2	22,4
España	217,9	65,0	20,2	13,7	0,0	0,0	0,2	0,0	317,1
Estonia	1,0	38,2	4,3	16,6	0,0	0,0	1,9	0,2	62,2
Finlandia	2,2	6,9	0,0	13,6	1,1	0,0	0,5	0,0	24,3
Francia	36,0	0,0	43,8	13,9	0,1	0,0	0,9	0,2	94,9
Holanda	1,2	53,2	6,2	8,2	0,0	0,0	0,9	0,2	69,9
Hungría	143,2	61,2	17,6	7,4	0,0	0,0	0,4	0,3	230,1
Irlanda	19,7	8,2	9,3	16,6	0,0	0,4	2,3	0,0	56,5
Islandia	0,0	0,2	0,6	4,2	0,0	0,0	0,3	0,1	5,4
Italia	133,9	104,1	45,0	17,7	0,2	0,0	0,5	0,2	301,6
Letonia	0,5	19,0	2,5	11,8	0,0	0,0	3,1	0,1	37,0
Lituania	0,6	9,7	7,3	7,8	0,0	0,0	8,6	2,6	36,6
Luxemburgo	0,0	35,1	4,4	12,7	0,0	0,2	0,9	0,2	53,5
Noruega	0,5	0,1	0,2	1,9	0,7	0,0	0,2	0,1	3,7
Polonia	10,8	107,7	15,3	14,2	0,0	0,0	3,0	0,3	151,3
Portugal	134,6	16,2	27,9	8,1	0,0	0,0	0,4	0,0	187,2
Reino Unido	38,7	10,6	4,9	6,9	0,1	0,4	0,4	0,0	62,0
Suecia	0,3	0,4	0,7	9,6	1,4	0,0	0,2	0,0	12,6
Total	1211,7	895,6	406,2	288,2	4,3	1,3	37,9	7,6	2852,4

En esta Tabla 2 pueden verse significativas diferencias entre países en los perfiles de forma de utilización de los antibióticos. Así, en los países nórdicos (Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia) los antibióticos se aplican mayoritariamente por inyección parenteral, mientras que en países del centro de Europa (Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, Francia, Holanda o Polonia) la administración mayoritaria se hace en forma de polvo oral o en solución oral, y en los países del sur de Europa (España, Italia, Portugal) los antibióticos se vehiculizan principalmente en el pienso.⁽¹⁾

De cara al futuro, existe una clara tendencia a minimizar el uso de antibióticos en el pienso de los animales y cambiar a aplicaciones parenterales (medicación individual) o en el agua de bebida (medicación de unidades de producción). La administración parenteral, para minimizar la exposición antibiótica de animales no enfermos, y la administración en el agua de bebida para mejorar la pauta posológica del antibiótico en lotes de animales, ya que la reducción del consumo de agua es menor que la reducción del consumo de pienso en animales con claros signos clínicos o, incluso, durante la fase prodrómica de la infección.

Resistencia a antibióticos en bacterias aisladas de animales y principales marcadores de resistencia

En diferentes países europeos se sigue la evolución del grado de resistencia en bacterias zoonósicas e indicadoras (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Campylobacter spp.* i *Enterococcus spp.*) reflejando los resultados en informes generalmente anuales.⁽⁴⁻⁷⁾

Encargado por el Ministerio de Agricultura, en 2014, el CReSA realizó un informe sobre zoonosis y resistencias antimicrobianas en el que se plasmaba la situación de nuestro país en el año 2013⁽⁸⁾. Los principales resultados de este informe pueden verse en la Tabla 3.

Para resumir los mecanismos de resistencia encontrados en las bacterias de origen animal, se han agrupado atendiendo a las cuatro familias más utilizadas en medicina veterinaria: tetraciclinas, penicilinas-cefalosporinas, macrólidos y polimixinas.

La resistencia a las tetraciclinas es generalmente inducible y principalmente mediada por plásmidos. La resistencia a las tetraciclinas se debe a alguno de los mecanismos siguientes: (a) por aumento del bombeo hacia el exterior (bombas de expulsión) o menor flujo de entrada de tetraciclinas debido a bombas dinámicas de proteínas transportadoras, (b) por protección del ribosoma asociada a la síntesis de proteínas que disminuyen la fijación de las tetraciclinas al ribosoma y (c) inhibición enzimática⁽⁹⁻¹⁶⁾.

Las proteínas de bomba de expulsión de tetraciclinas están asociadas a la membrana protoplasmática y exportan el antibiótico al exterior de la célula. Se encuentran en bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Hay al menos 22 proteínas de bombeo de tetraciclinas diferentes, agrupadas de acuerdo a su similitud de secuencia:^(14, 17) al Grupo 1 pertenecen Tet(A), Tet(B), Tet(C), Tet(D), Tet(E), Tet(G), Tet(H), Tet(J), Tet(Z) y Tet(30); al Grupo 2 Tet(K) y Tet(L); en el Grupo 3 se incluyen Otr(B) y Tcr(3); mientras que al Group 4 pertenece TetA(P) y al Group 5 la proteína Tet(V). Adicionalmente se han detectado menos frecuentemente otras proteínas de expulsión como Tet(31), Tet(33), Tet(V), Tet(Y), Tet(34) y Tet(35).

Tabla 3: Relación de resistencias de bacterias zoonóticas e indicadoras, aisladas de aves, cerdos y vacuno, a algunos antibióticos en España y en el promedio de diferentes países europeos.

		Ampicilina		Cefotaxima		Cloranfenicol		Ciprofloxací		Gentamicina		Ac. nalidixico		Estreptomicina		Sulfonamidas		Tetraciclinas	
		N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res
<i>E. coli</i> aves	España	170	70,0	170	15,9	170	15,3	170	83,5	170	30,6	170	81,2	170	62,9	170	50,6	170	64,1
	UE (10 EM)	2.606	55,2	2.606	6,3	2.606	14,5	2.582	55,5	2.606	6,4	2.606	52,4	2.606	45,7	2.508	45,0	2.606	42,8
<i>E. coli</i> cerdos	España	170	76,5	170	0,6	170	40,6	170	32,9	170	4,1	170	19,4	170	77,6	170	75,9	170	89,4
	UE (10 EM)	1.954	30,3	1.954	13	1.954	14,7	1.954	6,1	1.954	1,8	1.954	3,8	1.954	47,8	1.954	42,1	1.954	52,8
<i>E. coli</i> vacuno	España	170	16,5	170	0,0	170	13,5	170	2,9	170	3,5	170	2,9	170	33,5	170	37,1	170	47,6
	UE (10 EM)	2.523	13,9	2.527	1,2	2.523	8,0	2.523	5,1	2.523	2,0	2.523	5,0	2.523	17,6	2.523	20,2	2.523	23,2
<i>Salmonella</i> Enteritidis aes	España	23	4,3	23	0,0	23	0,0	23	47,8	23	0,0	23	47,8	23	0,0	23	0,0	170	64,1
	UE (13 EM)	736	5,0	736	0,4	736	0,0	736	23,0	736	0,5	736	21,9	736	5,0	736	3,7	2.606	42,8
<i>Salmonella</i> Infantis aves	España	20	5,0	20	5,0	20	0,0	20	5,0	20	0,0	20	5,0	20	0,0	20	0,0	170	89,4
	UE (13 EM)	1.036	11,3	1.042	6,5	1.042	12,2	1.042	83,6	1.042	5,3	1.042	82,9	1.012	75,0	1.042	72,0	1.954	52,8
<i>Salmonella</i> Kentucky aves	España	10	20,0	10	0,0	10	0,0	10	90,0	10	80,0	10	90,0	10	50,0	10	40,0	170	47,6
	UE (3 EM)	154	80,5	154	10,4	154	3,2	154	98,1	154	64,3	154	97,4	154	61,7	154	77,9	2.523	23,2

<i>Salmonella</i> Typhimurium monofásica porcs	España	21	90,5	21	0,0	21	0,0	21	4,8	21	9,5	21	0,0	21	90,5	21	100,0
	UE (6 EM)	229	86,5	229	0,0	229	12,2	229	6,1	229	8,3	229	3,1	229	90,8	229	90,8
		Ampicil·lina	Cefotaxima	Cloranfenicol	Ciprofloxaci	Gentamicina	Àcid nalidíxic	Sulfonamides	Tetracelines	Trimetoprim							
		N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res
<i>Salmonella</i> spp. vacuno	España	1892	53,4	1892	1,4	1.894	9,6	1.894	1,4	1.894	4,3	1.873	22,5	1.893	46,1	1.892	47,6
	UE (21 EM)	1.3039	36,1	11.286	1,4	9.691	6,8	12.543	3,8	11.479	4,8	11.603	14,4	7.493	35,7	10.003	34,5
<i>Salmonella</i> Enteritidis vacuno	España	585	17,3	585	0,2	585	0,3	585	0,2	585	0,5	584	42,6	585	2,9	585	2,1
	UE (20 EM)	3.775	11,0	3.232	0,4	2.620	0,4	3.391	1,8	2.700	0,3	2.731	19,5	2.087	5,0	2.847	2,8
<i>Salmonella</i> Typhimurium vacuno	España	123	81,3	123	0,8	124	42,7	124	0,0	124	2,4	123	17,1	124	74,2	123	75,6
	UE (21 EM)	2.872	60,7	2.498	1,1	1.911	20,2	2.832	0,7	2.709	5,1	2.728	5,1	1.208	51,2	1.952	46,7
		Ampicil·lina	Cloranfenicol	Eritromicina	Gentamicina	Linezolid		Quinu/dalfo	Estreptomicina	Tetracelines	Vancomicina						
		N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res
<i>E. faecium</i> aves	España	104	0,0	104	69,2	-	-	104	0,0	104	76,0	-	-	104	86,5	104	0,0
	UE (4 EM)	565	22,7	669	0,1	669	52,9	565	1,8	669	0,3	669	73,7	496	32,7	669	61,6
<i>E. faecalis</i> aves	España	164	0,0	164	78,7	-	-	164	0,0	-	-	164	47,0	164	84,1	164	0,0
	UE (5 EM)	605	0,0	693	1,6	693	60,6	529	1,7	718	0,0	-	-	612	36,8	693	76,0
<i>E. faecium</i> cerdos	España	-	-	76	0,0	76	71,1	-	-	76	2,6	76	94,7	-	-	76	78,9
	UE (4 EM)	41	0,0	117	0,0	117	59,0	41	0,0	117	1,7	76	94,7	41	2,4	117	54,7
<i>E. faecalis</i> cerdos	España	-	-	46	0,0	46	76,1	-	-	46	0,0	-	-	46	63,0	46	95,7
	UE (5 EM)	162	0,0	208	9,6	208	49,0	162	11,1	208	0,0	-	-	208	33,7	208	87,0
<i>E. faecium</i> terneros	España	-	-	14	0,0	14	42,9	-	-	14	0,0	14	64,3	-	-	14	71,4
		Ciprofloxaci	Eritromicina	Gentamicina	Àcid nalidíxic	Tetracelines											
		N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res						
<i>Campylobacter</i> <i>jejuni</i> aves	España	72	90,3	72	2,8	72	0,0	72	87,5	72	88,9						
	UE (11 EM)	781	54,5	781	0,4	781	0,0	725	52,3	781	41,4						
<i>Campylobacter</i> <i>coli</i> aves	España	68	94,1	68	42,6	68	13,2	68	91,2	68	98,5						
	UE (8 EM)	372	68,8	372	13,7	372	2,4	321	63,9	372	70,4						
<i>Campylobacter</i> <i>coli</i> cerdos	España	108	93,5	108	58,3	108	11,1	108	93,5	108	98,1						
	UE (6 EM)	748	31,1	748	20,7	748	1,9	688	30,7	748	72,3						
<i>Campylobacter</i> <i>jejuni</i> vacuno	España	101	62,4	101	4,0	101	2,0	101	61,4	101	77,2						
	UE (5 EM)	424	35,8	362	1,1	424	0,9	424	36,1	424	29,7						

EM: Estado Miembro; N: números de aislados testados; % Res: porcentaje de aislados resistentes

En las bacterias de origen animal, el mecanismo de resistencia más frecuente es el codificado por el gen *tet(A)*. Se trata de una proteína de bomba de flujo de tetraciclinas que funciona como un antitransportador metal-tetraciclina/H⁺.^(18, 19) Este es un proceso dependiente de energía que disminuye la acumulación del antibiótico en el interior de la célula bacteriana. En *Escherichia coli* y otras bacterias Gram-negativas el mecanismo de resistencia a tetraciclina se asocia al transposón Tn10 donde se localizan los genes *tetA* y *tetR* (Traub i Beck, 1985). Además, *tetA*, *tetB* y *tetC* se localizan en los plásmidos pIP7, pDU301, pBR322 y RA1.^(16, 19)

Las proteínas de protección ribosomal son proteínas citoplasmáticas que muestran homología con los factores de elongación EF-Tu y EF-G. Estas proteínas se unen al ribosoma, causando una alteración en la conformación ribosomal que impide unión correcta de las tetraciclinas. Hay por lo menos diez proteínas de protección ribosomal: Tet(M), Tet(O), Tet(S), Tet(W), Tet(32), Tet(36), Tet(Q), Tet(T), Otr(A) y TetB(P)⁽²⁰⁻²⁷⁾. Tanto Tet(M) como Tet(O) tienen actividad GTPasa dependiente, la hidrólisis del GTP suministra la energía necesaria para los cambios conformacionales del ribosoma.^(22, 28)

La inactivación enzimática de las tetraciclinas es mediada por los enzimas Tet(37), Tet(X), Tet(U) y Otr(C).⁽²⁹⁻³¹⁾

Las penicilinas y cefalosporinas comparten diferentes mecanismos de resistencia: producción de betalactamasas, disminución en la penetración a través de la membrana externa y alteraciones en las proteínas que ligan penicilinas.

Los mecanismos principales de resistencia para las cefalosporinas son la disminución de la penetración y la producción de betalactamasas (cefalosporinasas), principalmente en bacterias Gram-negativas.

Por técnicas de isoelectrofoque y, más recientemente, por técnicas moleculares, se han descrito diferentes genes en bacterias de origen animal que codifican β-lactamasas. Entre los genes encontrados destaca: *blaTEM*, *blaOXA*, *blaSHV* y *ampC*, todos ellos implicados en la inactivación enzimática de diferentes cefalosporinas.⁽³²⁻³⁷⁾

Además del efecto de las β -lactamasas, la falta de sensibilidad de cepas a penicilinas y a cefalosporinas puede deberse a otros dos mecanismos diferentes: cambios estructurales, generalmente mutaciones puntuales en ciertos aminoácidos, en las proteínas fijadoras de penicilinas⁽³⁸⁻⁴⁰⁾, que conducen a la disminución de la afinidad por el antibiótico; y a la disminución de la permeabilidad al antimicrobiano por alteración, en la estructura o en el grado de expresión, de las porinas de la membrana externa en las bacterias Gram-negativas.⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾

Los genes que codifican para las diferentes β -lactamasas pueden estar localizados en el cromosoma bacteriano o en plásmidos. Los primeros suelen ser inducibles, es decir se expresan en presencia del antimicrobiano, mientras que los segundos suelen ser constitutivos, por lo que no requieren de la presencia del antibiótico para expresarse.^(45, 46)

La resistencia a macrólidos puede ser de cromosómica o plasmídica. El mecanismo principal de resistencia cromosómica es debido a alteraciones en el RNA ribosomal 23S, generalmente por modificación post-transcripcional en el residuo de adenina de la posición 2058 o en la guanina de la posición 748⁽⁴⁷⁾. En algunos casos este cambio supone una mutación por transversión de la adenina por timina o por guanina.⁽⁴⁸⁾

Otro mecanismo de resistencia cromosómica consiste en cambios en proteínas de la subunidad 50S del ribosoma. Estos cambios, así como los cambios en el RNA ribosomal, implican una menor afinidad, o una no unión, del macrólido al ribosoma de la bacteria resistente.

En relación a los mecanismos de resistencia codificados en plásmidos se han encontrado tres distintos: -1- disminución de la permeabilidad de la membrana protoplasmática bacteriana al antibiótico, -2- síntesis de una metilasa capaz de modificar el lugar de unión del macrólido al ribosoma⁽⁴⁹⁾ y -3- síntesis de esterasas capaces de hidrolizar los macrólidos⁽⁵⁰⁾. Además de los mecanismos anteriores, se han descrito resistencias a macrólidos por hidrolasas, transferasas y fosforilasas.⁽²³⁾

Cuatro son los genes que se han relacionado con la resistencia a macrólidos por alteración del RNA ribosomal: *tlrA* (*ermSF*), *tlrB* (*rlmA*), *tlrC* y *tlrD* (*ermN*).⁽⁵¹⁾ El gen *tlrA*, descrito en *Streptomyces fradiae*,^(52, 53) codifica para una metilasa capaz de metilar la adenina

de la posición 2058 del RNA ribosomal 23S. Los genes *tlrB* y *tlrD* codifican también para metiltransferas, ^(47, 54) mientras que el gen *tlrC* codifica para una proteína de transporte capaz de exportar a los macrólidos al exterior de la bacteria y, consecuentemente, evita que se consigan concentraciones terapéuticas en el interior del protoplasma bacteriano. ⁽⁵⁵⁾

En *Streptococcus suis*, el marcador principal de resistencia a macrólidos es el gen *ermB*, una metilasa del RNA ribosomal codificada por un plásmido. ⁽⁵⁶⁾

Las proteínas de transporte codificadas por los genes *mefA* y *mefE* actúan como bombas de eflujo de macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono en el anillo lactona, pero no son capaces de bombar macrólidos de 16 átomos en el anillo lactona. ⁽²³⁾

Como apunta Knothe, ⁽⁵⁷⁾ una ventaja de tilosina, uno de los macrólidos más utilizados en medicina veterinaria, sobre otros macrólidos, como la eritromicina o la oleandomicina, estriba en que mientras las concentraciones subterapéuticas de estos dos últimos antibióticos son capaces de inducir resistencias en *Staphylococcus* y *Streptococcus*, en tilosina no se han demostrado fenómenos de inducción de resistencias por concentraciones sub-inhibitorias. Esta no inducción de resistencias por parte de tilosina es especialmente cierta en referencia al gen *ermC* ⁽⁵⁸⁾, gen que está codificado por un plásmido.

Hasta finales de 2015 no se habían descrito mecanismos de resistencia a polimixinas transferibles, pero un gen plasmídico que confieren resistencia a colistina (*mcr-1*), fue descrito recientemente en China por Liu *et al.*, ⁽⁵¹⁾ y posteriormente en aislamientos procedentes de Alemania ⁽⁵⁹⁾ y Dinamarca. ⁽⁶⁰⁾ Este gen aumenta el nivel de resistencia hasta 4-8 µg/mL cuando es transferido a cepas susceptibles. La aparición de este nuevo mecanismo resistente obligará al seguimiento del gen *mcr-1* en las cepas *E. coli* aislados de animales de granja, especialmente cuando las CMIs a colistina estén entre 4 y 8 µg/mL.

Sin embargo, los mecanismos de resistencia más frecuentemente son debidos a cambios en la composición de las estructuras de las superficies bacterianas que provocan la menor accesibilidad del antimicrobiano a membrana protoplásmica de bacterias ⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Estos cambios de la superficie

y por lo tanto la resistencia, tienden a desaparecer cuando se suspende el tratamiento.⁽⁶⁴⁾

La resistencia de las bacterias Gram-negativas a colistina generalmente está relacionada con cambios en la arquitectura de las moléculas del LPS de la pared celular, que interfiere con la interacción entre las moléculas de LPS (cargados negativamente) y colistina (cargada positivamente). Los sistemas PmrA-PmrB y PhoP-PhoQ regulan el lípido A y la carga del LPS en bacterias Gram-negativas y parecen tener un papel importante en este mecanismo de resistencia.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ La resistencia se asocia con cambios en los componentes diana de la pared de las bacterias Gram-negativas, por ejemplo añadiendo 4-amino-l-arabinosa (LAra4N) a los grupos fosfato en el lípido A y oligosacáridos al lipopolisacárido.⁽⁶⁶⁾

El nivel de cepas de *E. coli* a colistina ha sido y sigue siendo muy bajo. En la mayoría de los estudios la tasa de resistencia es inferior al 10% y en la mayoría de los casos de 0%.⁽⁶⁸⁻⁷⁶⁾ Sólo en Tailandia la tasa de cepas de *E. coli* aisladas de lechones es singularmente alta.⁽⁷⁷⁾

Bibliografía

1. EMA. Fifth ESVAC report. 15 October 2015. “Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013”. EMA/387934/2015. Veterinary Medicines Division. EMA. Accessed July 2016.
2. Anònim. *Guidelines for DDD*. 1991. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology y Nordic Council on Medicines. http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf. Últim accés, jul 2016.
3. Capella D., Laporte J.R., 1993. “Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos”. Dins Laporte JR i Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2^a ed. Editorial Salvat. Barcelona; p. 67-93.
4. DANMAP. *Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in*

Denmark. 1997 to 2014. https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiH5v2e_qHNAhVDthoKHbhIBP8QFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.food.dtu.dk%2F-%2Fmedia%2FIstitutter%2FFoedevareinstituttet%2FPublikationer%2FPub-2015%2FRapport%2520Danmap%25202014.ashx%3Fla%3Dda&usg=AFQjCNGLValVgKEvTItwncQ3KEgGJHzcg&bvm=bv.124272578,d.d2s. Últim accés, jul 2016.

5. MARAN. *Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands.* 2004-2015. https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjRrLyX_6HNAhXBWhoKHUmECWYQFggjMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.wageningenur.nl%2Fupload_mm%2F2%2F2%2F2%2F0ab4b3f5-1cf0-42e7-a460-d67136870ae5_NethmapMaran2015.pdf&usg=AFQjCNG0IXinvkqVw6wOWEMrkBt4mNWrYQ&bvm=bv.124272578,d.d2s. Últim accés, jul 2016.
6. SVARM. *Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring.* 2000 to 2010. https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiX29qygKLNAhWE2xoKHWwRALMQFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.sva.se%2Fglobalassets%2Fredesign2011%2Fpdf%2Fom_sva%2Fpublikationer%2Ftrycksaker%2Fsvarm2011.pdf&usg=AFQjCNEKnJ_ibU_jCEBHPCmZIB8yxRNypA&bvm=bv.124272578,d.d2s. Últim accés, jul 2016.
7. SVARM/SWEDRES. *Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden. 2011 to 2014.* https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjMkfLjgKLNAhXL5xoKHUopBDYQFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.sva.se%2Fglobalassets%2Fredesign2011%2Fpdf%2Fom_sva%2Fpublikationer%2Fswedres_svarm2014.pdf&usg=AFQjCNH1RcG9EDbZt5dQZ4MAL6Uebnxefw&bvm=bv.124272578,d.d2s. Últim accés, jul 2016.
8. MAGRAMA. 2014. *Informe de zoonosis y resistencias antimicrobianas.* 2013. <https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi038j8gKLNAhX>

FtBoKHRU9DysQFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.magrama.gob.es%2Fes%2Fministerio%2Fservicios%2Fpublicaciones%2FG108996_tcm7-344442.pdf&usg=AFQjCNGP0QLPScQeK7ThZX84Adm55uhYaQ&bvm=bv.124272578,d.d2s. Últim accés, jul 2016.

9. Mendez B., Tachibana C., Levy S.B., 1980. “Heterogeneity of tetracycline resistance determinants”. *Plasmid*. 3(2): 99–108.
10. Guay G.G., Tuckman M., Rothstein D.M., 1994. “Mutations in the *tetA(B)* gene that cause a change in substrate specificity of the tetracycline efflux pump”. *Antimicrob Agents Chemother*. 38(4):857-60.
11. Guay G.G., Tuckman M., Rothstein D.M., 1994. “Mutations in the *tetA(B)* gene that cause a change in substrate specificity of the tetracycline efflux pump”. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38(4):857-60.
12. Paulsen I.T., Brown M.H., Skurray R.A., 1996. “Proton-dependent multidrug efflux systems”. *Microbiol Rev*. 60(4): 575-608.
13. Roberts M.C., 1996. “Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution”. *FEMS Microbiol Rev*. 19(1):1-24.
14. McMurry LM, Levy SB., 2000. “Tetracycline resistance in gram-positive bacteria”. Dins: Fischetti V A, Novick R P, Ferretti J J, Portnoy D A, Rood J I, editors. *Gram-positive pathogens*. American Society for Microbiology; Washington, D.C. pp. 660–77.
15. Tauch A., Pühler A., Kalinowski J., Thierbach G., 2000. “*TetZ*, a new tetracycline resistance determinant discovered in gram-positive bacteria, shows high homology to gram-negative regulated efflux systems”. *Plasmid*. 2000; 44(3):285-91.
16. Chopra I., Roberts M., 2001. “Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance”. *Microbiol. Mol Biol Rev*. 65(2): 232–60.
17. Levy S.B., McMurry L.M., Barbosa T.M., Burdett V., Courvalin P.,

- Hillen W., Roberts M.C., Rood J.I., Taylor D.E., 1999. "Nomenclature for new tetracycline resistance determinants". *Antimicrob Agents Chemother.* 43(6):1523–4.
18. Yamaguchi A., Ono N., Akasaka T., Noumi T., Sawai T., 1990. "Metal-tetracycline/H⁺ antiporter of *Escherichia coli* encoded by a transposon, Tn10. The role of the conserved dipeptide, Ser65-Asp66, in tetracycline transport". *J Biol Chem.* 265(26):15525-30.
19. Iwaki S., Tamura N., Kimura-Someya T., Nada S., Yamaguchi A., 2000. "Cysteine-scanning mutagenesis of transmembrane segments 4 and 5 of the Tn10-encoded metal-tetracycline/H⁺ antiporter reveals a permeability barrier in the middle of a transmembrane water-filled channel". *J Biol Chem.* 275(30):22704-12.
20. Taylor D.E., Courvalin P., 1988. "Mechanisms of antibiotic resistance in *Campylobacter* species". *Antimicrob. Agents Chemother.* 32(8):1107–12.
21. Burdett V., 1991. "Purification and characterization of Tet(M), a protein that renders ribosomes resistant to tetracycline". *J Biol Chem.* 266(5):2872-7.
22. Burdett V., 1996. "Tet(M)-promoted release of tetracycline from ribosomes is GTP dependent". *J. Bacteriol.* 178(11):3246-51.
23. Roberts M.C., Sutcliffe J., Courvalin P., Jensen L.B., Rood J., Seppala H., 1999. "Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants". *Antimicrob. Agents Chemother.* 43(12):2823-30.
24. Taylor D.E., Chau A., 1996. "Tetracycline resistance mediated by ribosomal protection". *Antimicrob. Agents Chemother.* 40(1):1-5.
25. Dantley K.A., Dannelly H.K., Burdett V., 1998. "Binding interaction between Tet(M) and the ribosome: requirements for binding". *J Bacteriol.* 180(16):4089-92.
26. Schwarz S., Roberts M.C., Werckenthin C., Pang Y., Lange C., 1998. "Tetracycline resistance in *Staphylococcus* spp. from domestic animals". *Vet Microbiol.* 63(2-4):217-27.

27. Taylor D.E., Trieber C.A., Trescher G., Bekkering M., 1998. “Host mutations (*miaA* and *rpsL*) reduce tetracycline resistance mediated by Tet(O) and Tet(M)”. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42(1):59–64.
28. Trieber C.A., Burkhardt N., Nierhaus K.H., Taylor D.E. 1998. “Ribosomal protection from tetracycline mediated by Tet(O): Tet(O) interaction with ribosomes is GTP-dependent”. *Biol Chem.* 379(7):847–55.
29. Reynes J.P., Calmels T., Drocourt D., Tiraby G., 1988. “Cloning, expression in *Escherichia coli* and nucleotide sequence of a tetracycline-resistance gene from *Streptomyces rimosus*”. *J Gen Microbiol.* 134(3):585-98.
30. Doyle D., McDowall K.J., Butler M.J., Hunter I.S., 1991. “Characterization of an oxytetracycline-resistance gene, otrA, of *Streptomyces rimosus*”. *Mol Microbiol.* 5(12):2923-33.
31. Speer B.S., Bedzyk L., Salyers A.A., 1991. “Evidence that a novel tetracycline resistance gene found on two *Bacteroides* transposons encodes an NADP-requiring oxidoreductase”. *J Bacteriol.* 173(1):176-83.
32. Bush K., Jacoby G., 1997. “Nomenclature of TEM beta-lactamases”. *J Antimicrob Chemother.* 39(1):1-3.
33. Bradford P.A., Petersen P.J., Fingerman I.M., White D.G., 1999. “Characterization of expanded-spectrum cephalosporin resistance in *E. coli* isolates associated with bovine calf diarrhoeal disease”. *J Antimicrob Chemother.* 44(5): 607-10.
34. Briñas L., Zarazaga M., Saenz Y., Ruiz-Larrea F., Torres C., 2002. “Beta-lactamases in ampicillin-resistant *Escherichia coli* isolates from foods, humans, and healthy animals”. *Antimicrob Agents Chemother.* 46(10): 3156-63.
35. Féria C., Ferreira E., Correia J.D., Goncalves J., Canica M., 2002. “Patterns and mechanisms of resistance to beta-lactams and beta-lactamase inhibitors in uropathogenic *Escherichia coli* isolated

- from dogs in Portugal”. *J. Antimicrob. Chemother.* 49(1): 77-85.
36. Paterson D.L., Bonomo R.A., 2005. “Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update”. *Clin Microbiol Rev.* 18(4): 657-86.
37. Rayamajhi N., Kang S.G., Lee D.Y., Kang M.L., Lee S.I., Park K.Y., Lee H.S., Yoo H.S., 2008. “Characterization of TEM-, SHV- and AmpC-type beta-lactamases from cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* isolated from swine”. *Int J Food Microbiol.*; 124(2):183-7.
38. Spratt B.G., 1988. “Hybrid penicillin-binding proteins in penicillin-resistant gonococci”. *Nature*; 332(6160): 173-6.
39. Hakenbeck R., Coyette J., 1998. “Resistant penicillin-binding proteins”. *Cell Mol Life Sci.* 54(4): 332-40.
40. Chambers H.F., 1999. “Penicillin-binding protein-mediated resistance in pneumococci and staphylococci”. *J Infect Dis.* 179 (Suppl 2):S353-S359.
41. Williams R.M., Rimsky S., Buc H., 1996. “Probing the structure, function, and interactions of the *Escherichia coli* H-NS and StpA proteins by using dominant negative derivatives”. *J Bacteriol.*; 178(15): 4335-43.
42. Chevalier J., Pagès J.M., Eyraud A., Malléa M., 2000. “Membrane permeability modifications are involved in antibiotic resistance in *Klebsiella pneumoniae*”. *Biochem Biophys Res Commun.* 274(2): 496-99.
43. Dé E., Baslé A., Jaquinod M., Saint N., Malléa M., Molle G., Pagès J.M., 2001. “A new mechanism of antibiotic resistance in *Enterobacteriaceae* induced by a structural modification of the major porin”. *Mol Microbiol.* 41(1): 189-98.
44. Bratu S., Landman D., Gupta J., Quale J., 2007. “Role of *AmpD*, *OprF* and penicillin-binding proteins in beta-lactam resistance in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*”. *J Med Microbiol*; 56(Pt 6): 809-14.
45. Bergström S., Normark S., 1979. “Beta-lactam resistance in cli-

- nical isolates of *Escherichia coli* caused by elevated production of the ampC-mediated chromosomal beta-lactamase". *Antimicrob Agents Chemother.* 16(4): 427-33.
46. Lambert H.P., O'Grady F.W., 1992. *Antibiotic and chemotherapy*. 6 ed. Churchill-Livingstone: London.
 47. Liu M., Douthwaite S., 2002. "Resistance to the macrolide antibiotic tylosin is conferred by single methylations at 23S rRNA nucleotides G748 and A2058 acting in synergy". *Proc Natl Acad Sci. U S A.* 99(23):14658-63.
 48. Karlsson M., Fellstroem C., Heldtander M.U.K., Johansson K.E., Franklin A., 1999. "Genetic basis of macrolide and lincosamide resistance in *Brachyspira (Serpulina) hyodysenteriae*". *FEMS Microbiol Lett.* 172(2):255-60.
 49. Weisblum B., Graham M.Y., Gryczan T., Dubnau D., 1979. "Plasmid copy number control: isolation and characterization of high-copy-number mutants of plasmid pE194". *J Bacteriol.* 137(1):635-43.
 50. Barthelemy P., Autissier D., Gerbaud G., Courvalin P., 1984. "Enzymic hydrolysis of erythromycin by a strain of *Escherichia coli*. A new mechanism of resistance". *J Antibiot (Tokyo)*; 37(12):1692-6.
 51. Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R., Yi L.X., Zhang R., Spencer J., Doi Y., Tian G., Dong B., Huang X., Yu L.F., Gu D., Ren H., Chen X., Lu L., He D., Zhou H., Lian Z., Liu J.H., Shen J., 2016. "Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study". *Lancet Infect Dis.* 16(2):161-8.
 52. Kamimiya S., Weisblum B., 1988. "Translational attenuation control of ermSF, an inducible resistance determinant encoding rRNA N-methyltransferase from *Streptomyces fradiae*". *J Bacteriol.* 170(4):1800-11.
 53. Zalacain M., Cundliffe E., 1989. "Methylation of 23S rRNA cau-

- sed by *tlrA* (*ermSF*), a tylosin resistance determinant from *Streptomyces fradiae*. *J Bacteriol.* 171(8):4254-60.
54. Zalacain M, Cundliffe E. 1991. Cloning of *thrD*, a fourth resistance gene, from the tylosin producer, *Streptomyces fradiae*". *Gene.* 97(1):137-42.
 55. Rosteck R.R., Reynolds P.A., Hershberger C.L., 1991. "Homology between proteins controlling *Streptomyces fradiae* tylosin resistance and ATP-binding transport". *Gene.* 102:27–32.
 56. Martel A., Baele M., Devriese L.A., Goossens H., Wisselink H.J., Decostere A., Haesebrouck F., 2001. "Prevalence and mechanism of resistance against macrolides and lincosamides in *Streptococcus suis* isolates". *Vet Microbiol.*; 83(3):287-97.
 57. Knothe H., 1977. "A Review of the Medical Considerations of the Use of Tylosin and Other Macrolide Antibiotics as Additives in Animal Feeds Infection". 5(3):183-7.
 58. Lodder G., Werckenthin C., Schwarz S., Dyke K., 1997. "Molecular analysis of naturally occurring *ermC*-encoding plasmids in staphylococci isolated from animals with and without previous contact with macrolide/lincosamide antibiotics". *FEMS Immunol Med Microbiol.* 18(1):7-15.
 59. Falgenhauer L., Waezsada S.E., Yao Y., Imirzalioglu C., Käsbohrer A., Roesler U., Brenner G., Schwarz S., Werner G., Kreienbrock L., Chakraborty T., 2016. "Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum β-lactamaseproducing and carbapenemaseproducing Gram-negative bacteria in Germany". *Lancet Infect. Dis.* 2016; 16(3):282-3.
 60. Hasman H., Hammerum A., Hansen F., Hendriksen R.S., Olesen B., Agersø Y., Zankari E., Leekitcharoenphon P., Stegger M., Kaas R.S., Cavaco L.M., Hansen D.S., Aarestrup F.M., Skov R.L., 2015. *Detection of mcr-1 encoding plasmid-mediated colistin-resistant Escherichia coli isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat*, Denmark, 2015. *Euro Surveill.* 20(49): doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.49.30085.

61. Dámaso D., Moreno M., 1973. “Colistina, revisión de conjunto”. *Medicamento*. 61(509): 177-83.
62. Cox HU. 1980. “*In vitro* antimicrobial susceptibility of *Salmonella* from animals in Louisiana”. *Am J Vet Res*. 41(5): 809-11.
63. Flórez J., Armijo J.A., Mediavilla A., 1991. “Otros antibióticos: polimixinas”. *Dins: Farmacología Humana*. Eunsa, Madrid, pp: 943-4.
64. Dámaso D., 1990. “Polimixinas”. *Dins: Antibacterianos*. Marketing Pharm, S.A. Madrid, p. 453-63.
65. Muller C., Plésiat P., Jeannot K., 2011. “A Two-Component Regulatory System Interconnects Resistance to Polymyxins, Aminoglycosides, Fluoroquinolones, and beta-Lactams in *Pseudomonas aeruginosa*”. *Antimicrob Agents Chemother*. 55(3): 1211–21.
66. Moskowitz S.M., Brannon M.K., Dasgupta N., Pier M., Sgambati N., Miller A.K., Selgrade S.E., Miller S.I., Denton M., Conway S.P., Johansen H.K., Hoiby N., 2012. “PmrB mutations promote polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from colistin-treated cystic fibrosis patients”. *Antimicrob Agents Chemother*; 56: 1019–30.
67. Quesada A., Porrero M.C., Téllez S., Palomo G., García M., Domínguez L., 2015. “Polymorphism of genes encoding PmrAB in colistin-resistant strains of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine”. *J Antimicrob. Chemother*. 70(1): 71-4.
68. Iburg M., Biessman A., 1994. *Colistin in Veterinary Medicine*. Lohmann Information. <https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjBvrfKjKjNAhXJuRoKHQ8vCpsQFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.lohmann-information.com%2F&usg=AFQjCNGd1PEP0KSZ2Hx1qxg8gfXfPdgheQ&bvm=bv.124542969,d.d2s>. Últim accés, jul 2016.
69. Baggesen D.L., Aarestrup F.M., 1998. “Characterisation of recently emerged multiple antibiotic-resistant *Salmonella enterica* serovar typhimurium DT104 and other multiresistant phage types from Danish pig herds”. *Vet Rec*.143(4): 95-7.

70. Van der Wolf P.J., Bongers J.H., Elbers A.R., Franssen F.M., Hunneman W.A., Van Exsel A.C., Tielen M.J., 1999. "Salmonella infections in finishing pigs in The Netherlands: bacteriological herd prevalence, serogroup and antibiotic resistance of isolates and risk factors for infection". *Vet Microbiol.* 67(4): 263-75.
71. Darwich L., de la Torre E., Martín M., Mateu E., 2000. "Multiresistant *Salmonella* strains isolated from pigs in Catalunya". *Dins: 16th International Pig Veterinary Society Congress.* pp.: 17-20.
72. Mateu E., Martin M., 2000. "Antimicrobial resistance in enteric porcine *Escherichia coli* strains in Spain". *Vet Rec.* 146(24): 703-5.
73. Belloc C., Nam Lam D., Laval A., 2008. "Low occurrence of colistin-resistant *Escherichia coli* in faecal content of pigs in French commercial herds". *Revue Méd Vét.* 12(159): 634-7.
74. De Jong A., Thomas V., Simjee S., Godinho K., Schiessl B., Klein U., Butty P., Vallé M., Marion H., Shryock T.R., 2012. "Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals". *J Antimicrob Chemother.* 67(3): 638-51.
75. Kempf I., Fleury M.A., Drider D., Bruneau M., Sanders P., Chauvin C., Madec J.Y., Jouy E., 2013. "What do we know about resistance to colistin in *Enterobacteriaceae* in avian and pig production in Europe?" *Int J Antimicrob Agents.* 42(5): 379-83.
76. Wasyl D., Hoszowski A., Zajac M., Szulowski K., 2013. "Antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* isolated from animals at slaughter". *Front Microbiol.* 4: 221.
77. Laohasinnarong D., Thanachotsirivibul W., Limrungsukho W., Grongsang D., 2012. "Antimicrobial Susceptibility Patterns of *Escherichia coli* in Diarrheal Piglet Fecal Samples: Using Continuous Medicated Feed and Geographical Variation". *J Appl Anim Sci.* 5(1): 17-24.

7. IMPACTO DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN EL ECOSISTEMA ACUÁTICO

Sònia Luque. Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona.

Introducción

Los antimicrobianos podrían considerarse entre las familias de fármacos más eficaces en la mejora de la supervivencia y de la salud en la población humana. Sin embargo y de manera paralela a su uso en terapéutica clínica se han utilizado en la prevención y tratamiento de las infecciones en plantas y animales además de como promotores del crecimiento en los animales de granja/ganado.^(1,2)

En este último caso se han introducido a dosis bajas en el pienso animal con el objetivo de mejorar la calidad del producto (obtener una carne con menor porcentaje de grasa y mayor de proteínas).

Otra de las aplicaciones ha sido en el campo de la agricultura para el control de algunas enfermedades infecciosas en frutas (pera, manzana), hortalizas y algunas plantas ornamentales siendo la estreptomicina el más utilizado.⁽³⁾ Sin embargo, según datos de EUA, el uso de antibióticos en este campo representó menos del 0,5% de su consumo total.⁽⁴⁾

Finalmente, algunos antibióticos como oxitetraciclina, eritromicina, sárfloxacino o sulfonamidas se han utilizado también en el campo de la acuicultura como agentes profilácticos.⁽⁵⁾ En la mayoría de los países no se dispone de datos sobre el consumo de antimicrobianos este campo y sobre qué porcentaje puede representar sobre el total del consumo no humano de estos fármacos.

A pesar del uso tan extendido de antibióticos y durante décadas en todos estos campos, lo cierto es que no fue hasta hace poco años que la preocupación sobre su potencial riesgo o impacto sobre el medio ambiente se hizo más evidente.

En la última década se han publicado numerosos estudios evaluando las vías de entrada, su presencia y los posibles efectos de este grupo de fármacos en distintas áreas ambientales pero todavía son pocos los datos disponibles en los sistemas acuáticos.⁽³⁾

La contaminación de las aguas ambientales con productos farmacéuticos como los antibióticos puede proceder de fármacos de uso humano o veterinario. Todos los antibióticos se metabolizan más o menos extensamente por los humanos o los animales y son excretados (en su forma inalterada o en forma de metabolitos) a los efluentes y finalmente acaban llegando a las plantas de tratamiento de aguas. En el proceso de tratamiento de las aguas en estas plantas, estos compuestos no logran ser purificados completamente y acaban alcanzando las aguas superficiales, subterráneas y los sedimentos llegando finalmente a contaminar el agua de bebida.

En la figura 1 se resume el origen, vías de transporte y destino final de fármacos en el medio ambiente acuático.⁽⁶⁾

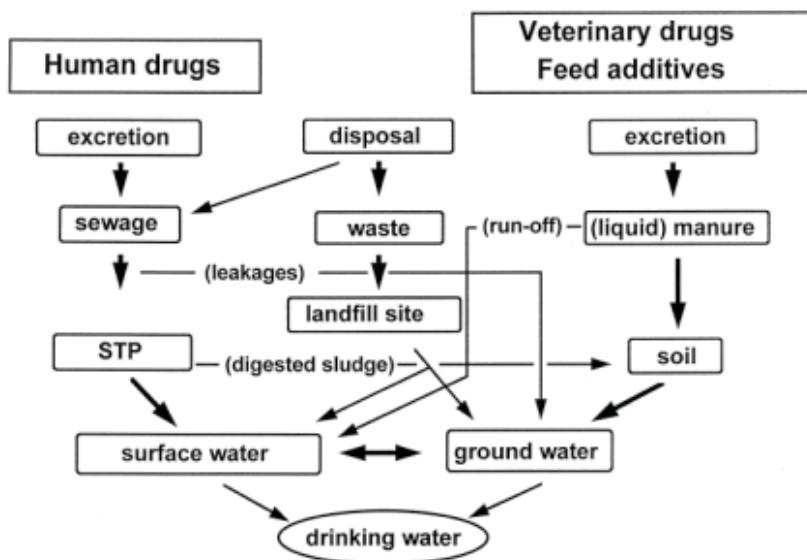


Figura 1. Figura que resume el origen, vías de transporte y destino final de los fármacos en el medio ambiente acuático.⁽⁶⁾

los últimos años han constituido un elemento clave para mejorar la detección de antibióticos presentes en las aguas debido a que las concen-

traciones detectadas pueden oscilar de un nivel de nanogramos a microgramos por litro de agua. Un ejemplo de ellos son los métodos de electroforesis capilar con detección ultravioleta, un método muy sensible para la detección de trazas de tetraciclinas en aguas subterráneas o superficiales⁽⁷⁾ o un método de multi-residuos mediante una extracción en fase sólida seguida de un análisis por cromatografía líquida acoplada a una detección por espectrometría de masas para la detección de penicilinas.⁽⁸⁾

L'*European Water Framework Directive* (WFD) (Directive 2000/60/EC) ha establecido las bases para regular los recursos de agua con el fin de conservar, proteger y mejorar su calidad y su uso sostenible y considera que todas las aguas superficiales deben alcanzar un buen estado químico y ecológico a nivel cualitativo y cuantitativo.

Sin embargo, la gran mayoría de los países no disponen de programas de control o monitorización de fármacos en el agua ambiental debido a dificultades de tipo práctico como son su elevado coste, la no disponibilidad de la tecnología analítica así como de la infraestructura necesaria para su detección y cuantificación.

Por este motivo, la información disponible sobre la contaminación de las aguas suele proceder de estudios desarrollados en proyectos de investigación o sondeos.

Del mismo modo que sucede con otros fármacos, las concentraciones de los antibióticos medidos en los diferentes compartimentos acuáticos como las aguas residuales o superficiales de distintos países son del mismo rango de concentración.

Los datos disponibles sugieren que las concentraciones de fármacos en las aguas superficiales, subterráneas y aguas parcialmente tratadas son normalmente inferiores a $0,1 \mu\text{g/L}$ (o 100 ng/L), mientras que las presentes en las aguas tratadas generalmente suelen hallarse por debajo de los $0,05 \mu\text{g/L}$ (o 50 ng/L). La mayoría de las familias de antibióticos han sido analizadas en diferentes experiencias. En la tabla siguiente se detallan algunos de los estudios publicados que han evaluado la presencia de antibióticos en el agua ambiental:

Tabla 1. Estudio analizando las concentraciones de distintos antibióticos en el agua ambiental.

Antibiótico	Efluente de planta tratamiento	Agua superficial	Agua subterránea	Referencias
Penicilinas Flucloxacilina Piperacilina	Hasta 200	Hasta 3 7 48		Färber y col. (2002) ⁽⁹⁾ Christian y col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Christian y col. (2003) ⁽¹⁰⁾
Macrólidos Azitromicina Eritromicina-H2O	Hasta 700	Hasta 20 Hasta 3	Hasta 2*	Färber y col. (2002) ⁽⁹⁾ Christian y col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Christian y col. (2003) ⁽¹⁰⁾
Clarithromicina	Hasta 287	Hasta 1.700	Hasta 49	Sacher y col. (2002) ⁽¹¹⁾ Hirsch y col. (1999) ⁽¹²⁾ Christian y col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Kolpin y col. (2002) ⁽¹³⁾ Calamari y col. (2003) ⁽¹⁴⁾ Alexy y col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Giger y col. (2003) ^(16, 17) Hirsch y col. (1999) ⁽¹²⁾ Christian y col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Calamari y col. (2003) ⁽¹⁴⁾ Alexy y col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Alexy y col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Giger y col. (2003) ^(16, 17) Sacher y col. (2002) ⁽¹¹⁾ Hirsch y col. (1999) ⁽¹²⁾ Christian y col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Kolpin y col. (2002) ⁽¹³⁾
Roxitromicina	Hasta 6.000	Hasta 190 Hasta 1700 Hasta 15,9		
	Hasta 400	Hasta 65		
	Hasta 328	Hasta 260		
	Hasta 240	Hasta 37		
	Hasta 38	Hasta 20,3		
	Hasta 68			
	Hasta 72			
	Hasta 1.000	Hasta 560 Hasta 14 Hasta 180	Hasta 26	Alexy y col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Alexy y col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Giger y col. (2003) ^(16, 17) Sacher y col. (2002) ⁽¹¹⁾ Hirsch y col. (1999) ⁽¹²⁾ Christian y col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Kolpin y col. (2002) ⁽¹³⁾
Fluorquinolonas	Hasta 100	Hasta 5		Färber y col. (2002) ⁽⁹⁾
Ciprofloxacino	Hasta 106	Hasta 19 9		Giger y col. (2003) ^(16, 17)
Norfloxacino Ofloxacino	Hasta 82	Hasta 30 Hasta 26,2 Hasta 120 20		Christian y col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Kolpin y col. (2002) ⁽¹³⁾ Calamari y col. (2003) ⁽¹⁴⁾ Kolpin y col. (2002) ⁽¹³⁾ Alexy y col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Christian y col. (2003) ⁽¹⁰⁾

Sulfonamidas Sulfametoxazol		Hasta 40 Hasta 163 Hasta 480 Hasta 52 Hasta 1.900	Fins a 20* Fins a 410 Fins a 470	Färber y col. (2002) ⁽⁹⁾ Alexy y col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Sacher y col. (2002) ⁽¹¹⁾ Hirsch y col. (1999) ⁽¹²⁾ Christian y col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Kolpin y col. (2002) ⁽¹³⁾ Hirsch y col. (1999) ⁽¹²⁾ Kolpin y col. (2002) ⁽¹³⁾ Kolpin y col. (2002) ⁽¹³⁾ Sacher y col. (2002) ⁽¹¹⁾ Sacher y col. (2002) ⁽¹¹⁾ Christian y col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Kolpin y col. (2002) ⁽¹³⁾
Sulfametacina	Hasta 1.000 Hasta 370	Hasta 2.000	Fins a 160	
Sulfametizol Sulfadiazina Sulfadimidina		Hasta 220 Hasta 130	Fins a 17	
Sulfadimetoxina		Hasta 7 Hasta 60	Fins a 23	
Tetraciclinas Tetraciclina Clortetraciclina Oxitetraciclina	Hasta 20	Hasta 1 Hasta 110 Hasta 690 Hasta 340 Hasta 19.2		Färber y col. (2002) ⁽⁹⁾ Kolpin y col. (2002) ⁽¹³⁾ Kolpin y col. (2002) ⁽¹³⁾ Kolpin y col. (2002) ⁽¹³⁾ Calamari y col. (2003) ⁽¹⁴⁾
Trimetoprim	Hasta 38 Hasta 660	Hasta 24 Hasta 200 Hasta 12 Hasta 710		Alexy y col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Sacher y col. (2002) ⁽¹¹⁾ Hirsch y col. (1999) ⁽¹²⁾ Christian y col. (2003) ⁽¹⁰⁾ Kolpin y col. (2002) ⁽¹³⁾
Ronidazol			Hasta 10	Sacher y col. (2002) ⁽¹¹⁾
Cloramfenicol	Hasta 68 Hasta 560	Hasta 60		Alexy y col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Hirsch y col. (1999) ⁽¹²⁾
Clindamicina	Hasta 110	Hasta 24		Alexy y col. (2006) ⁽¹⁵⁾ Christian y col. (2003) ⁽¹⁰⁾
Lincomicina		Hasta 730 Hasta 248,9		Kolpin y col. (2002) ⁽¹³⁾ Calamari y col. (2003) ⁽¹⁴⁾
Espiramicina		Hasta 74,2		Calamari y col. (2003) ⁽¹⁴⁾
Oleandomicina		Hasta 2,8		Calamari y col. (2003) ⁽¹⁴⁾
Tilosina		Hasta 280 Hasta 2,8		Kolpin y col. (2002) ⁽¹³⁾ Calamari y col. (2003) ⁽¹⁴⁾

**Tabla adaptada de Kümmerer, K., 2009. *Antibiotics in the aquatic environment – a review. Part I. Chemosphere.* 75(4): 417-434.⁽³⁾

Un aspecto importante que podría considerarse a la hora de evaluar la contaminación ambiental por antibióticos es el hecho que algunos de ellos como los beta-lactámicos, las estreptomicinas o los aminoglicósidos, son producidas por bacterias que se hallan en el suelo. Sin embargo, la densidad bacteriana en el agua libre es muy inferior a la presente en el lodo, los sedimentos o el suelo terrestre y no se espera que en este medio se hallen concentraciones detectables de antibióticos que sean de origen natural.⁽³⁾

A pesar de que las concentraciones de antibióticos y desinfectantes en el agua ambiental son muy inferiores (de varios órdenes de magnitud) a las que se logran durante su uso en terapéutica⁽¹⁸⁾, se desconoce qué cantidad de estos compuestos activos puede adsorberse y acumularse en las superficies sólidas de determinados compartimentos ambientales como el lodo, los sedimentos o el suelo ni bajo qué condiciones se pueden mantener biológicamente activos⁽¹⁹⁾. Tampoco se han analizado con exactitud los potenciales efectos de los metabolitos activos de estos antibióticos.⁽¹⁹⁾

Contaminación por antibióticos en los distintos compartimentos acuáticos

Contaminación en las aguas superficiales

Las bacterias resistentes y los antibióticos se hallan presentes en las aguas superficiales de ríos y lagos. Osorio y col. analizaron y cuantificaron la presencia de fármacos en 4 ríos españoles, concretamente el Llobregat, el Ebro, el Júcar y el Guadalquivir. Los niveles de fármacos se midieron tanto en las aguas superficiales como en los sedimentos en un total de 77 localizaciones diferentes de los 4 ríos estudiados. El río Llobregat y el Ebro fueron los que presentaban una mayor concentración de contaminantes y un riesgo ecotoxicológico más elevado. Entre los fármacos más frecuentes se encontraron los analgésicos/antiinflamatorios, los antibióticos y los diuréticos.⁽²⁰⁾

Otro estudio realizado en Girona investigó el nivel de contaminación de varios antibióticos de distintas familias (beta-lactámicos, lincosa-

midas, macrólidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, sulfonamidas, nitroimidazoles, etc) procedentes del mayor hospital de la ciudad y de aguas residuales municipales, así como la eficiencia en la eliminación de estos compuestos en la planta depuradora y su llegada al río Ter. La familia de antibióticos que estuvo presente en una mayor concentración fue la de las fluoroquinolonas, especialmente en los efluentes de los centros hospitalarios. El caso contrario fue el de las penicilinas y tetraciclinas que no se detectaron en las aguas residuales ni en las aguas del río, a pesar de ser antibióticos de un consumo elevado, un hecho seguramente relacionado con su alta inestabilidad química en el medio. Adicionalmente, a pesar de que la eliminación de los antibióticos en los tratamientos de las aguas en la planta depuradora fue eficiente, la mayoría de estos compuestos pudieron ser detectados en los efluentes de la estación y hasta un 80% fueron detectados en las aguas del río Ter.⁽²¹⁾

Contaminación en las aguas subterráneas

La presencia de antimicrobianos en las aguas subterráneas es muy poco frecuente y las concentraciones suelen ser inferiores a 1 mcg/L. Una de las posibles fuentes de contaminación de estas aguas es el filtrado/lixiviado de los campos fertilizados con estiércol de animales.^(22, 23) La carga de antibacterianos presente en las aguas subterráneas en las zonas rurales con una alta densidad de ganado se mantiene baja.^(3, 19)

López-Serna y col. analizaron la presencia de hasta 72 fármacos y 23 metabolitos en las aguas subterráneas de la ciudad de Barcelona tras la recolección de 31 muestras procedentes de distintos distritos y a diferentes profundidades, incluyendo muestras de acuíferos con distintas características geológicas. Los antibióticos fueron los fármacos detectados en una mayor frecuencia con niveles que alcanzaron los 1000 ng/L. Además, se confirmó que la principal fuente de contaminación del acuífero era la infiltración natural desde el río, el cual recibe grandes cantidades de los efluentes de las aguas depuradoras.⁽²⁴⁾

Contaminación en el agua potable/agua de consumo/agua de bebida

Varios experiencias han evaluado la presencia de antimicrobianos en el agua potable.^(3, 19)

Un estudio reciente analizó la presencia de un total de 21 antibióticos (5 macrólidos, 2 β-lactámicos, 3 tetraciclinas, 4 fluoquinolonas, 4 sulfonamidas y 3 fenicos) en el agua potable en la ciudad de Shangai y la consecuente exposición en 531 niños tras analizar sus concentraciones en orina.⁽²⁵⁾ El análisis del agua de bebida se realizó en 46 terminales de distribución de agua de grifo de la ciudad, 45 botellas de 14 marcas comerciales distintas y 8 aguas de garrafa de distintas marcas. De los 21 antibióticos analizados, sólo florfenicol y tiamfenicol fueron detectados en el agua del grifo (a una concentración media de 0,0089 ng/ml y 0,0064 ng/ml, respectivamente) y en 3 muestras de agua embotellada de la misma marca comercial (a concentraciones que oscilaron entre 0,00060 y 0,0010 ng/ml). En ninguna de las muestras del agua de garrafa se detectó la presencia de antibióticos. Por otro lado, tanto florfenicol como tiamfenicol junto con otros 17 antibióticos fueron detectados en muestras de orina. Sin embargo, la exposición total diaria y la frecuencia de detección de florfenicol i tiamfenicol en las muestras de orina analizadas fueron significativamente superiores a las predichas tras la exposición a las dosis procedentes del agua de bebida, lo que sugiere que la contaminación del agua de consumo juega un papel limitado en la exposición a antibióticos en los niños de esta región.⁽²⁵⁾

Contaminación de los sedimentos

Varias experiencias han demostrado la presencia de elevadas concentraciones de antibióticos capaces de inhibir el crecimiento bacteriano en los sedimentos acuáticos.⁽²⁶⁾ El hecho de que la exposición a estos fármacos sea tan concentrada a nivel local es un punto crítico a nivel de selección de resistencias. Los productos utilizados en la cría de peces pueden penetrar directamente desde el agua a los sedimentos sin ningún paso previo de purificación. Algunos ejemplos preocupantes son las fluoroquinolonas, las sulfamidas y las tetraciclinas que se adsorben inten-

samente y que se acumulan en gran cantidad en los sedimentos, aunque realmente se desconoce el tiempo que pueden ser activos y contribuir a la selección de resistencias. En la cría de peces (acuicultura y maricultura) el uso extenso de antibióticos para el tratamiento de las infecciones bacterianas se ha asociado con el desarrollo de resistencias en algunos microorganismos como *l'Aeromonas hydrophila*, *l'Aeromonas salmonicida*, *l'Edwardsiella triga*, *l'Edwardsiella ictaluri*, el *Vibrio anguillarum*, el *Vibrio salmonicida*, la *Pasteurella piscida* y *Yersinia ruckeri*.⁽²⁷⁾

Estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR) y su eficiencia en la eliminación de antibióticos

La mayoría de las aguas residuales proceden de diversas fuentes como los hospitales, las clínicas veterinarias, las viviendas particulares y las plantas de producción de la industria farmacéutica. El destino final de todas ellas son las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR) o plantas depuradoras donde son tratadas antes de ser excretadas al medio acuático ambiental. Los efluentes de estas plantas de tratamiento se consideran la principal vía de entrada de los compuestos farmacéuticos al medio acuático ambiental y una de las principales fuentes de contaminación del agua potable.

En las EDAR se combinan distintos procesos de tratamiento de las aguas como los lodos activados, la oxidación avanzada (tratamiento con ozono, radiación UV), la adsorción, las tecnologías de membrana (filtración, ósmosis inversa o electrodialisis), los lechos bacterianos, o los biodiscos, entre otros.

Uno de los grandes problemas radica en el hecho de que la eliminación de los productos farmacéuticos, entre ellos los antibióticos, en estas estaciones es ineficiente o incompleta⁽²⁸⁻³³⁾ ya que depende de muchos factores tanto del propio fármaco (propiedades específicas físicoquímicas) como de la estación (tipo tratamiento de las aguas, antigüedad del lodo, etc.).

En las zonas muy industrializadas la situación puede ser todavía más complicada, tal y como lo demuestra el estudio de Behera y col. que analizó la presencia y la eficiencia en la eliminación de 20 productos farmacéuticos, entre los que se incluyan antibióticos, en 5 estaciones

depuradoras de Ulsan, la ciudad más industrializada de Corea.⁽³⁴⁾

Las concentraciones agrupadas de todos los antibióticos analizados (sulfametacina, sulfametoazol, trimetroprim, lincomicina) en el afluente y en el efluente de la estación oscilaron entre 3.4 y 19.8 µg/L, y 1.9 a 21.3 µg/L, respectivamente. A diferencia de otros fármacos, como el paracetamol o los estrógenos, cuyas concentraciones se redujeron en un 99%, la depuración de algunos antibióticos fue mucho menos eficiente (tasa de depuración de entre el -11,2 y el 69%) y hasta que en algunos casos, como las lincosamidas, la concentración en el efluente superó a la del afluente. La mayor parte de la eliminación se produjo durante el proceso de segundo tratamiento de las aguas, en el que se aplican métodos biológicos.

Otra experiencia muy reciente evaluó la extracción de 19 antibióticos (4 macrólidos, 8 sulfonamidas, 3 fluoroquinolonas, 3 tetraciclinas y trimetroprim) en 4 plantas de tratamiento de aguas en China: dos ecológicas que usaban los métodos de humedales artificiales y las balsas de estabilización y dos de tipo convencional (mediante procesos de lodo activado y biofilm). Todos los antibióticos fueron detectados tanto en el afluente como en el efluente de las plantas siendo ofloxacino y algunos macrólidos de mayor concentración (concentraciones de hasta 5.411, 6.524, 964 y 957 ng/ml, respectivamente). Al contrario, las concentraciones más bajas fueron las de las sulfonamidas que fueron inferiores a 10 ng/ml. A pesar de que el tratamiento de las aguas logró una reducción de los niveles de todos los antibióticos excepto de ciprofloxacino, lo cierto es que la eliminación fue incompleta. Al comparar los dos sistemas de tratamiento, el método del lodo activado fue más eficiente que los procesos ecológicos.⁽³⁵⁾

Todas estas experiencias evidencian la necesidad de investigar y mejorar los procesos de tratamiento en estas estaciones, especialmente los procesos biológicos, con el fin de garantizar una eliminación eficiente y completa de estos compuestos y evitar su posterior introducción al ciclo del agua.

Fuentes contaminantes de antimicrobianos en las aguas

Los antibióticos presentes en las aguas ambientales proceden de distintas fuentes emisoras como las plantas de producción de la industria farmacéutica o los centros hospitalarios.

Plantas de producción farmacéutica

Las plantas de producción de fármacos representan una fuente importante de emisión de antibióticos a las aguas ambientales, especialmente en los países asiáticos, tal y como ha sido demostrado en varios estudios.⁽³⁶⁻³⁹⁾

Uno de ellos es el de Larsson y col. que analizó el impacto de la industria farmacéutica en el efluente de una planta depuradora que proporcionaba servicio a aproximadamente unas 90 plantas de fabricación de fármacos en Patancheru, India, uno de los países con una mayor producción de fármacos genéricos. Se detectaron concentraciones muy elevadas de antibióticos de amplio espectro en el efluente siendo ciprofloxacino el de la concentración más elevada (hasta 31,000 mcg/L).

Los Hospitales

Es ampliamente conocido que los hospitales son una fuente importante de entrada de antibióticos y de bacterias resistentes en las aguas de deshecho municipales.

Sin embargo y en contra de lo esperable, los hospitales no son la fuente principal de emisión de fármacos si los comparamos con las emisiones procedentes de aguas de la comunidad debido a un uso doméstico de estos fármacos.^(40, 41)

Un hecho preocupante es que las concentraciones de antibióticos detectadas en los efluentes de los centros hospitalarios son inferiores a las concentraciones mínimas inhibitorias 50% (CMI50), lo que podría favorecer el crecimiento bacteriano y la selección de cepas resistentes. Algunos estudios han detectado la presencia de cepas resistentes portadoras de distintos mecanismos de resistencia en los efluentes hospitalarios.⁽⁴²⁾

Un estudio interesante desarrollado en Europa analizó la presencia de 20 fármacos en efluentes de dos de los mayores hospitales de la ciudad de Oslo durante 12 semanas en las que se detectaron la presencia de fármacos incluyendo varios antibióticos como tetraciclinas (oxite-

traciclina, tetraciclina, doxiciclina, etc.), trimetroprim, ciprofloxacino o sulfametoxazol.⁽⁴³⁾ Paralelamente se analizaron las concentraciones de estos fármacos en el afluente de la planta depuradora de trabajo y se identificaron los mismos antibióticos presentes en el efluente excepto algunas tetraciclinas. La proporción de todos los fármacos procedentes de los hospitales que llegó a la planta depuradora fue < 10% con respecto al total.

Otro estudio recién publicado analizó la excreción de residuos de ciprofloxacino y bacterias resistentes en los efluentes de un hospital francés y los comparó con los datos de consumo de este antimicrobiano y los aislamientos bacterianos del hospital. Las concentraciones observadas de ciprofloxacino a lo largo de 2 semanas superaron las concentraciones ambientales predichas y se consideraron de riesgo potencial ecotoxicológico. También se detectó la presencia de biopelículas y de aislamientos de cepas resistentes a ciprofloxacino en el efluente, siendo las gammaproteobacterias las más frecuentes (*Aeromonadaceae* (69,6 %) i *Enterobacteriaceae* (22,6 %)). Un hecho preocupante es que un 60% de los 115 aislamientos bacterianos identificados presentaban resistencia hasta 6 antibióticos utilizados en el hospital, como aminoglucósidos o cefalosporinas de tercera generación. Estos resultados confirman el impacto de los hospitales como fuente de contaminación del medio acuático.⁽⁴⁴⁾

Los efectos de la contaminación ambiental acuática por antibióticos

Efectos sobre la salud humana

Se dispone de información limitada sobre las posibles consecuencias que la exposición a estos antibióticos durante la infancia puede tener a largo plazo en la salud humana. Wang y col. evaluaron la asociación entre la exposición a antibióticos procedentes de varias fuentes de contaminación, entre las que se incluyeron el consumo de alimentos o agua de bebida contaminadas y la adipogénesis en niños en edad escolar y demostró que algunos antibióticos aumentaban el riesgo de padecer obesidad.⁽⁴⁵⁾

Otro estudio reciente analizó la carga corporal de antibióticos en un total de 1.1064 niños escolarizados en distintas áreas geográficas del este de

China. Se analizaron las concentraciones en orina de 18 antibióticos (5 macrólidos, 2 beta-lactámicos, 3 tetraciclinas, 4 quinolones y 4 sulfonamidas) que mostraron frecuencias de entre el 0,4 -19,6%. En más del 50% de las muestras de orina se detectó la presencia de algún antibiótico y en 8 de ellos de ellos las concentraciones fueron superiores a 1 mcg/ml. Este estudio pone en evidencia el grave problema de exposición a antibióticos por parte de la población infantil debido a la contaminación presente en el agua de consumo o los alimentos.⁽⁴⁶⁾

Efectos sobre el medio animal acuático

La presencia de antimicrobianos contaminantes en el agua ambiental puede tener efectos sobre el medio animal acuático. Este fue el objetivo de un estudio que evaluó la toxicidad individual o combinada de varios antibióticos (amoxicilina, eritromicina, levofloxacino, norfloxacino y tetraciclinas) sobre dos organismos representativos del medio acuático como la cianobacteria *Anabaena* CPB4337 y la alga verde *Pseudokirchneriella subcapitata*. Los autores observaron que la cianobacteria era más sensible a los efectos tóxicos de la mayoría de los antibióticos. El riesgo ecotoxicológico (que se calculó mediante el ratio de concentración ambiental medida (MEC) entre la concentración predicha sin efecto (PNEC)) fue superior a 1 para la mezcla de eritromicina y tetraciclina en los efluentes de las aguas residuales.⁽⁴⁷⁾

Efectos sobre las resistencias bacterianas

La presencia de antibióticos en el medio ambiente podría ser un factor de riesgo de selección de las resistencias bacterianas. Estas especies acaban contaminando los organismos acuáticos y terrestres y acaban llegando hasta la especie humana a partir del agua de bebida.

La mayoría de las experiencias publicadas se basan en especulaciones teóricas sobre la posible influencia de la exposición de las bacterias a bajas concentraciones de antibióticos en las aguas ambientales y su impacto en la aparición de resistencias bacterianas, pero los datos experimentales son muy limitados.⁽¹²⁾

Si bien es cierto que numerosos estudios han identificado la presencia

de bacterias resistentes en el medio acuático^(26, 48, 49) y en el suelo⁽⁵⁰⁾ (Schmidt and Römbke, 2008), todavía se desconoce si las resistencias se pueden llegar a desarrollar en las plantas de tratamiento de aguas residuales, hecho que está todavía en discusión.

Resultados de algunos estudios sugieren que la transferencia y selección de mecanismos de resistencias no se favorece a concentraciones de antimicrobianos tan elevadas como las que se encuentran en los efluentes de los hospitales.⁽⁵¹⁾ Por otro lado, la presencia de bacterias resistentes y de material genético de transferencia de resistencia en ocasiones no se corresponde con las concentraciones y el espectro de actividad de los antimicrobianos presentes en el medio ambiente.⁽⁵²⁾

Un ejemplo de ello sería los antibióticos beta-lactámicos que se han detectado en agua ambientales a bajas concentraciones y que se hidrolizan fácilmente a temperatura ambiente mientras que en plantas de tratamiento de aguas residuales se han identificado bacterias resistentes a esta familia de antimicrobianos y el material genético que la codifica.⁽⁵³⁾

Conclusiones

En los últimos años ha aumentado considerablemente la información disponible sobre la presencia de antimicrobianos en el medio ambiente acuático. Numerosos estudios han detectado la presencia de una gran variedad de familias de antibióticos en los efluentes de los hospitales, las aguas residuales, las aguas subterráneas e incluso en el agua potable. Es obvio que el agua de bebida no debería contener ningún antimicrobiano ni cualquier otro fármaco debido a los riesgos potenciales sobre la salud humana.

Todo esto pone en evidencia la urgente necesidad de realizar un uso prudente de los antibióticos así como adoptar medidas específicas dirigidas a restringir su emisión al medio acuático. En primer lugar, en el proceso de comercialización de un nuevo fármaco la industria farmacéutica debería considerar un aspecto como la capacidad de degradación ambiental del fármaco. En segundo lugar, se debería promover una prescripción racional de los antibióticos así como la aplicación de medidas de control de los desechos y finalmente establecer medidas estandarizadas de con-

trol de las aguas urbanas (optimización de la recolección de las aguas residuales, de su tratamiento y del proceso de extracción de los residuos de fármacos en el agua potable).

En esta dirección hay que destacar un proyecto interesante que tiene por título *Pharmaceuticals for Human Use: Options of Action for Reducing the Contamination of Water Bodies* (<http://www.start-project.de/english.htm>), el proyecto START, que fue el primer estudio que recogió una serie de acciones de tipo práctico a nivel tipo político, de las administraciones, de las compañías farmacéuticas y de organizaciones científicas con el objetivo final de reducir la contaminación de las aguas por producto farmacéuticos.

Bibliografía

1. Smith D.L., Harris A.D., Johnson J.A., Silbergeld E.K., Morris Jr, J.G., 2002. “Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria”. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 99(9):6434-6439.
2. Cabello F.C., 2006. “Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment”. *Environ Microbiol.* 8(7):1137-1144.
3. Kümmerer K., 2009. “Antibiotics in the aquatic environment--a review--part I”. *Chemosphere.* 75(4): 417-434.
4. McManus P.S., Stockwell V.O., Sundin G.W., Jones A.L., 2002. “Antibiotic use in plant agriculture”. *Annu Rev Phytopathol.* 40:443-465.
5. Serrano P.H., 2005. “Responsible use of antibiotics in aquaculture”. *Fisheries Technical Paper 469*, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), Rome.
6. Ternes T., 1998. “Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers”. *Water Research.* 32:3245-3260.

7. Acero J.L., Benitez F.J., Real F.J., Roldan G., 2010. “Kinetics of aqueous chlorination of some pharmaceuticals and their elimination from water matrices”. *Water Res.* 2010;44(14):4158-4170.
8. Tong L., Wang YX., Hermo MP., Barrón D., Barbosa J., 2014. “Simultaneous determination and toxicological assessment of penicillins in different water matrices”. *Ecotoxicology*. 23(10):2005-13.
9. Färber H., 2002. “Antibiotika im Krankenhausabwasser (Antibiotics in the hospital sewage)”. *Hyg. Med.* 27: 35.
10. Christian T., Schneider R.J., Färber H.A., Skutlarek D., Meyer M.T., Goldbach H.E., 2003. “Determination of antibiotic residues in manure, soil, and surface waters”. *Acta Hydroch Hydrob.* 31: 36–44.
11. Sacher F., Gabriel S., Metzinger M., Stretz A., Wenz M., Lange F.T., Brauch H.J., Blankenhorn I., 2002. “Arzneimittelwirkstoffe im Grundwasser – Ergebnisse eines Monitoring-Programms in Baden-Württemberg (Active pharmaceutical ingredients in ground water – the results of a monitoring program in Baden- Württemberg (Germany))”. *Vom Wasser*. 99: 183–196.
12. Hirsch R., Ternes T., Haberer K., Kratz K.L., 1999. “Occurrence of antibiotics in the aquatic environment”. *Sci Total Environ.* 225(1-2): 109-118.
13. Kolpin D.W., Furlong E.T., Meyer M.T., Thurman E.M., Zaugg S.D., Barber L.B., Buxton H.T., 2002. “Pharmaceuticals, hormones, and others organic wastewater contaminants in US streams, 1999–2000: a national reconnaissance”. *Environ Sci Technol* 36(6): 1202–1211.
14. Calamari, D., Zuccato, E., Castiglioni, S., Bagnati, R., Fanelli, R., 2003. “Strategic of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in Northern Italy”. *Environ Sci Technol.* 37: 1241–1248.
15. Alexy R., Sommer A., Lange F.T., Kümmeler K., 2006. “Local use of antibiotics and their input and fate in a small sewage treatment plant – significance of balancing and analysis on a local scale vs. nationwide scale”. *Acta Hydroch. Hydrob.* 34(2): 587–592.

16. Giger W., Alder A.C., Golet E.M., Kohler H.P.E., Mc Ardell C.S., Molnar E., Siegrist H., Suter, M.J.F., 2003. "Occurrence and fate of antibiotics as trace contaminants in wastewaters, sewage sludges, and surface waters". *Chimia*. 57(1): 485–491.
17. Giger W., Alder A.C., Golet E.M., Kohler H.P.E., Mc Ardell C.S., Molnar E., Pham Thi N.A., Siegrist H., 2003. "Antibiotikaspuren auf dem Weg von Spital- und Gemeindeabwasser in die Fliessgewässer: Umweltanalytische Untersuchungen über Einträge und Verhalten (Traces of antibiotics on the way from hospital and local sewage treatment plant in flowing bodies of water: Environmentalanalytical investigations on their entry and behavior)". Dins: Track, T., Kreysa, G. (Eds.), *Spurenstoffe in Gewässern. Pharmazeutische Reststoffe und endokrin wirksame Substanzen (Trace materials in bodies of water. Pharmaceutical trace materials and endocrine active substances)*. 23-23 pp. Wiley-VCH GmbH &Co.: Weinheim.
18. Lorian V., 2005. *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore.
19. Kümmerer K., 2009. "Antibiotics in the aquatic environment--a review--part II". *Chemosphere*. 75(4): 435-441.
20. Osorio V., Larrañaga A., Aceña J., Pérez S., Barceló D., 2016. "Concentration and risk of pharmaceuticals in freshwater systems are related to the population density and the livestock units in Iberian Rivers". *Sci Total Environ*. 540(1): 267-277.
21. Rodriguez-Mozaz S., Chamorro S., Martí E., Huerta B., Gros M., Sánchez-Melsió A., Borrego CM., Barceló D., Balcázar JL. "Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river". *Water Res*. 1(69): 234-242.
22. Pruden A., Pei R., Storteboom H., Carlson K.H., 2006. "Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: studies in northern Colorado". *Environ. Sci Technol*. 40:7445-7450.
23. Sapkota A.R., Curriero F.C., Gibson K.E., Schwab K.J., 2007.

- “Antibiotic-resistant Enterococci and fecal indicators in surface water and groundwater impacted by a concentrated Swine feeding operation”. *Environ Health Persp.* 115(7):1040-1045.
24. López-Serna R., Jurado A., Vázquez-Suñé E., Carrera J., Petrović M., Barceló D., 2013. “Occurrence of 95 pharmaceuticals and transformation products in urban groundwaters underlying the metropolis of Barcelona, Spain”. *Environ Pollut.* 174:305-15.
 25. Wang H., Wang N., Wang B., Zhao Q., Fang H., Fu C., Tang C., Jiang F., Zhou Y., Chen Y., Jiang Q., 2016. “Antibiotics in Drinking Water in Shanghai and Their Contribution to Antibiotic Exposure of School Children”. *Environ Sci Technol.* 50(5): 2692-2699.
 26. Kümmerer K., 2004. “Resistance in the environment”. *J Antimicrob Chemother* 54:311-320.
 27. Serrano P.H., 2005. “Responsible use of antibiotics in aquaculture”. *Fisheries Technical Paper 469*, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), Rome.
 28. Santos JL., Aparicio I., Alonso E., 2007. “Occurrence and risk assessment of pharmaceutically active compounds in wastewater treatment plants. A case study: Seville city (Spain)”. *Environ Int.* 33(4): 596–601
 29. Gulkowska A., Leung HW., So MK., Taniyasu S., Yamashita N., Yeung LWY, Richardson BJ., Lei AP., Giesy JP., Lam PK., 2008. “Removal of antibiotics from wastewater by sewage treatment facilities in Hong Kong and Shenzhen, China”. *Water Res.* 42(1–2): 395–403.
 30. Sui Q., Huang J., Deng S., Yu G., Fan Q., 2010. “Occurrence and removal of pharmaceuticals, caffeine and DEET in wastewater treatment plants of Beijing, China”. *Water Res.* 44(2): 417-426.
 31. Lishman L., SmythSA., Sarafin K., Kleywegt S., Toito J., Peart T., Lee B., Servos M., Beland M., Seto P., 2006. “Occurrence and reductions of pharmaceuticals and personal care products and estrogens by municipal wastewater treatment plants in Ontario, Canada”.

- da”. *Sci Total Environ.* 367(2–3):544-558.
32. Jones OAH., Voulvoulis N., Lester JN., 2007. “The occurrence and removal of selected pharmaceutical compounds in a sewage treatment works utilizing activated sludge treatment”. *Environ Pollut.* 145(3):738-744.
 33. Rosal R., Rodríguez A., Perdigón-Melón JA., Petre A., García-Calvo E., Gómez MJ., Agüera A., Fernández-Alba AR., 2010. “Occurrence of emerging pollutants in urban wastewater and their removal through biological treatment followed by ozonation”. *Water Res.* 44(2):578-588.
 34. Behera SK., Kim HW., Oh JE., Park HS., 2011. “Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city of Korea”. *Sci Total Environ.* 409(20): 4351-4360.
 35. Dong H., Yuan X., Wang W., Qiang Z., 2016. “Occurrence and removal of antibiotics in ecological and conventional wastewater treatment processes: A field study”. *J Environ Manage.* 1(178):11-19.
 36. Larsson D.G., de Pedro C., Paxeus N., 2007. “Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals”. *J Hazard Mater.* 148(3): 751-755.
 37. Li D., Yang M., Hu J., Ren L., Zhang Y., Chang H., Li K. 2008. “Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river”. *Environ Toxicol Chem.* 27(1):80-86.
 38. Li D., Yang M., Hu J., Zhang Y., Chang H., Jin F., 2008. “Determination of penicillin G and its degradation products in a penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river”. *Water Res.* 42(1-2):307-317.
 39. Thomas K.V., 2008. “The relevance of different point sources”. Lectura del *First International Conference on Sustainable Pharmacy*, 24–25. April 2008, Osnabrück, Germany. <http://www.dbu>.

de/550artikel27307_135.html.

40. Schuster A., Hädrich C., Kümmerer K., 2008. “Flows of active pharmaceutical ingredients originating from health care practices on a local, regional, and nationwide level in Germany – is hospital effluent treatment an effective approach for risk reduction?” *Water Air Soil Poll.* 8:457-471.
41. Kümmerer K., Schramm E., 2008. “Arzneimittelentwicklung: Die Reduzierung von Umweltbelastungen durch gezieltes Molekül design (Pharmaceuticals development: the reduction of environmental impacts by specific molecule design)”. *UWSF*. 20: 249-263
42. Schwartz T., Volkmann H., Kirchen S., Kohnen W., Schön-Hölz K., Jansen B., Obst, U., 2006. “Real-time PCR detection of *Pseudomonas aeruginosa* in clinical and municipal wastewater and genotyping of the ciprofloxacin-resistant isolates”. *FEMS Microbiol. Ecol.* 57(1):158-167
43. Thomas K.V., Dye C., Schlabach M., Langford K.H., 2007. “Source to sink tracking of selected human pharmaceuticals from two Oslo city hospitals and a wastewater treatment works”. *J Environ Monitor.* 9(12):1410-1418.
44. Ory J., Bricheux G., Togola A., Bonnet JL., Donnadieu-Bernard F., Nakusi L., Forestier C., Traore O., 2016. “Ciprofloxacin residue and antibiotic-resistant biofilm bacteria in hospital effluent”. *Environ Pollut.* 28(214): 635-645.
45. Wang H., Wang N., Wang B., Fang H., Fu C., Tang C., Jiang F., Zhou Y., He G., Zhao Q., Chen Y., Jiang Q., 2016. “Antibiotics detected in urines and adipogenesis in school children”. *Environ Int.* 89-90: 204-11.
46. Wang H., Wang B., Zhao Q., Zhao Y., Fu C., Feng X., Wang N., Su M., Tang C., Jiang F., Zhou Y., Chen Y., Jiang Q., 2015. “Antibiotic body burden of Chinese school children: a multisite biomonitoring-based study”. *Environ Sci Technol.* 21;49(8): 5070-5079.

47. González-Pleiter M., Gonzalo S., Rodea-Palomares I., Leganés F., Rosal R., Boltes K., Marco E., Fernández-Piñas F., 2013. “Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: implications for environmental risk assessment”. *Water Res.* 15;47(6): 2050-2064.
48. Vanneste J.L., Cornish D.A., Yu J., Boyd R.J., Morris C.E., 2008. “Isolation of copper and streptomycin resistant phytopathogenic *Pseudomonas Syringae* from lakes and rivers in the central north island of New Zealand”. *NZ Plant Prot.* 61: 80-85.
49. Caplin J.L., Hanlon G.W., Taylor H.D., 2008. “Presence of vancomycin and ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* of epidemic clonal complex-17 in wastewaters from the south coast of England”. *Environ. Microbiol.* 10: 885–892.
50. Schmidt H., Römbke J., 2008. “The ecotoxicological effects of pharmaceuticals (antibiotics and antiparasiticides) in the terrestrial environment – a review”. Dins: En: Küpperer K, ed. *Pharmaceuticals in the Environment*. Heidelberg: Springer; 2008, 285-303.
51. Ohlsen K., Werner G., Ternes T., Ziebuhr W., Witte W., Hacker J., 2003. Impact of antibiotics on conjugational resistance in gene transfer in *Staphylococcus aureus* in sewage. *Environ Microbiol.* 5: 711-716.
52. Küpperer, K. (Ed.), “*Pharmaceuticals in the Environment*”. Dins: *Sources, Fate Effects and Risk Springer*. 3rd ed. pp. 285–303, Berlin, Heidelberg.
53. Längin A., Alexy R., König A., Küpperer K., 2009. “Deactivation and transformation products in biodegradability testing of b-lactams piperacillin and amoxicillin”. *Chemosphere*. 75(3): 347-354.

8. LOS PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS: ENTRE LA UTOPIA Y LA REALIDAD

José Miguel Cisneros Herreros

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospitales universitarios Virgen del Rocío y Virgen Macarena, Sevilla.

La crisis de los antibióticos y el imparable incremento de las infecciones por bacterias multirresistentes

Este año morirán 700.000 personas en el mundo por infecciones causadas por bacterias multirresistentes (BMR), y se estima que de seguir así, en el 2050, serán 10 millones las que fallecerán cada año, superando incluso las muertes por cáncer que para ese año serán de 8.2 millones. Estos datos proceden del reciente informe O'Neill , y vienen a reforzar otros mensajes previos como el de la Directora de la Organización Mundial de la Salud , que en 2014 dijo que “las resistencias bacterianas eran una gran amenaza para la salud pública mundial”, o el de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas que decía en 2007, “los antibióticos se acaban, es tiempo de actuar”.

¿Cómo hemos llegado a esta situación tan desesperada, cuando hace solo unos años prestigiosos científicos anunciaban que el final de las infecciones bacterianas estaba cerca?

El mal uso y el abuso de los antibióticos tanto en la medicina, como en la agricultura y en la ganadería, junto con el descenso, intenso y sostenido del desarrollo de nuevas moléculas antimicrobianas, son las principales causas de esta situación. Sendos factores se han potenciado por la globalización de personas y de productos animales, facilitando de manera extraordinaria la diseminación mundial de las BMR. En la medi-

cina hospitalaria más del 50% de las prescripciones son innecesarias o inapropiadas , y las consecuencias de este mal uso son muy graves: a) incrementan directamente la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con infecciones graves , b) reducen el número de antibióticos eficaces; y c) aumentan el gasto sanitario de forma considerable. En pacientes con infecciones graves el tratamiento antimicrobiano inapropiado es un factor independiente de mal pronóstico, bien porque no es activo frente al microorganismo responsable, bien porque siendo activo se administra tarde . En Europa se estima que estas las BMR ocasionan un gasto anual de 1.5 billones de € .

La razón fundamental del uso inapropiado de antimicrobianos es el conocimiento insuficiente de la cada vez más ingente y compleja información, que sobre el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades infecciosas, se ha producido de manera exponencial en las últimas tres décadas. En consecuencia la especialidad de enfermedades infecciosas se ha convertido en una especialidad médica con reconocimiento generalizado, con contadas e inexplicables excepciones como sucede en nuestro país . No es de extrañar por lo tanto que especialistas médicos y quirúrgicos de disciplinas distintas a las enfermedades infecciosas, en las que el núcleo de la formación continuada no son las infecciones, tengan dificultades para integrar adecuadamente tal magnitud de conocimientos. Según datos de una encuesta realizada en nuestro país entre médicos en formación (MIR), estos dudan frecuentemente a la hora de decidir sobre cuestiones básicas del proceso de prescripción de antimicrobianos. Así, el 50% de los MIR desconfían en dejar sin tratamiento antimicrobiano a pacientes sin gravedad y con diagnóstico incierto; el 50% se sienten inseguros para decidir la finalización del tratamiento, y; el 30% al seleccionar el antimicrobiano más apropiado . Este contexto de incertidumbre favorece el marketing comercial centrado en el empirismo terapéutico y dirigido a la promoción de los antimicrobianos más recientes.

La crisis de los antimicrobianos y de la BMR no es igual en todos los países. En general existe una relación directa entre la presión antibiótica y las resistencias, de tal manera que los países del centro y del norte de Europa, en los que el consumo de antimicrobianos es menor que en los países mediterráneos, las infecciones por BMR son también menos comunes y viceversa. El nivel de desgobierno y corrupción política en

Europa se ha identificado como un factor con influencia en el nivel de resistencias bacterianas y consumo de antimicrobianos de cada país.

En este dramático escenario internacional, España destaca negativamente. Así, el consumo extra-hospitalario de antimicrobianos en el año 2013 fue un 48% superior al de Alemania (20,9 DHD vs 14,1 DHD) según datos de la European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). Esta diferencia es aún mayor al comparar el perfil de prescripción, de forma que el consumo de betaláctamicos es un 101% superior al de Alemania (13.08 vs. 6.5 DDD/1000 habitantes) y el de quinolonas un 99% (2.57 vs. 1.29 DDD/1000 habitantes) . Y en resistencias, según de la European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) España ocupaba el 5º lugar en tasas de resistencia a quinolonas de *E. coli* (34% de resistencia) . Y en solo 10 años la tasa de resistencia de *Acinetobacter baumannii* a carbepenemas en nuestro país aumentó un 90%, y sólo el 18% de los aislados de *A. baumannii* son sensibles a este grupo de antibióticos.

Afortunadamente esta temible espiral de presión antibiótica-resistencia parece reversible. En un estudio realizado en Finlandia a principios de los noventa, se comprobó como la reducción a nivel nacional del uso de macrólidos en pacientes ambulatorios, se siguió de un descenso significativo en la resistencia a eritromicina de *Streptococcus pyogenes*. Y más recientemente, en Irlanda del Norte, la restricción de fluorquinolonas en atención primaria y en el hospital, como medida de control de una gran epidemia de infección por *Clostridium difficile* logró revertir la resistencia a ciprofloxacino de *E. coli* y la incidencia de *E. coli* BLEE.

Los programas de optimización de antimicrobianos.

Los programas de optimización de antimicrobianos (PROA), traducción libre de los *Antimicrobial stewardships programs* americanos, son una de las medidas propuestas para luchar contra la crisis de los antibióticos y las resistencias microbianas. Los PROA fueron recomendados en primer lugar por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en el año 2007, tras señalar que el uso de los antimicrobianos era muy deficiente . En el año 2012, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española

de Farmacia Hospitalaria (SEPH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública (SEMPSP), publicaron un documento de consenso que es la referencia para el diseño de los PROA de hospital . También las instituciones políticas han expresado la necesidad de la puesta en marcha de medidas contra las resistencias. La Comisión Europea en 2011 notificó a los estados miembros la obligatoriedad de poner en marcha programas para mejorar el uso de los antimicrobianos tanto en medicina como en veterinaria, así como la monitorización del resultado de los mismos . Y algunos países lo han puesto en marcha y financiado . En España se ha elaborado un plan nacional de lucha contra las resistencias pero aún no hay resultados de su aplicación, que es competencia de las comunidades autónomas . En Andalucía, en el año 2014 se puso en marcha el programa PIRASOA (Programa integral de prevención, control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, y uso apropiado de los antimicrobianos) con PROAs en cada uno de los centros de Atención Primaria y de los Hospitales del sistema sanitario público, y en dos años ha conseguido invertir la tendencia creciente en el consumo de antimicrobianos. Los resultados están disponibles en <http://ws140.juntadeandalucia.es/pirasoa>.

Este impulso profesional e institucional ha sido efectivo y la literatura se ha llenado de estudios relacionados con los PROA, que paradójicamente se han realizado siguiendo documentos basados en recomendaciones de expertos ante la escasez de ensayos clínicos específicos.

Por ello diseñar, aplicar y mantener un PROA no es tarea fácil. Requiere la realización de un trabajo en equipo de gran magnitud, porque tiene que llegar a todos los prescriptores del centro o del distrito, y modificar para bien conductas de prescripción equivocadas, e incorporar conocimientos sobre las infecciones y los antibióticos. La puesta en marcha de este programa entraña dificultades, como muestra una encuesta realizada en 2008 por la IDSA según la cual menos del 50% de los hospitales que contestaron tenían en funcionamiento alguna medida del programa . Datos de una encuesta realizada en España en el año 2009, muestran que por entonces solo una minoría, el 40%, de los 78 hospitales encuestados realizaba actividades relacionadas con PROAs Otra dificultad es que algunos médicos perciben negativamente estas medidas porque con ellas se sienten obligados o limitados en libertad de prescripción.

Los recursos necesarios en los PROA

La formación es la herramienta clave de los PROA, porque como se ha mencionado el problema del mal uso de los antibióticos se debe a un déficit estructural de formación. Los recursos de los PROA por tanto son los necesarios para llevar a cabo esta vasta actividad de formación pues se trata de una tarea transversal para llegar a todos los médicos prescriptores de antimicrobianos, que son prácticamente todos los especialistas clínicos tanto de hospital como de atención primaria.

El equipo PROA. El equipo PROA. Este recurso humano es el más importante y por ello su composición debe ser muy bien realizada teniendo en cuenta los principios de liderazgo clínico, y la composición multidisciplinar. El núcleo del equipo lo constituyen el microbiólogo, el farmacéutico, el preventivista y el clínico experto en enfermedades infecciosas. Otros especialistas deberán incluirse en función de la cartera de servicios del centro, y del liderazgo clínico mencionado. La distribución de responsabilidades entre los miembros del equipo debe hacer según su perfil de competencias, y es necesario la elección de un líder del mismo.^(21,22)

El apoyo institucional a los PROA es básico para concienciar sobre la gravedad del problema y dotar de los recursos necesarios para llevarlos a cabo. Por ello es ideal que sea el Director Médico del centro el director del programa, reforzando de esta manera lo que es, un programa de calidad asistencial para mejorar un grave problema de salud.

Los registros electrónicos de los indicadores de antimicrobianos, de resistencias, y de resultados clínicos, son imprescindibles para poder monitorizarlos y analizarlos de manera periódica y eficiente.⁽²²⁾

Las medidas de intervención de los PROA están basadas principalmente en recomendaciones de expertos, y dirigidas a mejorar la formación. Ninguna de ellas de forma aislada es suficiente por lo que se requieren programas con medidas integradas.

La incorporación de la formación on-line, l'*e-learning*, multiplica la capacidad de las medidas formativas.^(21,22) Es importante reconocer que las estrategias de formación pasiva, como la difusión de poster, boletines

de noticias y guías de diagnóstico y tratamiento solo tienen un efecto marginal y temporal en el cambio de la prescripción.

La adecuada presentación del PROA a los profesionales del centro, es imprescindible para que sea bien aceptado y asegurar la participación. Hay que explicar por qué, cómo y para qué se hace el programa, para ello el mejor escenario es la sesión clínica de cada servicio o unidad.⁽²²⁾

La evaluación del programa es también imprescindible, a través de la medición periódica de los indicadores más adecuados para conocer los resultados clínicos y de coste eficiencia. Son de tres tipos, a) indicadores relacionados con el consumo y la calidad del uso de los antimicrobianos, b) indicadores de los resultados microbiológicos, e c) indicadores de los resultados clínicos.^(18, 21, 22)

Los indicadores seleccionados han de ser medidos de forma periódica y frecuente para mantener la tensión del programa. El informe de evaluación de los resultados es un elemento de formación continuada básico, retroalimentación de la información, y a la vez un estímulo para la motivación profesional, más aún si tenemos en cuenta que los PROA, si están bien realizados, son muy eficaces, y los beneficios se aprecian de forma rápida porque la situación de partida es mala como se ha comentado anteriormente. Para que la monitorización sea eficiente es preciso disponer de registros electrónicos de los indicadores seleccionados.^(18, 21)

Este análisis inicialmente debe limitarse a la propia unidad y centro, y posteriormente con las correcciones necesarias, ampliarlo a la comparación entre unidades y centros semejantes, que estimulen la necesaria competencia y la mejora continua.⁽²²⁾

Resultados del PROA

En los hospitales, los PROA han mejorado la tasa de tratamientos inapropiados, y paralelamente reducido, la presión antimicrobiana, con una combinación heterogénea de intervenciones restrictivas y persuasivas.

En el año 2011, el Hospital Universitario Virgen del Rocío, puso en marcha el PRIOAM, un PROA basado en la formación, con una medida de

intervención de diseño propio, las asesorías clínicas, junto a otras convencionales, como las guías locales de diagnóstico y tratamiento y la retroalimentación de la información, además de la retirada de las medidas restrictivas previas. En el primer año de funcionamiento, logró mejorar la calidad de las prescripciones en un 26,4%, y reducir la presión antibiótica en un 26% (298 DDD/1000 estancias) y el gasto directo en antimicrobianos en un 42%, con una excelente aceptación profesional . Quedan por demostrar de manera consistente los beneficios clínicos de los PROA, incluido el impacto ecológico, con la reversión de las resistencias.

En atención primaria se realiza el 90% del consumo de antibióticos en humanos, y al igual que en el hospital, la calidad de la prescripción es baja. Según un estudio realizado en 2009, con criterios muy estrictos, solo el 19,9% de los antibióticos prescritos era adecuado . Por ambas razones los PROA son al menos tan necesarios y urgentes en atención primaria como en los hospitales. En atención primaria se han realizado diferentes actividades para mejorar la calidad de la prescripción de los antimicrobianos. En Sevilla, la realización y difusión de una guía de antimicrobianos basada en la epidemiología local, accesible desde la historia clínica digital, mejoró la tasa de prescripción apropiada del 36% al 57% . En Maryland (USA), la implantación de un sistema de apoyo a la decisión clínica en pacientes con infecciones respiratorias, activado en la prescripción electrónica, redujo la tasa de tratamientos injustificados con gatifloxacino y azitromicina del 22% al 3% . En Pensilvania y New Jersey un PROA basado en la formación de los pediatras de 25 centros, que consistió en una hora de formación específica y auditorias trimestrales con retroalimentación, redujo la tasa de prescripciones para neumonías fuera de las recomendadas en las guías al 4,2% en el grupo experimental frente al 16.3% en el grupo control . Escocia, en el 2008 puso en marcha, con éxito, un PROA a nivel nacional, abarcando la atención primaria y la especializada, dirigido al control de la epidemia nacional de infección por *C. difficile*.

Las principales limitaciones de los estudios realizados en atención primaria para mejorar el uso de antimicrobianos son las siguientes: a) los estudios nacionales carecen de una metodología precisa y repetible, más allá de la restricción de clases de antimicrobianos y la formación tradicional; b) los estudios de mejor calidad, ensayos clínicos, no evalúan resultados finales con variables clínicas y ecológicas; c) en general se

limitan a grupos de antimicrobianos y a síndromes específicos, no realizando verdaderamente un PROA integral; d) son proyectos con un horizonte temporal limitado; d) no analizan la aceptación de las medidas por los profesionales, aspecto importante para que cualquier intervención tenga éxito y perdure, y e) son intervenciones limitadas en el tiempo, con lo que el beneficio de las mismas es transitorio.

Una revisión sistemática de la literatura sobre las intervenciones para mejorar la prescripción de antimicrobianos en primaria, concluye que la efectividad de la intervención sobre la prescripción depende en gran medida de la conducta particular de prescripción y de las barreras al cambio en esa comunidad en particular, que no hay una intervención individual que puede ser recomendada, y que probablemente sean las intervenciones educativas multifacéticas las más eficaces

Consideraciones finales

Los PROA son una medida eficaz y necesaria en la lucha contra las resistencias microbianas. La puesta en marcha de estos programas entraña la necesidad de trabajar en equipos multidisciplinares, sin la cual no es posible el éxito, y la dotación de los recursos necesarios. En nuestro país, ambas condiciones son todo un reto. La primera porque el carácter individualista de la educación de los médicos prescriptores, y la estructura vertical de los servicios clínicos dificulta el trabajo en equipo, y la segunda porque las autoridades sanitarias aún no han entendido lo que está en juego, a juzgar por la inversión realizada hasta ahora. Afortunadamente existe y en grado destacado, el conocimiento, y las competencias de los especialistas más relacionados con la prevención el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades infecciosas para llevarlas a cabo.

Bibliografía

1. <http://amr-review.org/>
2. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. Últim accés, jul 2016.
3. Spellberg B., Guidos R., Gilbert D., Bradley J., Boucher H.W.,

- Scheld W.M., Bartlett J.G., Edwards J. Jr., 2008. “Infectious Diseases Society of America. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America”. *Clin Infect Dis.* 46(2):155-64.
4. Davey P., Brown E., Fenelon L., Finch R., Gould I., Holmes A., Ramsay C., Taylor E., Wiffen P., Willcox M., 2006. “Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals”. *Emerg Infect Dis.* 12(2): 211-6.
 5. Bratzler D.W., Houck P.M., Richards C., Steele L., Dellinger E.P., Fry D.E. Wright C., Ma A., Carr K., Red L., 2005. “Infection Prevention Project”. *Arch Surg.* 140:174-82.
 6. Cosgrove S.E., 2006. “The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs”. *Clin Infect Dis.* 42 Suppl 2:82-9.
 7. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson B., Tomlanovich M., Early goal-directed therapy collaborative group., 2001. “Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock”. *N Engl J Med.* 345:1368-77.
 8. European Centre for Disease Prevention and Control EMA. *ECDC/EMEA Joint Technical Report: the bacterial challenge: time to react*. Disponible a: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID5444. Últim accés, jul 2016.
 9. Cisneros J.M., 2013. “Poor Antimicrobial Training of Clinicians in Spain”. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 31(4):197-8.
 10. Navarro-San Francisco C., Del Toro M.D., Cobo J., De Gea-García J.H., Vañó-Galván S., Moreno-Ramos F., Rodríguez-Baño J., Pañó-Pardo J.R., 2013. “Knowledge and perceptions of junior and senior Spanish resident doctors about antibiotic use and resistance: Results of a multicenter survey”. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 31(4):199-204.
 11. Collignon P., Athukorala P.C., Senanayake S., Khan F., 2015. “Antimicrobial resistance: the major contribution of poor governance and corruption to this growing problem”. *PLoS One.* 10:e0116746.

doi:10.1371/journal.pone.0116746.

12. http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database/Pages/overview-country-consumption.aspx. Últim accés, jul 2016.
13. <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>. Últim accés, jul 2016.
14. Fernandez-Cuenca F., Tomás-Carmona M., Caballero-Moyano F., Bou G., Martínez-Martínez L., Vila J., Pachón J., Cisneros J.M., Rodríguez-Baño J., Pascual A; grupo del proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010., 2013. “In vitro activity of 18 antimicrobial agents against clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: multicenter national study GEIH-REIPI-Ab 2010”. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 31(1):4-9.
15. Seppala H., Klaukka T., Vuopio-Varkila J., Muotiala A., Helenius H., Lager K., Huovinen P., 1997. “The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance”. *N Engl J Med.* 337(7):441-6.
16. Aldeyab M.A., Harbarth S., Vernaz N., Keamey M.P., Scott M.G., Darwish Elhajji F.W., Aldiab M.A., McElnay J.C., 2012. “The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings”. *Br J Clin Pharmacol.* 74(1):171-9.
17. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E. Jr., Gerding D.N., Weinstein R.A., Burke J.P., Huskins W.C., Paterson D.L., Fishman N.O., Carpenter C.F., Brennan P.J., Billeter M., Hooton T.M., 2007. “Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship”. *Clin Infect Dis.* 44(2):159-77.
18. Rodriguez-Baño J., Paño-Pardo J.R., Alvarez-Rocha L., Asensio A., Calbo E., Cercenado E., Cisneros J.M., Cobo J., Delgado O., Garnacho-Montero J., Grau S., Horcajada J.P., Hornero A.,

- Murillas-Angoiti J., Oliver A., Padilla B., Pasquau J., Pujol M., Ruiz-Garbazosa P., San Juan R., Sierra R., 2012. “Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document”. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 30:22.e1–23.
19. <http://register.consilium.europa.eu/doc/srv?l=EN&f=ST%2016939%202011%20INIT>
 20. *UK five year antimicrobial resistant strategy 2013 to 2018.* www.gov.uk/government/publications/uk-5-year-antimicrobial-resistant-strategy-2013-to-201. Últim accés, jul 2016.
 21. <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/home.htm>. Últim accés, jul 2016.
 22. <http://ws140.juntadeandalucia.es/pirasoa>. Últim accés, jul 2016.
 23. Pope S.D., Dellit T.H., Owens R.C., Hooton T.M., 2009. “Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Results of survey on implementation of Infectious Diseases. Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship”. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 30(1):97–8.
 24. Paño-Pardo J.R., Padilla B., Romero-Gómez M.P., Moreno-Ramos F., Rico-Nieto A., Mora-Rillo M., Horcajada J.P., Ramón Arribas J., Rodríguez-Baño J., 2011. “Monitoring activities and improvement in the use of antibiotics in Spanish hospitals: results of a national survey”. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 29(1):19–25.
 25. Cisneros J.M., Cobo J., San Juan R., Montejo M., Fariñas M.C., 2013. “Education on antibiotic use. Education systems and activities that work”. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 31 Suppl 4:31-7.
 26. Davey P., Brown E., Charani E., Fenelon L., Gould I.M., Holmes A., Ramsay C.R., Wiffen P.J., Wilcox M., 2013. “Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients”. *Cochrane Database Syst Rev.* 30;(4): CD003543. doi:

10.1002/14651858.CD003543.pub3.

27. <http://activos-salud.com/prioam/>. Últim accés, jul 2016.
28. Cisneros J.M., Neth O., Gil-Navarro M^a.V., Lepe J.A., Jiménez-Parrilla F., Cordero E., Rodríguez-Hernández M.J., Amaya-Villar R., Cano J., Gutiérrez-Pizarraya A., García-Cabrera E., Molina J.; PRIOAM team, 2014. “Global Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Prescribing Practice in a Tertiary Hospital Center”. *Clin Microbiol Infect.* 20(1):82-8.
29. Fernández-Urrusuno R., Flores-Dorado M., Vilches-Arenas A., Serrano-Martino C., Corral-Baena S., Montero-Balosa M.C., 2014. “Adecuación de la prescripción de antibióticos en un área de atención primaria: estudio descriptivo transversal”. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 32(5):285-92.
30. Fernandez Urrusuno R, Flores Dorado M, Vilches Arenas A, Serrano Martino C, Corral Baena S, Montero Balosa MC., 2014. “Improving the appropriateness of antimicrobial use in primary care after implementation of a local antimicrobial guide in both levels of care”. *Eur J Clin Pharmacol.* 70(8):1011-20.
31. Rattinger G.B., Mullins C.D., Zuckerman I.H., Onukwugha E., Walker L.D., Gundlapalli A., Samore M., Delisle S., 2012. “A sustainable strategy to prevent misuse of antibiotics for acute respiratory infections”. *PLoS One.* 7:e51147.
32. Gerber J.S., Prasad P.A., Fiks A.G., Localio A.R., Grundmeier R.W., Bell L.M., Wasserman R.C., Keren R., Zaoutis T.E., 2013. “Effect of an outpatient antimicrobial stewardship intervention on broad-spectrum antibiotic prescribing by primary care pediatricians: a randomized trial”. *JAMA.* 309(22):2345-52.
33. Nathwani D., Sneddon J., Patton A., Malcolm W., 2012. “Antimicrobial stewardship in Scotland: impact of a national programme”. *Antimicrob Resist Infect Control.* 1(1):7. doi: 10.1186/2047-2994-1-7.
34. Arnold S.R., Straus S.E., 2005. “Interventions to improve antibiotic

- tic prescribing practices in ambulatory care. Cochrane Database of Systematic Reviews". 19(4):CD003539.pub2.
35. Ramos J.M., González-Alcaide G., Gutiérrez F., 2016. "Análisis bibliométrico de la producción científica española en Enfermedades Infecciosas y en Microbiología". *Enferm Infect Microbiol Clin*. 34(3):166–176.



REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA