

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Estudio de la resistencia a los antibióticos:
¿hacia dónde vamos?

Autora: Carmen Cano Núñez

Director: Dr. Manuel José Párraga Ramírez
Codirectora: Dra. M^a Luz Núñez Trigueros

Murcia, a 17 de mayo de 2020

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Estudio de la resistencia a los antibióticos:
¿hacia dónde vamos?

Autora: Carmen Cano Núñez

Director: Dr. Manuel José Párraga Ramírez
Codirectora: Dra. M^a Luz Núñez Trigueros

Murcia, a 17 de mayo de 2020

TRABAJO FIN DE GRADO



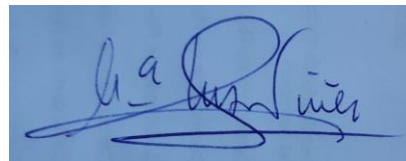
UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Cano Núñez	Nombre: Carmen
DNI: 48844033-Z	Grado en Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: Estudio de la resistencia a los antibióticos: ¿hacia dónde vamos?	

Los Drs. Manuel José Párraga Ramírez y M^a Luz Núñez Trigueros directores del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V.º B.º a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 12 de mayo de 2020



Fdo.: Manuel J. Párraga Ramírez

Fdo.: M^a Luz Núñez Trigueros

AGRADECIMIENTOS

A mis dos tutores, Dr. Manuel Párraga y Dra. M^a Luz Núñez, por su inestimable ayuda y dedicación, y especialmente a ella por haber querido formar parte de esto y haberlo hecho con tanta ilusión y compromiso.

A mis padres y a mi hermano por la paciencia, por escucharme y aconsejarme, por confiar en mi y por estar siempre a mi lado.

A mi familia y a mis amigos por el apoyo y ánimos infinitos y por sacarme siempre una sonrisa.

A Tania por haberse alegrado siempre de mis logros como si fuesen suyos y por haber estado siempre ahí.

Y a mis compañeros de Protección Civil Murcia por darme fuerzas y enseñarme a vivir la medicina de una manera muy diferente.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	7
ABREVIATURAS.....	11
RESUMEN.....	13
PALABRAS CLAVE.....	13
ABSTRACT.....	15
INTRODUCCIÓN	17
MATERIALES Y MÉTODOS.....	19
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA.....	31
TABLAS.....	39
FIGURAS	44

ABREVIATURAS

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

C3G: Cefalosporinas 3ª Generación

CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades

DDD: Dosis diaria definida

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades

EE. UU.: Estados Unidos

EPINE: Estudio de Prevalencias de las Infecciones Nosocomiales en España

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MDR: Multi-drug resistance, en español multirresistencia

OMS: Organización Mundial de la Salud

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

UE: Unión Europea

RESUMEN

Introducción: Desde el desarrollo de la penicilina, los antibióticos han supuesto un gran avance en la medicina moderna, previniendo y tratando infecciones y permitiendo el uso de cirugía, procedimientos invasivos y otros tratamientos fundamentales hoy día. Lamentablemente y, sobre todo por el uso abusivo de antimicrobianos, desde las últimas dos décadas se ha producido un aumento importante de las resistencias a los antimicrobianos. El propósito de este estudio es revisar las resistencias antimicrobianas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus* en España desde 2010 a 2018. Metodología: Se estudió la sensibilidad en España de estos microorganismos frente a diferentes antibióticos a partir de las muestras invasivas obtenidas de la base de datos europea EARS-Net desde 2010 a 2018. Resultados: Se ha observado un aumento de las resistencias antibióticas durante el periodo de estudio en prácticamente todos los microorganismos analizados. Discusión: La grave disminución de sensibilidad antibiótica de determinados microorganismos es un problema global, principalmente en aquellos que producen infecciones frecuentes y, en muchas ocasiones, hasta mortales, como es el caso de las bacterias gramnegativas. El mal uso de antimicrobianos es uno de los factores ya conocidos como inductor de estas resistencias. Conclusiones: España presenta unos niveles de resistencia antimicrobianas elevados en la mayoría de los microorganismos estudiados, que aumentaron desde 2010 a 2018. Es necesario un control exhaustivo del consumo de antibióticos para poder frenar el aumento de las multiresistencias antimicrobianas y potenciar el desarrollo de nuevas terapias.

Palabras clave: resistencia a los antibióticos, multiresistencia, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*.

ABSTRACT

Introduction: Since the penicillin development, antibiotics have been a breakthrough in modern medicine, preventing and treating infections and allowing the use of surgery, invasive procedures and other fundamental treatments nowadays. Unfortunately, and especially because of the abusive use of antimicrobials, there has been a significant increase in antimicrobial resistance for the past two decades. The purpose of this study is to look over the antimicrobial resistance of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus aureus* in Spain from 2010 to 2018. **Methodology:** The sensitivity of these microorganisms in Spain to different antibiotics was studied from invasive samples obtained from the European EARS-Net database from 2010 to 2018. **Results:** An increase in antibiotic resistance was observed during the study period in practically all the microorganisms analyzed. **Discussion:** The serious decrease in antibiotic sensitivity of certain microorganisms is a global problem, mainly in those that produce frequent infections and, in many cases, even death, as in the case of gram-negative bacteria. The abusive use of antimicrobials is one of the known factors that induce these resistances. **Conclusions:** Spain has high levels of antimicrobial resistance in most of the microorganisms studied, which significantly increased from 2010 to 2018. An exhaustive control of antibiotic use is needed in order to slow down the increase in antimicrobial multi-resistance and to improve the development of new therapies.

Key words: antibiotics resistance, multi-drug resistance, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, las enfermedades infecciosas han constituido una de las causas más importantes de mortalidad. Desde que, en la década de los años 40, se empezaron a utilizar los antibióticos en la práctica clínica, estos se han convertido en medicamentos imprescindibles para tratar las infecciones bacterianas, tanto en el ser humano como en los animales.

El desarrollo de resistencias a los antibióticos y la escasez de tratamientos alternativos son dos de los mayores problemas de salud pública y sanidad animal, afectando también a la ganadería, la agricultura, el medio ambiente, el comercio y, por tanto, a la economía mundial^{1, 2}. Por ello la resistencia a los antibióticos se ha transformado en una importante amenaza para la salud pública en todo el mundo³: implica aumento de los costes sanitarios, prolonga la estancia hospitalaria, provoca fracasos terapéuticos e, incluso, puede llegar a ocasionar la muerte^{4, 5}.

En 2016 en España, se produjeron 3.000 muertes por este tipo de infecciones de microorganismos multirresistentes². Y se estima que en 2050 el número de muertes ocasionado por bacterias multirresistentes alcance las 390.000 al año en toda Europa (aproximadamente 40.000 muertes anuales en España)². Se piensa que, de ser así, las resistencias antibióticas desplazarán al cáncer como primera causa de muerte²; de hecho, están cobrando tanta importancia que ya en 2018 las muertes por bacterias multirresistentes superaron las muertes por accidente de tráfico en España⁶.

Cuando los microorganismos se vuelven resistentes a los antibióticos de primera línea, se utilizan tratamientos que, con frecuencia, son más caros. La mayor duración de la enfermedad y del tratamiento aumenta los costes sanitarios. Se calcula que en Europa los costes añadidos ascienden a alrededor de 1.500 millones de euros extras por cuidados hospitalarios² y que, aproximadamente, 33.000 personas fallecen cada año como consecuencia de infecciones hospitalarias producidas por bacterias resistentes⁷.

Una de las principales causas de aparición de estas resistencias es el consumo frecuente y repetido de antibióticos, bien porque se emplean a dosis

y/o durante el tiempo incorrectos, o por su uso en infecciones víricas de vías altas, gripe y la mayoría de las enfermedades invernales, en las que el antibiótico no está indicado^{8, 9,10 11, 12}. Uno de los motivos más importantes de prescripción innecesaria de antibióticos en atención primaria es la incertidumbre en el diagnóstico de las patologías^{2, 11}. No obstante, parte importante de los antibióticos que se consumen ni siquiera han sido prescritos por un médico¹³. Las resistencias a los antibióticos ponen en riesgo los logros de la medicina moderna puesto que, sin antibióticos eficaces para prevenir y tratar infecciones, se podría ver comprometido el éxito de tratamientos como trasplantes de órganos, quimioterapias, cirugía mayor y otras¹⁴.

A finales del siglo XX, los principales problemas de resistencias antimicrobianas en España estaban causados por bacterias Gram positivas, sobre todo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) a nivel hospitalario y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilinas y a macrólidos a nivel comunitario¹⁴. Estas resistencias no solo no han desaparecido, sino que otras bacterias Gram positivas, como *Enterococcus spp.* resistente a glucopéptidos, empiezan a cobrar relevancia. Pero sin duda, la mayor amenaza hoy día contempla las bacterias Gram negativas, especialmente las *Enterobacterias*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, capaces de desarrollar resistencias a todos o casi todos los antibióticos disponibles¹⁴.

El propósito de este estudio es revisar los datos de las resistencias antimicrobianas de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. aureus* en España entre 2010-2018. Estos microorganismos han sido elegidos para este estudio en base a la lista que publicó la OMS en 2017 sobre «patógenos prioritarios» resistentes a los antibióticos en la que se incluyeron las 12 familias de bacterias más amenazadoras para la salud humana¹⁵. Esta lista se divide en tres categorías en base a la prioridad de encontrar nuevos antibióticos: crítica, alta o media. De los patógenos elegidos para nuestro estudio *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* pertenecen a la categoría “prioridad crítica” y *S. aureus* pertenece a la categoría “prioridad alta”¹⁵.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se han utilizado los datos de susceptibilidad antibiótica recogidos en la red europea supranacional de vigilancia de resistencia a los antimicrobianos, European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net desde 2010 a 2018^{16, 17, 18}. Esta base de datos, gestionada y coordinada por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), es el mayor sistema de vigilancia de la resistencia a los antibióticos en Europa. Recoge los microorganismos con importancia en el estudio de resistencias que comúnmente causan infecciones en humanos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Acinetobacter*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) a partir de muestras invasivas (sangre y LCR) de unos 1.400 hospitales de 24 países europeos^{16, 17, 18}.

E. coli, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *S. aureus* son los microorganismos elegidos en este estudio para analizar la evolución de las resistencias de cada uno de ellos a varios antibióticos. La base EARS-Net recoge las resistencias desde 2005, sin embargo, se han analizado los datos a partir de 2010 ya que el número de aislamientos (N) aportados era mayor y, por tanto, más significativo¹⁸. En el caso de *A. baumannii*, los datos disponibles corresponden al período 2013-2018.

Los antibióticos estudiados fueron cefalosporinas de tercera generación (C3G), carbapenems y quinolonas. Aunque la mayoría de las resistencias de cefalosporinas de tercera generación en enterobacterias corresponden a betalactamasas de espectro extendido (BLEE), en la base de datos no se distingue entre los diferentes mecanismos capaces de producir resistencia.

También se recogieron datos acerca de los microorganismos que presentaban resistencias combinadas a diferentes grupos de antibióticos. En el caso de *E. coli* y *K. pneumoniae*, resistencias a C3G, quinolonas y carbapenems; en *A. baumannii*, resistencia a carbapenems, aminoglucósidos y quinolonas; y en *P. aeruginosa*, resistencia al menos 3 de ceftazidima, aminoglucósidos, piperacilina/tazobactam (datos no mostrados), quinolonas y carbapenems.

RESULTADOS

En las Tablas 1-5 se puede ver la sensibilidad a diferentes antibióticos de las muestras aisladas en España de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *S. aureus* desde 2010 a 2018 y de *A. baumannii* entre 2013 y 2018 según EARS-Net¹⁸.

Según los datos del ECDC, la sensibilidad de *E. coli* a cefalosporinas de 3ª generación (C3G) osciló ligeramente entre el 87,6% y el 86,1% en 2018. Por el contrario, la sensibilidad de *K. pneumoniae* frente a este mismo grupo de antibióticos se redujo considerablemente a lo largo del periodo del estudio, disminuyendo del 89,7% de 2010 a 74,1% en 2018. *K. pneumoniae* fue el patógeno que presentó un mayor y progresivo aumento de las multirresistencias desde el 4,7% en 2010 a la importante cifra de 15,7% en 2018, debido fundamentalmente a la disminución de sensibilidad a las C3G.

Aproximadamente, sólo dos tercios de las muestras obtenidas de *E. coli* fueron sensibles a quinolonas (66,3% - 67,4%), aunque en los últimos años se ha visto un leve y progresivo aumento en sus cifras de sensibilidad. Sin embargo, la actividad de las quinolonas frente a *K. pneumoniae* ha ido descendiendo de un modo importante desde los datos recogidos de 2010 (83,2%) hasta el final del estudio en 2018 (74%).

La resistencia de *E. coli* a carbapenems fue menor de 1% a lo largo de todos los años estudiados. En cuanto a la sensibilidad de *K. pneumoniae*, aunque se había observado una leve disminución gradual, la resistencia frente a carbapenems se había mantenido por debajo del 5% hasta 2018, año en el que sólo el 94,7% de los aislamientos fueron sensibles.

La sensibilidad antibiótica de *P. aeruginosa* a ceftazidima también ha ido disminuyendo a lo largo de los años incluidos en el estudio, siendo 83,7% en 2010 y 75,8% en 2018. Frente a quinolonas, la sensibilidad ha aumentado ligeramente desde 2010 a 2018 (72,1% y 75,8% durante el periodo de estudio, respectivamente) aunque en 2014 hubo un ligero descenso. Respecto a los carbapenems, la sensibilidad en todos estos años osciló entre 79,4%-78,1%, exceptuando los años 2015 y 2016, donde la sensibilidad fue de 73,4% y

75,3%, respectivamente. En cuanto a las resistencias combinadas, han descendido ligeramente a lo largo del tiempo (del 12,3% en 2010 al 10,9% en 2018).

A. baumannii presentó una elevada multirresistencia (66,2% en 2013) aunque se ha ido observando un descenso de las resistencias con el transcurso del tiempo (44,4% en 2018). En 2013, solamente el 23,2% de los aislamientos fueron sensibles a carbapenems pero se ha producido un aumento gradual de la actividad de este antimicrobiano a lo largo de los años alcanzando, en 2018, una sensibilidad del 45,7%. Respecto a aminoglucósidos, la sensibilidad también aumentó entre 2013 y 2018 (de 28,6% a 49,3%, respectivamente) y frente a quinolonas (27,6% a 43,2%, respectivamente).

La sensibilidad de *S. aureus* a meticilina se mantuvo constante (74,7% de 2010 a 75,8% de 2018), presentando las peores cifras desde los años 2015 a 2017, años en los que la sensibilidad no alcanzó el 75%.

DISCUSIÓN

Se considera que una cepa bacteriana es resistente a un determinado antibiótico si la probabilidad de éxito terapéutico es nula o muy reducida, por lo que no se espera ningún efecto terapéutico^{12, 19}. Las infecciones provocadas por microorganismos multirresistentes (MDR) son una causa de interés general porque comprometen la selección de tratamientos antimicrobianos empíricos y definitivos apropiados²⁰. La aparición de estas multirresistencias, bien por mutaciones o por la adquisición de elementos móviles, implica en ocasiones un papel nulo de los tratamientos antibióticos⁴. Es la exposición a estos medicamentos la que produce la presión selectiva necesaria para la elevación y expansión de estos patógenos multirresistentes.

Este aumento de resistencias junto al escaso desarrollo de nuevos antimicrobianos en investigación ha llevado a la búsqueda de otro tipo de tratamientos alternativos como son el uso de nanopartículas metales como plata²¹ o titanio²² o tratamientos potenciales con bacteriófagos²³.

En las últimas décadas se ha encontrado un aumento dramático en la proporción y números absolutos de patógenos bacterianos que presentan resistencias a diferentes antibióticos. Organizaciones como Centros para el Control de la Enfermedad (CDC), el Centro Europeo para Prevención y Control de Enfermedades Infecciosas (ECDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideran las infecciones causadas por bacterias multirresistentes (MDR) como una enfermedad emergente y un grave problema de salud pública.

Según datos del ECDC, la sensibilidad de los aislamientos de muestras invasivas de *E. coli* a C3G en 2005 en España fue del 92%, y fue disminuyendo continuamente hasta 86,1% en 2018, sensibilidad muy inferior frente a países como Holanda y Noruega, que presentaron unas tasas de resistencias de 7,3% y 6,8%, respectivamente, mientras que los países con las cifras más elevadas fueron Bulgaria y Chipre que mostraron un porcentaje de resistencias de *E. coli* a C3G de 38,7% y 37,1% respectivamente²⁴. Esto concuerda con el estudio EPINE llevado a cabo en 2018, en el que las resistencias de *E. coli* frente a

C3G fue del 18,8%, tanto en las infecciones intrahospitalarias como en las adquiridas en la comunidad²⁵.

K. pneumoniae ha adquirido un importante papel en las infecciones de nuestro país, al igual que en muchos otros países de la UE y EE. UU. y es una de las especies más relevantes en infecciones comunitarias y nosocomiales, incluyendo neumonías, infecciones urinarias e infecciones de heridas^{5, 26, 27, 28, 29}. En el caso de *K. pneumoniae*, la sensibilidad a las C3G fue disminuyendo del 89,7% al 74,1% a lo largo de los años (Figura 1). Según el estudio EPINE 2018, apenas el 53% de los aislamientos de infecciones intrahospitalarias fueron sensibles a estos antimicrobianos²⁵. Estas cifras son considerablemente más bajas que las recogidas en la base europea (74,1%), probablemente debido a que en este estudio no se discrimina entre el origen de las muestras (invasivas y de otras localizaciones).

La resistencia a carbapenems en enterobacterias también supone un problema por su rápida dispersión entre diferentes especies y en diferentes países^{30, 31, 32, 33, 34, 35}. En numerosas ocasiones, estos microorganismos (especialmente *K. pneumoniae*) poseen otros mecanismos de resistencias, no sólo a betalactámicos, sino también a quinolonas, sulfamidas y aminoglucósidos, y se convierten en microorganismos multi o panresistente, lo que hace casi inexistente la posible terapia disponible^{20, 36}. En nuestro país, el porcentaje de resistencias combinadas a *K. pneumoniae* fue en 2010 de 4,7% y acabó siendo en 2018 del 15,7% (Figura 2), cifra algo menor que la media europea (19,6%), y muy por debajo de las cifras más altas que encontramos en Europa: Polonia y Grecia con el 51,4% y 50,4% respectivamente²⁴.

En un estudio en EE. UU. se estudiaron 36.756 aislamientos de enterobacterias de muestras invasivas entre 2008-2012 de las que el 3,5% presentaron resistencia a carbapenems²⁹. Las resistencias a carbapenems en enterobacterias no son elevadas en la mayoría de los países de la UE, aunque en Grecia y Rumania alcanzaron el 63,9% y 29,5% en 2018²⁴. En nuestro país, las tasas de resistencia en *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron menores del 1% y < 5%, respectivamente, a lo largo del estudio, excepto en 2018, en el que el número de aislamientos sensibles de *K. pneumoniae* superó el 5%.

P. aeruginosa es uno de los patógenos más importantes causante de infecciones adquiridas en el hospital que ha aumentado en todo el mundo. Debido a su amplia resistencia natural a los antimicrobianos por diferentes mecanismos, los carbapenems son ampliamente usados frente a estos microorganismos, tanto de modo empírico ante la sospecha de una infección causada por este microorganismo como de modo dirigido y, fácilmente, desarrollan resistencia a través de mutaciones cromosómicas o por adquisición horizontal de determinantes resistentes. El uso previo de quinolonas, C3G, piperacilina/tazobactam, carbapenems y aminoglucósidos es un importante factor para el desencadenamiento de estas resistencias.

Existen numerosos estudios describiendo las resistencias a carbapenems de *P. aeruginosa*^{29, 37, 38, 39}. Pese a que la sensibilidad frente a carbapenems en nuestro país fue baja, se mantuvo estable desde 2010 a 2018 (79,4% - 78,7%), excepto en 2015 y 2016, en los que la sensibilidad aún fue menor (73,4% y 75,3%, respectivamente). En otro estudio más reciente en el sur de España entre 2012-2017, las resistencias globales de *P. aeruginosa* a carbapenems fueron similares a las recogidas en 2017 en la base europea (19%)⁴⁰. Según los datos del ECDC, la multirresistencia de *P. aeruginosa* ha ido disminuyendo de un modo prolongado en España hasta el 10,9%, lo que supone un buen avance a la hora de poder elegir entre las diferentes terapias disponibles.

Los primeros aislamientos resistentes a carbapenems en *A. baumannii* aparecieron como consecuencia de un uso excesivo de este grupo de antibióticos para el tratamiento de un brote epidémico por *K. pneumoniae* que presentaba también resistencias a quinolonas y aminoglucósidos^{41, 42}. De hecho, uno de los factores de riesgo para la colonización por *A. baumannii* panresistente es el uso previo de cefalosporinas y quinolonas, junto a la ventilación mecánica y larga estancia hospitalaria^{43, 44, 45}. En 2013, más del 50% de *A. baumannii* resistentes a carbapenems aislados del sur y sureste de Europa también lo fueron a quinolonas y aminoglucósidos⁴⁶. Estas cifras fueron mayores en EE. UU., donde el número de aislamientos multirresistentes alcanzó el 63%⁴⁷. Pese a que la sensibilidad de *A. baumannii* frente a ceftazidima, carbapenems y aminoglucósidos ha sido y sigue siendo muy baja en nuestro país, se ha observado un aumento en la actividad de todos estos

antibióticos y un menor número de aislamientos resistentes a diferentes grupos antimicrobianos desde 2013 a 2018 (66,2% y 44,4%, respectivamente) (Figura 3).

S. aureus produce una amplia variedad de enfermedades que alcanzan desde grandes infecciones de la piel a infecciones de heridas postquirúrgicas, bacteriemias, endocarditis o neumonías⁵. El gran poder de adaptación de *S. aureus* a los antibióticos ha hecho que, ya desde los primeros años de su uso, emergieran *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM). Aunque los primeros aislamientos de SARM se encontraron en pacientes hospitalizados, rápidamente estos SARM aparecieron en una parte importante de infecciones comunitarias a lo largo de todo el mundo. En nuestro país, aproximadamente un 25% de los aislamientos de *S. aureus* fueron resistentes a meticilina a lo largo de todo el período (Figura 4), mientras que la media de los países de la UE no llegó al 17%. Rumania y Chipre presentaron las tasas más altas de SARM con un 43% y 40,2% respectivamente en 2018²⁴.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la relación entre el uso indiscriminado y mal indicado de antimicrobianos con el desarrollo de resistencias antibióticas^{48, 49}. Según datos globales de consumo de antibióticos, España se encuentra entre los más altos de Europa (26,3 DDD por 1.000 habitantes y día), sólo superados por Grecia con 34 DDD por 1.000 habitantes y día y Chipre con 28,3 DDD por 1.000 habitantes y día^{50, 51}. Sin embargo, en nuestro país se ha visto un descenso desde 2016 a 2018 (27,5 a 26 DDD por 1.000 habitantes y día), probablemente por las importantes campañas de concienciación de su uso^{51, 52}. Holanda fue el país con la menor cifra de consumo y disminución progresiva, tan solo 10,1 en 2009 y 9,7 en 2018 DDD por 1.000 habitantes y día^{51, 52}. La figura 5 muestra los resultados respecto al consumo antibiótico global en 2018 en los diferentes países europeos⁵¹.

Sin embargo, no todo es un problema de prescripción desde los hospitales y atención primaria, por guías obsoletas o por presión farmacéutica, ya que un tercio de los antibióticos que se consumen ni siquiera han sido prescritos por un médico (SemFYC)¹³. En 2018, la Comisión Europea publicó los resultados de una nueva encuesta Eurobarómetro respecto al conocimiento que tiene la

población sobre los antibióticos y sobre su correcto uso⁵³. Esto reveló que España es el tercer país consumidor de antibióticos de la UE habiéndolos consumido el 42% de los encuestados en el último año⁵³. Además, la mitad de los encuestados en nuestro país afirmaba que los antibióticos valían para matar virus, así como para el tratamiento de la gripe y el catarro, mientras que un 86% sabía que un uso innecesario de los mismos puede convertirlos en inefectivos. Por otro lado, el 5% admitía no haber obtenido el tratamiento antibiótico de un profesional sanitario, y el 13% creía que debía dejar el tratamiento cuando se sintiese mejor sin tener en cuenta lo pautado por su médico⁵³.

Estos resultados ponen de manifiesto muchos de los conceptos erróneos que persisten en la población en cuanto al uso y a la eficacia de los antimicrobianos, por lo que la información y la educación de la población deberían ser parte de cualquier plan de lucha contra la resistencia antimicrobiana en nuestro país y globalmente.

CONCLUSIONES

- *Escherichia coli* ha presentado una sensibilidad frente a las cefalosporinas de tercera generación (C3G) que se ha mantenido entre 2010 y 2018.
- La sensibilidad de *Klebsiella pneumoniae* frente a C3G ha disminuido considerablemente un 15'6% desde 2010 hasta 2018.
- Las resistencias de *E. coli* a carbapenems fueron muy bajas: <1% durante todo el periodo estudiado, mientras que el porcentaje de resistencias de *K. pneumoniae* a estos antimicrobianos, aunque no es alto, ha ido aumentando a lo largo de estos 9 años.
- Más del 20% de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* fueron resistentes tanto a ceftazidima como a quinolonas y a carbapenems, lo que supone un grave problema en el tratamiento frente a estos microorganismos.
- *Acinetobacter baumannii* fue el microorganismo con una menor sensibilidad a aminoglucósidos, quinolonas y carbapenems aunque la actividad de estos antimicrobianos ha ido aumentando durante todo el periodo del estudio de un modo importante.
- Los aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina fueron elevados en comparación con la mayoría de países europeos aunque estas cifras se han mantenido a lo largo de la etapa del estudio.
- Son imprescindibles el desarrollo de controles y campañas que fomenten la educación para un correcto uso de los antibióticos tanto por parte de la población como de los profesionales sanitarios.
- El aumento y la propagación de microorganismos resistentes a los antibióticos conlleva la necesidad de impulsar el desarrollo de nuevas terapias a corto y medio plazo que puedan ser usadas en un entorno donde las multiresistencias no hacen más que crecer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Stratchounski L, et al. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004; 10 (4): 349–383.

2. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos 2019-2021. Julio 2019.

Disponible en:
http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran_2019-2021_0.pdf?file=1&type=node&id=497&force=0

3. Lepape A, Jean A, De Waele J, Friggeri A, Savey A, Vanhems P, et al. European intensive care physicians' experience of infections due to antibiotic-resistant bacteria. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2020; 9(1).

4. Martínez-Martínez L y Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28 (4): 4-9.

5. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. Stockholm: ECDC; November 2013.

Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013>

6. I Foro Multidisciplinar sobre Resistencias Bacterianas: Acciones y medidas para combatir las resistencias bacterianas en España, una de las mayores amenazas para la salud pública. Noviembre 2018.

Disponible en:
http://www.medicosypacientes.com/sites/default/files/documento_de_consenso_sei_mc-sefh-sempsph_sobre_resistencias_bacterianas.pdf

7. Cassini A, Diaz Högberg L, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Skov Simonsen G, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. Noviembre 2018.

Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30605-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30605-4/fulltext)

8. L.A.M. Bronzwaer S, Cars O, Buchholz U, Mölsted S, Goettsch W, K. Veldhuijzen I, et al. The Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Europe. *Emerging Infectious Diseases*. 2002; 8 (3): 278-282.

9. Torroba L, Rivero M, Otermin I, Gil A, Iruin A, Maraví-Poma E, et al. Resistencia antimicrobiana y política de antibióticos: MRSA, GISA y VRE. *ANALES Sis San Navarra*. 2000; 23 (2): 68-80.

10. Van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial Drug Use and Resistance in Europe. *Emerging Infectious Diseases*. 2008; 14 (11): 1722-1730.

11. Campos J. Uso de los antibióticos en la comunidad: la prevalencia como punto de partida. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30 (10): 589–590.

12. Núñez ML. Estudio de la Susceptibilidad Antibiótica en el Área VII de la Región de Murcia (2011-2014) [Doctorado]. Universidad de Murcia. 2016.

13. SemFYC - Medicina familiar y comunitaria. [Internet]. semFYC. 2017 [cited 16 April 2020]. Disponible en: <https://www.semfyc.es/la-semfyc-y-sefac-pone-en-marcha-una-campana-de-recogida-de-antibioticos-para-impulsar-su-uso-prudente-y-frenar-la-resistencia-bacteriana/>

14. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos. Noviembre 2014. Disponible en: http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/plan_nacional_resistencia_antibioticos.pdf

15. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Febrero 2017. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1

16. European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net): About the network.

Stockholm: ECDC.
Disponibile en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-about>

17. European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net): Data collection and analysis. Stockholm: ECDC.
Disponibile en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>

18. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. ECDC.
Disponibile en: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

19. Vignoli R y Seija V. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. Temas de Bacteriología y Virología Médica. Uruguay; 2006. p. 649-662.

20. Magioracos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18(3): 268-281.

21. Mohamed DS, Abd El-Baky RM, Sandle T, Mandour SA, Ahmed EF. Antimicrobial activity of silver-treated bacteria against other multi-drug resistant pathogens in their environment. Antibiotics (Basel). 2020; 9 (4).

22. Sur VP, Mazumdar A, Ashrafi A, Mukherjee A, Milosavljevic V, Michalkova H et al. A Novel Biocompatible Titanium-Gadolinium Quantum Dot as a Bacterial Detecting Agent with High Antibacterial Activity. Nanomaterials (Basel). 2020; 10 (4).

23. Dvořáčková M, Růžička F, Dvořáková Heroldová M, Vacek L, Bezděková D, Benešik M et al. Therapeutic potential of bacteriophages for staphylococcal infections and selected methods for in vitro susceptibility testing of staphylococci. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2020; 69 (1): 10-18.

24. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.
Disponibile en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>

25. Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) 2018.

26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>

27. Díaz MA, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009, 27 (9): 503-510.

28. Gaynes R, Edwards JR; National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 (6): 848-854.

29. Zilberberg MD, Shorr AF. Prevalence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* among specimens from hospitalized patients with pneumonia and bloodstream infections in the United States from 2000 to 2009. *J Hosp Med*. 2013; 8 (10): 559-563.

30. Cercenado E. Actualización en las resistencias de las bacterias gramnegativo. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135 (supl 3): 10-15.

31. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet Infect Diseases*. 2013; 13 (9): 785-796.

32. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17 (10): 1791-1798.

33. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57 (12): 6344-6347.

34. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 1597-1606.

35. Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med*. 2015; 277 (5): 501-512.

36. Tseng IL, Liu YM, Wang SJ, Yeh HY, Hsieh CL, Lu HL. Emergence of carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* and spread of kpc-2 and kpc-17 in Taiwan: a nationwide study from 2011 to 2013. *PLoS*. 2015; 10 (9).

37. Micek S.T., Wunderink, R.G., Kollef, M.H. et al. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care*. 2015; 19 (219).

38. Palavutitotai N, Jitmuang A, Tongchai S, Kiratisin P, Angkasekwinai N. Epidemiology and risk factors of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *PLoS One*. 2018; 13 (2).

39. Riera E, Cabo G, Mulet X, García-Castillo M, Campo R del, Juan C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem resistance mechanisms in Spain: impact on the activity of imipenem, meropenem and doripenem. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66 (9), 2022-2027.

40. Fernández-Cuenca F, Tomás M, Tormo N, Gimeno C, Bou G, Pascual Á. Reporting identification of *Acinetobacter* spp genomic species: A nationwide proficiency study in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019; 37 (2): 89-92.

41. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*. 1996; 9: 148- 165.

42. Go ES, Urban C, Burns J, Mariano N, Mosinka-Snipas K, Rahal JJ, et al. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet*. 1994; 344 (8933): 1329-1332.

43. García-Garmendia JL, Ortíz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez FJ, Monterrubio-Villar J, Gili-Miner M. Mortality and the increase in length of stay attributable to the acquisition of *Acinetobacter* in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1999; 27: 1794- 1799.

44. Paterson DL. The Epidemiological Profile of Infections with Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Species. *CID*. 2006; 43 (2): 43-48.

45. Xie R, Zhang XD, Zhao Q, Peng B, and Zheng J. Analysis of global prevalence of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infections disclosed a faster increase in OECD countries. *Emerging Microbes & Infections*. 2018; 7 (31).

46. 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.

47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta: CDC; 2013. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>

48. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *Inf J Antimicrob Agents*. 2005; 26 (6): 463-472.

49. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46 (2): 155-1564.

50. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in Spain, 2018. ECDC. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/country-overview>

51. European Centre for Disease Prevention and Control. Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2018. ECDC. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>

52. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA, annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019.

Disponibile en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2018>

53. Special Eurobarometer 478 – November 2018 “Antimicrobial Resistance” Report.

Disponibile en: <https://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/index.cfm/Survey/getSurveyDetail/instruments/SPECIAL/yearFrom/1974/yearTo/2018/surveyKy/2190>

TABLAS

<i>E. coli</i>	C3G			Carbapenems			Quinolonas			Resistencias combinadas		
AÑO	N	S	%S	N	S	%S	N	S	%S	N	R	%R
2010	5696	4992	87,6	5696	5695	100,0	5696	3779	66,3	5696	311	5,5
2011	5600	4917	87,8	5593	5592	100,0	5597	3623	64,7	5594	275	4,9
2012	5672	4885	86,1	5670	5650	99,6	5654	3692	65,3	5651	330	5,8
2013	5932	5123	86,4	5921	5876	99,2	5926	3815	64,4	5921	346	5,8
2014	5821	5089	87,4	5817	5808	99,8	5818	3807	65,4	5814	308	5,3
2015	6428	5655	88,0	6399	6392	99,9	5818	3807	65,4	6416	353	5,5
2016	6800	5755	84,6	6794	6784	99,9	6797	4526	66,6	6791	421	6,2
2017	6027	5235	86,9	6026	6017	99,9	5781	3873	67,0	5774	316	5,5
2018	7923	6819	86,1	7924	7911	99,8	7616	5135	67,4	7598	485	6,4

Tabla 1. Sensibilidad (%) de *Escherichia coli* frente a C3G, carbapenems y quinolonas y resistencias combinadas (%) desde 2010 a 2018.

<i>K. pneumoniae</i>	C3G			Carbapenems			Quinolonas			Resistencias combinadas			
	AÑO	N	S	%S	N	S	%S	N	S	%S	N	R	%R
	2010	1161	1041	89,7	1161	1161	100,0	1161	966	83,2	1161	55	4,7
	2011	1145	987	86,2	1144	1138	99,5	1145	934	81,6	1145	95	8,3
	2012	1153	957	83,0	1152	1136	98,6	1150	928	80,7	1150	102	8,9
	2013	1241	995	80,2	1241	1212	97,7	1241	938	75,6	1241	139	11,2
	2014	1265	1033	81,7	1266	1225	96,8	1266	1008	79,6	1263	127	10,1
	2015	1491	1179	79,1	1483	1430	96,4	1508	1152	76,4	1488	174	11,7
	2016	1677	1292	77,0	1677	1613	96,2	1676	1260	75,2	1674	208	12,4
	2017	1513	1186	78,4	1510	1455	96,4	1486	1125	75,7	1484	190	12,8
	2018	1994	1477	74,1	1995	1890	94,7	1927	1427	74,1	1926	303	15,7

Tabla 2. Sensibilidad (%) de *Klebsiella pneumoniae* frente a C3G, carbapenems y quinolonas y resistencias combinadas (%) desde 2010 a 2018.

<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidima			Carbapenems			Quinolonas			Resistencias combinadas		
AÑO	N	S	%S	N	S	%S	N	S	%S	N	R	%R
2010	749	627	83,7	749	595	79,4	749	540	72,1	749	92	12,3
2011	836	692	82,8	839	677	80,7	838	607	72,4	839	106	12,6
2012	839	706	84,1	853	678	79,5	848	643	75,8	853	92	10,8
2013	825	704	85,3	825	648	78,5	825	603	73,1	825	101	12,2
2014	873	627	71,8	872	683	78,3	873	627	71,8	873	108	12,4
2015	881	645	73,2	872	640	73,4	881	645	73,2	874	124	14,2
2016	843	611	72,5	842	634	75,3	843	611	72,5	843	122	14,5
2017	868	661	76,2	861	683	79,3	868	661	76,2	863	94	10,9
2018	1102	835	75,8	1120	881	78,7	1102	835	75,8	1120	122	10,9

Tabla 3. Sensibilidad (%) de *Pseudomonas aeruginosa* frente a ceftazidima, carbapenems y quinolonas y resistencias combinadas (%) desde 2010 a 2018.

A. baumannii	Carbapenems			Aminoglucósidos			Quinolonas			Resistencias combinadas		
	N	S	%S	N	S	%S	N	S	%S	N	R	%R
AÑO												
2013	95	22	23,2	77	22	28,6	76	21	27,6	71	47	66,2
2014	78	27	34,6	80	31	38,8	79	26	32,9	78	43	55,1
2015	95	40	42,1	96	44	45,8	95	34	35,8	94	39	41,5
2016	106	38	35,8	106	49	46,2	106	33	31,1	106	47	44,3
2017	92	31	33,7	92	42	45,7	92	27	29,3	92	45	48,9
2018	81	37	45,7	81	40	49,4	81	35	43,2	81	36	44,4

Tabla 4. Sensibilidad (%) de *Acinetobacter baumannii* frente a carbapenems, aminoglucósidos y quinolonas y resistencias combinadas (%) desde 2013 a 2018.

<i>S. aureus</i>		SAMS		SARM	
AÑO	N	S	% S	R	%R
2010	1986	1483	74,7	503	25,3
2011	1950	1512	77,5	438	22,5
2012	1899	1440	75,8	459	24,2
2013	1777	1376	77,4	401	22,6
2014	1920	1495	77,9	425	22,1
2015	1969	1471	74,7	498	25,3
2016	1945	1443	74,2	502	25,8
2017	1856	1390	74,9	466	25,1
2018	2444	1852	75,8	592	24,2

Tabla 5. Sensibilidad (%) de *Staphylococcus aureus* a metilina (SAMS) y resistencia (%) de *Staphylococcus aureus* a metilina (SARM).

FIGURAS

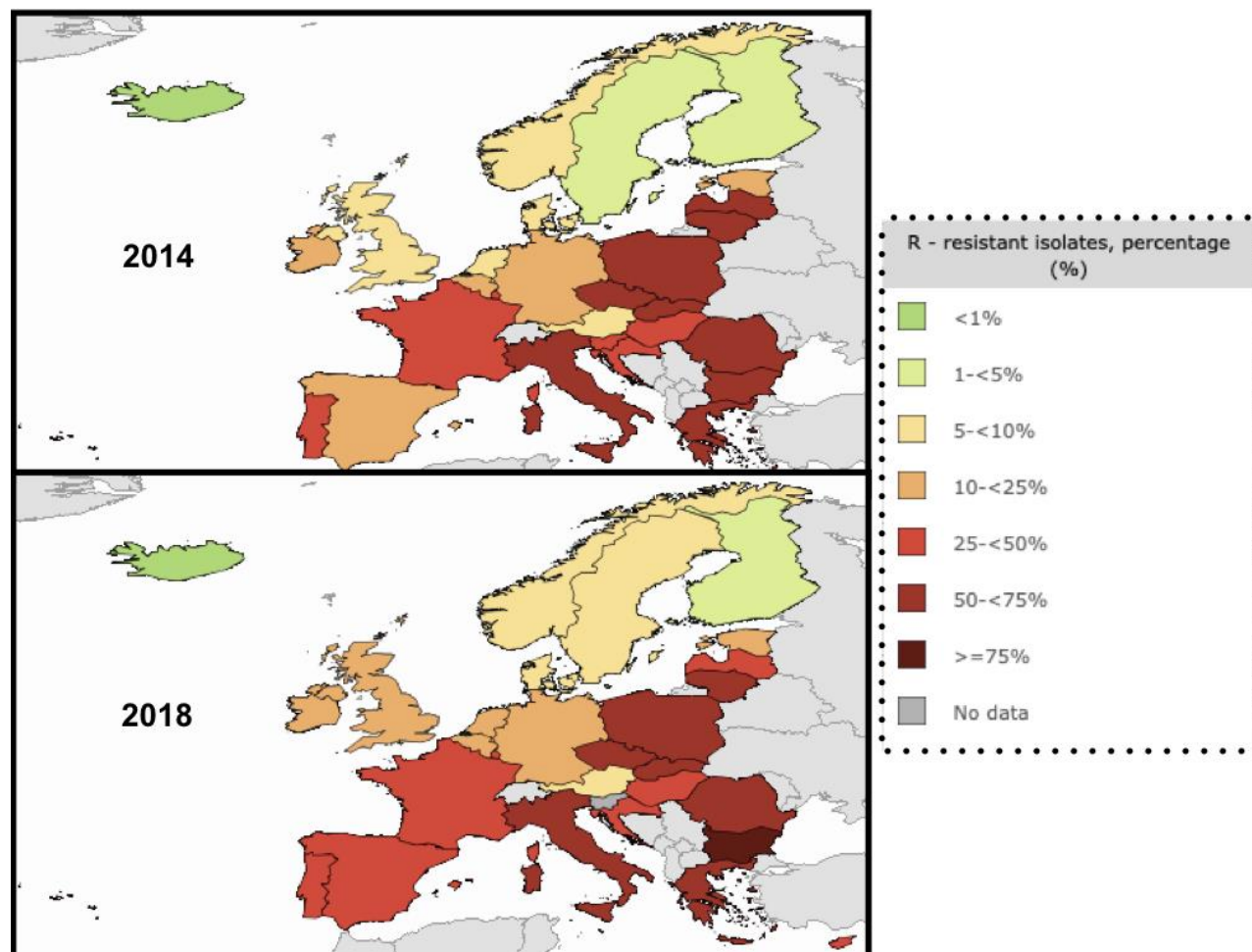


Figura 1. Resistencias (%) de *Klebsiella pneumoniae* a C3G en Europa en 2014 y 2018¹⁸.

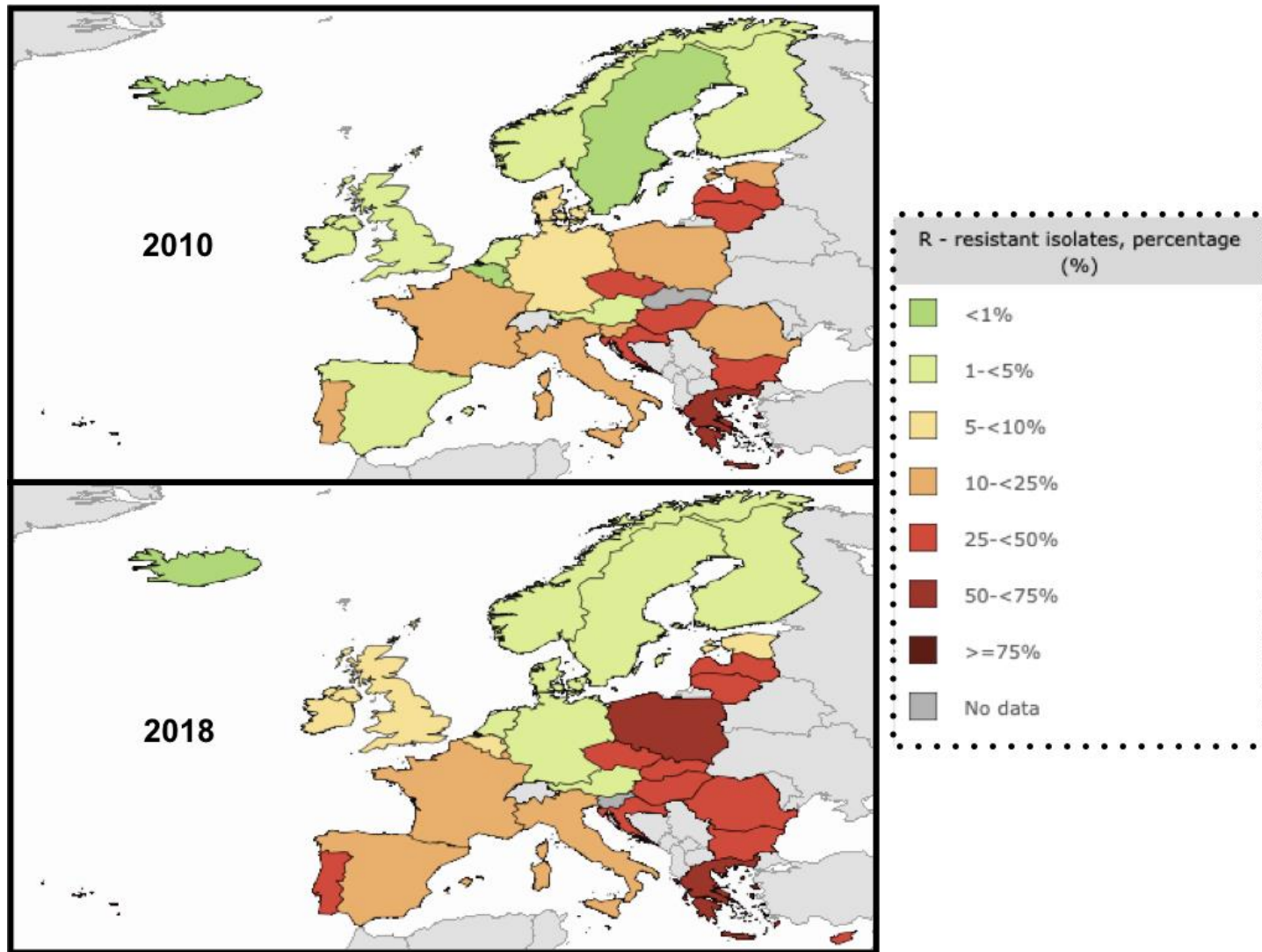


Figura 2. Resistencias (%) combinadas de *Klebsiella pneumoniae* a C3G, carbapenems y quinolonas en Europa en 2010 y 2018¹⁸.

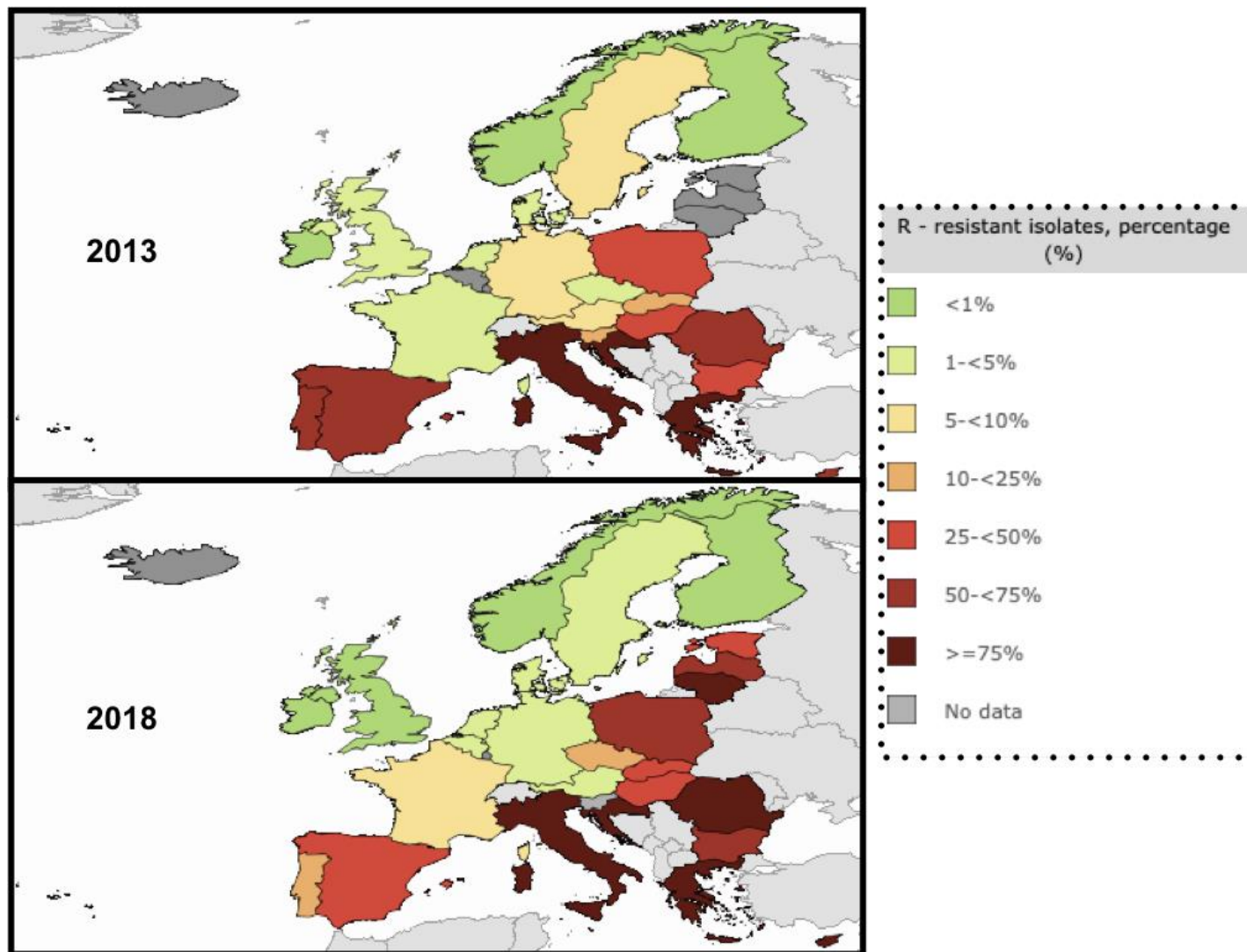


Figura 3. Resistencias (%) combinadas de *Acinetobacter baumannii* a aminoglucósidos, quinolonas y carbapenems en Europa en 2013 y 2018¹⁸.

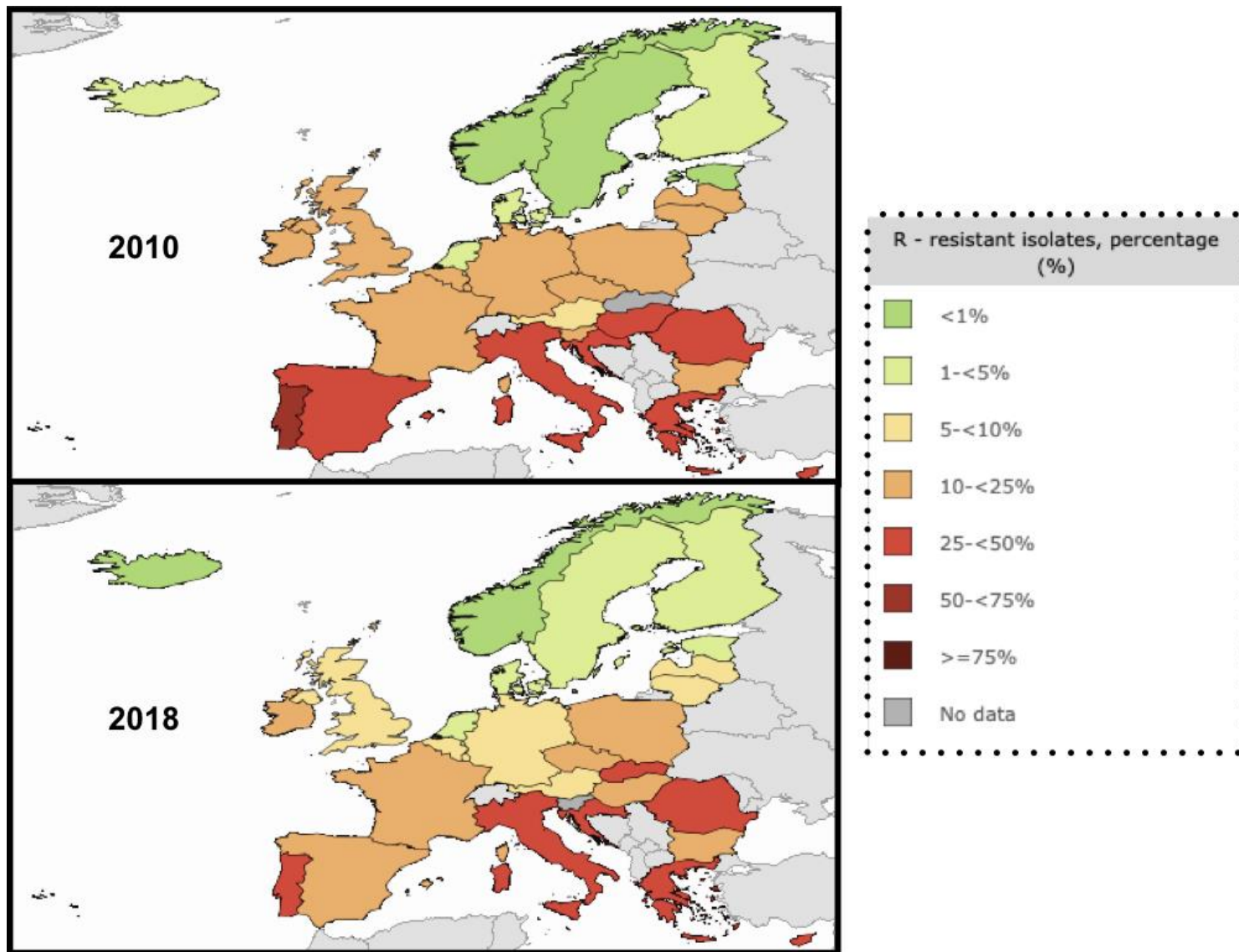


Figura 4. Resistencias (%) a metilicina de *Staphylococcus aureus* (SARM) en Europa en 2010 y 2018¹⁸.

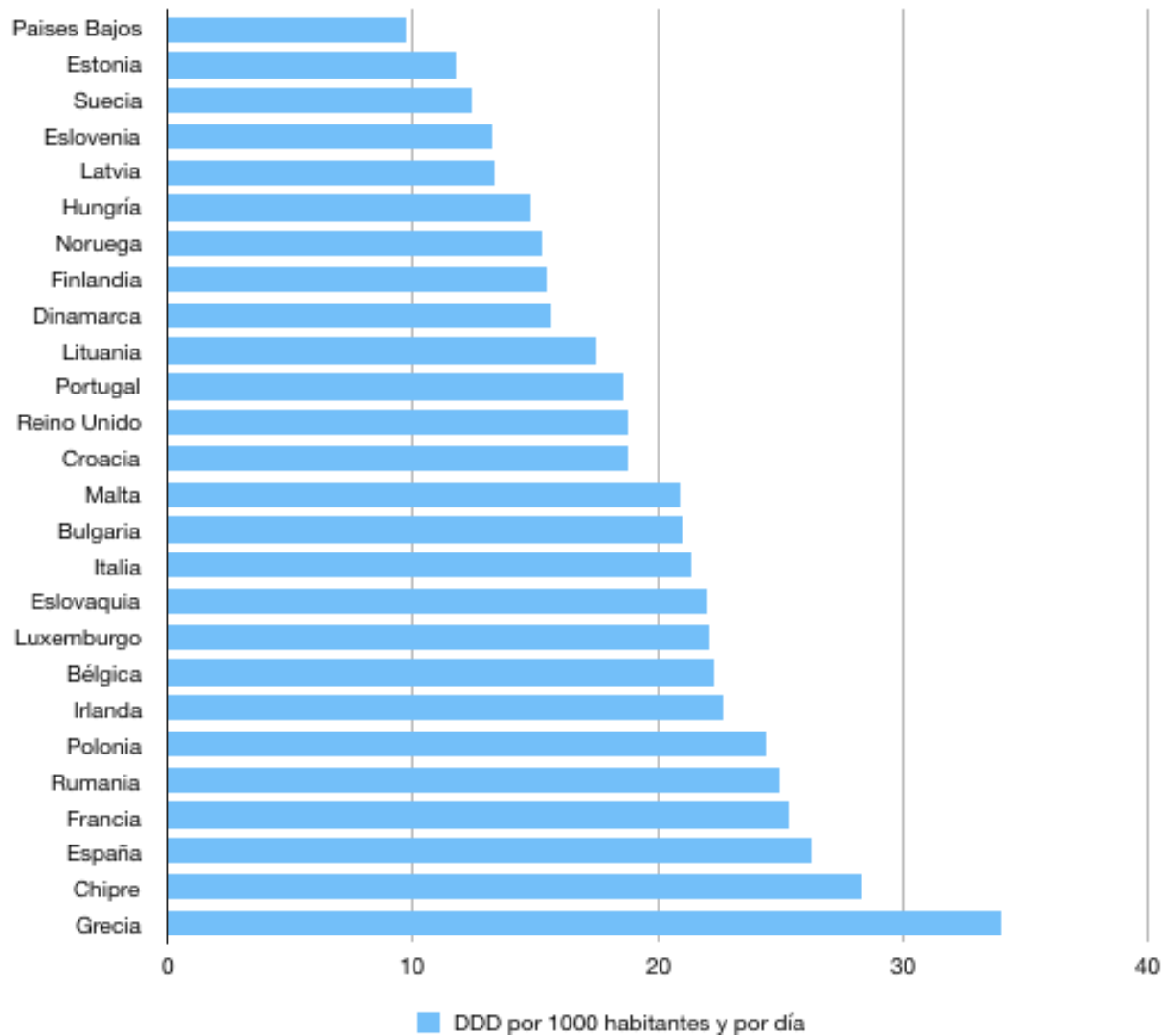


Figura 5. Consumo de antibióticos global (hospitalario y en la comunidad) en los países de Europa en 2018. Expresado en DDD por 1000 habitantes y por día⁵¹.

