



I N S T I T U T O D E E S P A Ñ A

LA RESISTENCIA BACTERIANA, PARADIGMA DE SUPERVIVENCIA

POR EL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. D. FRANCISCO JAVIER CASTILLO GARCÍA

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN PÚBLICA COMO ACADÉMICO DE NÚMERO
EL DÍA 17 DE NOVIEMBRE DE 2016

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

DEL

ILMO. SR. D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA

ACADÉMICO DE NÚMERO



REAL ACADEMIA DE MEDICINA
ZARAGOZA
2016

LA RESISTENCIA BACTERIANA,
PARADIGMA DE SUPERVIVENCIA



INSTITUTO DE ESPAÑA

LA RESISTENCIA BACTERIANA, PARADIGMA DE SUPERVIVENCIA

POR EL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. D. FRANCISCO JAVIER CASTILLO GARCÍA

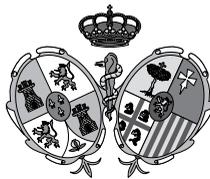
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN PÚBLICA COMO ACADÉMICO DE NÚMERO
EL DÍA 17 DE NOVIEMBRE DE 2016

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

DEL

ILMO. SR. D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA

ACADÉMICO DE NÚMERO



REAL ACADEMIA DE MEDICINA
ZARAGOZA
2016

Depósito Legal: Z-1433-2016

Edita y distribuye:

Real Academia de Medicina
Plaza Basilio Paraíso, 4 – 50005 Zaragoza

Composición e impresión:

Navarro & Navarro Impresores. Corona de Aragón, 28, local – 50009 Zaragoza

*A los que me han ayudado
y a todos de los que he aprendido*

SUMARIO

La resistencia bacteriana, paradigma de supervivencia

Francisco Javier Castillo García

Palabras de salutación, memoria y agradecimientos	11
Introducción: El equilibrio es la esencia de la coexistencia.	14
El descubrimiento de los antimicrobianos: la era antibiótica	14
El origen de la resistencia bacteriana a los antibióticos.	15
Entornos ecológicos de difusión de microorganismos resistentes	16
¿Dónde nos encontramos? ¿Cuál es la gravedad del problema?	18
Cuándo advertimos la aparición de la resistencia	19
Nuevos mecanismos de resistencia para viejos antibióticos rescatados	20
La resistencia es un proceso natural e inevitable	21
La dimensión del problema.	21
Las consecuencias.	22
La relación entre consumo y resistencia.	23
La globalización también incluye a la resistencia	24
La resistencia es un desafío complejo	25
Niveles en los que se produce la diseminación de la resistencia.	25
Clases de resistencia	26
La resistencia natural.	26
Mejor resistente que virulento	26
El capitalismo genético y las “superbacterias”.	27
La resistencia adquirida	27
Las mutaciones	27
La adquisición de nuevo material genético en vida de la bacteria.	28
Estabilidad en la expresión fenotípica de la resistencia.	29
O usamos bien los antimicrobianos o asistiremos al fin de la era antibiótica	29

Resistencia en infecciones por bacterias, hongos, virus y parásitos	31
Qué podemos hacer	31
La necesidad de coordinar actuaciones	32
Profilaxis de exposición: evitar la transmisión de las infecciones	32
Profilaxis de disposición: la estrategia vacunal	33
La presión antibiótica selectiva	33
Programas de optimización del uso apropiado de antimicrobianos (PROA)	33
Los organismos dirigentes: la autoridad legislativa y ejecutiva	34
La industria farmacéutica	36
Nuevos antimicrobianos y recuperación del “patrimonio cesante”	37
Nuevas herramientas de diagnóstico microbiológico	38
La gestión de los laboratorios de Microbiología: compromiso y disponibilidad	39
Los dispensadores: farmacéuticos	40
Los prescriptores: médicos y veterinarios	41
Optimizar los regímenes terapéuticos	41
La formación de los profesionales	42
Los usuarios: pacientes y población general	42
La dimensión social del uso de los antibióticos	42
Respuesta global	43
La investigación	43
Bibliografía	44
Discurso de contestación Ilmo. Sr. D. Mariano Mateo Arrizabalaga	47

LA RESISTENCIA BACTERIANA,
PARADIGMA DE SUPERVIVENCIA

POR EL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. D. FRANCISCO JAVIER CASTILLO GARCÍA

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN PÚBLICA
COMO ACADÉMICO DE NÚMERO

PALABRAS DE SALUTACIÓN, MEMORIA Y AGRADECIMIENTOS

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza,
Excmas e Ilmas Autoridades
Excmos e Ilmos Académicas y Académicos
Compañeros y amigos
Querida familia
Señora y señores

Me embarga en este momento un sentimiento de enorme gratitud hacia todos ustedes, señores Académicos, porque acordaron, tras examinar los méritos y trayectoria que he podido atesorar, otorgarme el alto honor de nombrarme académico electo, que lleva parejo el privilegio de ocupar hoy esta tribuna, por la que han pasado dictando su magisterio los más cualificados y reconocidos académicos, científicos e investigadores, además de poder integrarme en esta muy ilustre institución. Agradecimiento que comparte espacio con un no menos sentido de profunda responsabilidad, que nace del respeto que siento por esta institución y por quienes antes y ahora la han construido y pulido para que brille con luz propia en el panorama intelectual de la sociedad que nos acoge.

Soy pues consciente del honor que se me otorga y del compromiso que adquiero con ustedes y con esta Real Academia. Espero estar a la altura del reto y que, con el tiempo y el trabajo, pueda responder a la confianza que han depositado en mí.

Quiero expresar mi agradecimiento hacia el Excmo Sr Académico y Presidente de Honor de esta Real Academia, el profesor D. Fernando Solsona Motrel, al ya fallecido, Ilmo Sr Académico profesor D. Fernando Seral Íñigo y al Ilmo Sr Académico profesor D. Mariano Mateo Arrizabalaga, que generosamente avalaron mi candidatura como Académico Numerario en Microbiología.

Permítanme unas palabras para recordar desde el más profundo afecto la ilustre figura del profesor Fernando Seral Íñigo. Me siento orgulloso de que una persona tan recta, trabajadora, cultivada y sensible, me distinguiera con su confianza y su amistad. Al conocimiento y trato derivado de la actividad compartida en la Facultad de Medicina y el Hospital Clínico, que me permitieron apreciar su excelencia profesional en las facetas docente, asistencial e investigadora, tuve la suerte de sumar un acercamiento más personal, que propició el ingreso en el mundo de la Microbiología de su hija Cristina. Desde

esta perspectiva inédita pude acercarme a una intimidad que guardaba para los más cercanos y que me permitió descubrir y cultivar un sentimiento de afecto a la persona en su faceta más humana, que guardo con el cariño y el respeto que su figura merece y que hago extensivo a su familia, a la que me unen lazos de sincera amistad.

En el agradecimiento a quienes tuvieron a bien confiar en mi trayectoria para propiciar que pudiera postularme como candidato, querría nombrar al Excmo Sr Académico y Presidente que fue de esta Real Academia hasta su reciente fallecimiento, el profesor D. Manuel Bueno Sánchez, y a su Junta Directiva, que tuvieron la iniciativa de proponer la cobertura de esta plaza. Don Manuel siempre me distinguió con su afecto, desde su entusiasmo y amor por todo lo que tuviera que ver con la Pediatría, la Universidad y su Facultad de Medicina, a la que siempre se entregó y por la que siempre luchó. Mantuvimos una buena relación que se afianzó en los últimos años, probablemente porque se aprecia y se comprende mejor a quien te ha precedido en el camino cuando toca recorrerlo por uno mismo. En la memoria de esta docta institución y en la de la Facultad de Medicina quedará la huella de un hombre bueno, ilustre y afectuoso que se integró y llegó a querer a esta tierra de acogida, tanto o más que a la propia y que tuvo en su familia el mejor apoyo y su mayor orgullo.

También quiero expresar mi gratitud a mis padrinos, la Ilma Sra Académica, profesora Dña Caridad Sánchez Acedo y al Ilmo Sr Académico, profesor D. Ignacio Ferreira Montero, que han aceptado guiar mis pasos y acompañarme en este acto de iniciación y comienzo de una nueva andadura.

Mención obligada a la gratitud que debo al Ilmo Sr Académico, profesor D. Mariano Mateo Arrizabalaga, a quien me une una antigua amistad, nacida del respeto y admiración que inspira un hombre culto, serio, y a la vez capaz de la más fina ironía, trabajador, brillante en su oratoria y firme en sus principios, que desde el primer momento acogió e impulsó con agrado mi candidatura, apoyando y orientando los pasos que nos han permitido llegar a este momento.

La Microbiología ha estado tan bien representada en esta Institución por el profesor Rafael Gómez-Lus y la profesora Carmen Rubio Calvo que cualquier atisbo de comparación con lo habido desalienta o espolea, según se mire, a quien pueda sucederles.

El único mérito que puedo aducir es que me considero discípulo y deudo del mejor microbiólogo que ha dado esta tierra en muchos años y cuya huella es imperecedera en todas las instituciones a las que ha servido, entre ellas esta Academia, de la que fue Presidente y destacado miembro durante muchos años.

Como ya he dicho, debo mi condición de microbiólogo a la influencia de uno de los adelantados de la microbiología española, el profesor, el maestro D. Rafael Gómez-Lus. Cuando uno se siente a gusto con lo que hace, disfruta

DISCURSO DE INGRESO

haciéndolo, tanto que no quiere renunciar a la satisfacción que diariamente alcanza en ese ejercicio, estamos ante alguien que, sin proponérselo, sin más argumentos ni discursos, irradia un atractivo que arrastra a quienes se acercan y los seduce para que se inicien como discípulos deseosos de penetrar en ese mundo lleno de retos y aventura que deseamos conocer y disfrutar, si fuera posible, tanto como vemos que lo hace quien ha señalado el camino. Querido maestro, mi gratitud es inabarcable y trasciende la faceta profesional para adentrarse en la humana y encarnar en verdadera amistad.

Mi gratitud se extiende también a quien ha sido durante muchos años mi jefa en el servicio de Microbiología, además de brillante profesora y académica, la Dra Carmen Rubio Calvo. Su esfuerzo y dedicación han contribuido decisivamente al crecimiento y el prestigio de la Microbiología, tanto en la vertiente docente como en la investigación y la asistencia. Hemos compartido un largo camino que nos ha permitido trabar una relación que más allá de lo profesional se adentrar en el terreno personal y afectivo.

Permitirán que exprese también mi agradecimiento a todos los miembros de la cátedra de Microbiología y del Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. A los que están y a los que se fueron, de todos he tenido apoyo, en todos he encontrado ayuda, de todos he aprendido. Soy consciente de que mi carrera ha contado, de una u otra forma, con su cooperación, con el impulso de mis compañeros, algunos de los cuales están, por derecho propio, entre mis mejores amigos.

Tengo la percepción de haber recibido mucho de muchas personas. De mis compañeros y amigos de los equipos decanales con los que compartimos tanta ilusión y trabajo. De mis amigos de siempre, tan necesarios y tan queridos. Y de mi familia, que es lo más importante en mi vida, lo que le da sentido, lo que la llena.

Ahora que tengo hijos y he perdido a mis padres, percibo con mayor claridad lo mucho que me querían y hasta donde se sacrificaron por mí. Me cabe la alegría de haberles mostrado siempre mi cariño y alcanzado algunas metas que ellos anhelaban para mí y de las que se sentirán orgullosos desde donde nos contemplan.

El amor de mi vida, el mayor acierto que haya podido tener, es haber encontrado a mi mujer. La quiero como se merece, y aun así, nunca responderé a todo el amor y la entrega que pone cada día para cuidar y hacer crecer nuestra unión. Por si fuera poco, me ha dado dos hijos maravillosos, en los que me reconozco orgulloso y a los que dedico, con el mayor cariño, lo que de bueno hayan podido ver en mí, y a los que solo pido que sean felices y sigan siendo buenas personas.

Quiero agradecer por último a todos ustedes, señoras y señores, su presencia en este solemne y emotivo acto académico.

INTRODUCCIÓN: EL EQUILIBRIO ES LA ESENCIA DE LA COEXISTENCIA

Durante miles de millones de años las bacterias, arqueobacterias y eubacterias, (Eubacteria y Archea) fueron los únicos seres vivos que habitaron nuestro planeta. La aparición de los eucariotes hace poco más de 1000 millones de años puso fin a esta exclusividad residencial.

La inmensa mayoría de las bacterias son saprofitas y viven libres en la naturaleza alimentándose de materia inorgánica y materia orgánica muerta, contribuyendo al mantenimiento de la vida en la biosfera. En el curso de la evolución, algunas bacterias lograron adaptar su metabolismo al de los seres vivos y consiguieron vivir y multiplicarse en ellos. Tan solo una mínima parte de estos parásitos, en una evolución imperfecta o incompleta causan daño al huésped cuando lo colonizan y, en la expresión menos evolucionada del parasitismo experto, llegar a causar su muerte, perdiendo así el alimento y el cobijo que les proporcionaba su huésped. Por tanto, la inmensa mayoría de las bacterias que se relacionan con los animales no son dañinas. De hecho, los animales axénicos, que crecen en ambientes libres de gérmenes, tienen problemas de salud que afectan de modo palmario al desarrollo de su inmunidad y al crecimiento, que no se dan entre los que albergan su propio microbioma.

Buena parte del éxito evolutivo de los eucariotes depende de la continua capacidad de adaptación que les permite vivir en asociación con las bacterias. La frase “no puedo vivir sin ti” parece resumir de forma descriptiva esta relación ancestral que mantenemos los animales y las bacterias. (14)

Esta introducción pretende ser una declaración de intenciones, esclarecedora de cuál entiendo que debe ser el objetivo exclusivo frente al que hay que dirigir nuestra defensa: los microorganismos patógenos. Se trata de impedir el desarrollo de la enfermedad infecciosa o combatirla antes de que produzca daño al huésped, sin que ello redunde en mayor perjuicio que el inevitable para aquellos microorganismos que han establecido con nosotros relaciones de comensalismo o de sinergia, porque son esenciales para el equilibrio ecológico.

EL DESCUBRIMIENTO DE LOS ANTIMICROBIANOS: LA ERA ANTIBIÓTICA

Uno de los avances más señalados en la evolución de la humanidad y su defensa frente a las enfermedades infecciosas se produjo con el descubrimiento de los antimicrobianos. Fue Paul Erlich quien primero sentó las bases de la quimioterapia antimicrobiana. Pensó que algunos compuestos químicos podían tener acción antimicrobiana sin resultar tóxicos y acuñó el término “balas de oro” para designarlos. Desarrolló el salvarsan, derivado del arsénico, para el

tratamiento de la sífilis, que dejó de usarse por su toxicidad. Responsable de una aproximación al diseño de quimioterápicos, que podíamos calificar de “química”, sus ideas permitirían encontrar más tarde las sulfamidias.

En 1922, Alexander Fleming se interesó por la capacidad de algunos microorganismos para producir agentes que inhibían el crecimiento de otros, y trabajó con la lisozima. A finales de los años 20 trabajó con hongos, y su capacidad de observación unida a su reticencia a desechar los cultivos viejos, le ayudaron a descubrir que un producto de *Penicillium* inhibía el crecimiento de muchas bacterias, especialmente grampositivas. Su aproximación, evidentemente, tuvo una clara base microbiológica.

Con el descubrimiento de la penicilina en 1928 abrió una nueva era, la era antibiótica, definida por el advenimiento de las denominadas “drogas milagrosas”. Desde entonces los antibióticos han salvado millones de vidas, han transformado radicalmente el pronóstico de los pacientes aquejados de enfermedades infecciosas y han desempeñado un papel central en el desarrollo de la medicina moderna.

Los antibióticos se introdujeron en la práctica clínica durante los años 30 y la mayoría de las familias que incluyen a los antimicrobianos de uso actual se descubrieron entre 1940 y 1980, mediante la investigación de la actividad antimicrobiana de metabolitos producidos por microorganismos cultivados a partir de muestras ambientales, tanto bacterias (*Actinobacteria*, *Firmicutes* y *Proteobacteria*), como hongos (*Penicillium*, *Cephalosporium* y *Aspergillus*).

El hallazgo de nuevas clases de antimicrobianos a partir de microorganismos telúricos terminó en los años 70, debido a que la mayoría de las especies bacterianas que asientan en estos nichos inhóspitos no se han logrado cultivar por los métodos tradicionales. El hecho es que en los últimos 50 años son excepcionales las incorporaciones de antibióticos que puedan calificarse de realmente nuevos porque pertenezcan a una clase o familia diferente a las existentes por su diana y mecanismo de acción. (30)

EL ORIGEN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS

Las bacterias, en el curso de un proceso evolutivo que persigue su supervivencia, han desarrollado y continúan desarrollando mecanismos bioquímicos y genéticos destinados a hacerlas más competitivas para sobrevivir con éxito en entornos complejos y exigentes, que incluyen la presencia de antimicrobianos como elementos que ejercen presión selectiva.

La principal fuente de determinantes de resistencia antibiótica son los propios microorganismos, que generan compuestos con actividad antimicrobiana

para mejorar su supervivencia y capacidad competitiva en ambientes extremadamente complejos e incluso hostiles.

La microbiota que coloniza nuestro tracto digestivo está sometida a una competencia brutal en la que consiguen convivir entre 300 y 500 especies diferentes de bacterias, arqueobacterias y hongos a concentraciones que oscilan entre 10^4 y 10^{12} microorganismos, desde el duodeno al recto.

No hay que olvidar, que en el curso de la evolución natural, y antes de adaptar su metabolismo para llegar a colonizar a los seres vivos y al hombre, estas bacterias o sus ancestros han vivido en un mundo competitivo que de forma natural les condujo a sintetizar compuestos con actividad antimicrobiana que utilizan como armas en la batalla que permanentemente han de librar para garantizar su propia supervivencia. De hecho, algunos de los principales mecanismos bioquímicos que utilizan las bacterias para hacerse resistentes son fruto de la adaptación de mecanismos naturales que ya poseían de forma ancestral y que son capaces de modificar para responder a la agresión que amenaza su supervivencia.

Ejemplos de estos mecanismos son las bombas de expulsión, que las bacterias utilizan para evitar que se acumulen en su citoplasma sustancias, que provenientes del exterior, resultarían tóxicas y que han conseguido adaptar para expulsar algunos antibióticos del citoplasma impidiendo que puedan alcanzar su diana. O los enzimas modificantes de antimicrobianos que son, en algunas especies, un mecanismo defensivo natural que protege a bacterias productoras de antibióticos de su acción nociva.

Aunque nosotros hemos reparado en la existencia de mecanismos de resistencia cuando hemos empezado a usar antibióticos, hay datos que demuestran de modo fehaciente que el fenómeno de la resistencia está presente en algunos genomas bacterianos mucho antes, hasta 4 millones de años antes, de su hallazgo entre las bacterias patógenas.

ENTORNOS ECOLÓGICOS DE DIFUSIÓN DE MICROORGANISMOS RESISTENTES

Las bacterias resistentes a los antimicrobianos no sólo están presentes en humanos sino que cada vez son más frecuentes en otros ecosistemas, especialmente en animales, explotaciones ganaderas, alimentos y medioambiente.

En las últimas décadas, se ha despertado una gran preocupación ante el riesgo de diseminación de microorganismos resistentes a diferentes familias de antibióticos a través de la cadena alimentaria y sus potenciales efectos para la salud humana. Esta preocupación se inició a comienzo de los años noventa

cuando se describieron los primeros enterococos resistentes a vancomicina con el genotipo *vanA* y ha ido creciendo en los últimos 25 años, especialmente por la emergencia y diseminación en animales, alimentos y medio ambiente, de algunos mecanismos de resistencia como es el caso de las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), las cefamicinasas plasmídicas (pAmpC), las carbapenemasas, y ciertas líneas genéticas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), entre otros (4).

Aunque su aparición es relativamente reciente existe ya una muy amplia diseminación de los aislados productores de BLEE y pAmpC y su prevalencia es variable en humanos, animales y medio ambiente. Los estudios comparativos de aislados clínicos y comensales de origen humano y los procedentes de la cadena alimentaria o de animales, muestran que existen grupos genéticos y plásmidos comunes en ambos grupos. Incluso, en ocasiones se han detectado las mismas cepas. El estudio de este tipo de aislados en alimentos y animales se hace imprescindible para analizar la magnitud y para tener datos que orienten hacia la posible direccionalidad de la dispersión, así como para medir el impacto en salud humana y monitorizar la repercusión de las medidas correctoras.

Una de las mayores amenazas para la Salud Pública en el ámbito de la resistencia antibiótica la constituye el riesgo de diseminación de enterobacterias resistentes a carbapenems (ERC) desde el hospital a la comunidad y al medio ambiente. La presencia de bacterias productoras de carbapenemasas adquiridas ha sido descrita de forma esporádica en animales de granja, animales de compañía, animales salvajes, ectoparásitos y muestras medioambientales. Si bien, hasta ahora, solo se ha documentado su presencia en muestras de alimentos en el caso de marisco importado de Asia y en especies no incluidas en los programas de vigilancia, concretamente OXA-48 en *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomonas* spp. y VIM- 1 en *Pseudomonas putida*.

También es reseñable la descripción de distintas carbapenemasas relacionadas con infecciones clínicas, como KPC-2, VIM-2, OXA-48 o NDM-1, en cepas de serotipos de *Salmonella* que suelen tener un origen habitualmente zoonótico (*Salmonella* Cubana, *Salmonella* Kentucky, *Salmonella* Saintpaul, *Salmonella* Senftenberg y *Salmonella* Westhampton) (6)

El uso de antibióticos en la agricultura también afecta al microbioma ambiental (2). Hasta el 90% de los antibióticos que se administran al ganado se eliminan por la orina y las heces, facilitando su dispersión a través de escorrentías, aguas residuales y fertilizantes. En algunas regiones de Estados Unidos se utilizan tetraciclinas y estreptomina como pesticidas mediante fumigación. Estas prácticas contribuyen a exponer a los microorganismos ambientales a agentes inhibidores que alteran el equilibrio ecológico aumentando la proporción de microorganismos resistentes respecto a los sensibles.

Diferentes estudios avalan la existencia en personas, animales y medio ambiente, de bacterias resistentes que constituyen un reservorio enorme de genes de resistencia, el llamado resistoma, del que pueden nutrirse a futuro bacterias patógenas y oportunistas. Se ha calculado que hay más de 20.000 genes de resistencia antibiótica (5).

La complejidad de las interacciones que pueden establecerse en los ecosistemas microbianos en los que coexisten genes de resistencia y antibióticos propicia la movilización de estos genes desde reservorios diversos y la selección de bacterias que acumulan diferentes mecanismos de resistencia gracias a la enorme plasticidad de los genomas bacterianos. Un mejor conocimiento de los genes de resistencia presentes en los diferentes reservorios podría arrojar pistas acerca de mecanismos que, potencialmente, pueden difundir en las comunidades bacterianas en el futuro (3, 12).

¿DÓNDE NOS ENCONTRAMOS? ¿CUÁL ES LA GRAVEDAD DEL PROBLEMA?

En el año 2013, los CDC americanos declararon que actualmente la raza humana ha entrado en la “era postantibiótica”. Además, han catalogado a los microorganismos resistentes en función de la amenaza que representan en 3 categorías: urgentes, graves y preocupantes (8).

En 2014 la OMS ha advertido que la crisis de la resistencia antibiótica se está agravando. Las bacterias multirresistentes han sido declaradas amenaza grave para la Salud Pública y la seguridad nacional de Estados Unidos por organismos como IDSA (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas), el Instituto de Medicina y el grupo de trabajo federal interdisciplinar sobre resistencia antimicrobiana (33).

Entre los grampositivos, destaca la pandemia global de SARM (*S. aureus* resistente a meticilina) y los enterococos resistentes a glicopéptidos. Se ha calculado que los SARM matan más ciudadanos en EEUU cada año que el SIDA, la enfermedad de Parkinson, el enfisema y los homicidios combinados.

La resistencia a antimicrobianos en patógenos respiratorios como *Streptococcus pneumoniae* o *Mycobacterium tuberculosis* no deja de crecer.

Los patógenos gramnegativos son especialmente preocupantes porque emergen cepas que ya son resistentes a casi todas las opciones terapéuticas disponibles, generando situaciones que parecen más propias de la era preantibiótica. Las infecciones asociadas a cuidados sanitarios suelen ser las más graves y reconocen como agentes causales más frecuentes a las enterobacterias, especialmente *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y

Acinetobacter baumannii. En la comunidad también han proliferado gram-negativos multirresistentes como *Neisseria gonorrhoeae* y *Escherichia coli*, en este último caso productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) y cefamicinas plasmídicas (pAmpC).

En la actualidad la resistencia emergente que despierta mayor preocupación a nivel mundial es, sin duda, la resistencia a carbapenems en bacilos gram-negativos y, en particular, en enterobacterias.

La resistencia a carbapenems puede ser intrínseca, por baja permeabilidad de la membrana celular, por baja afinidad de las proteínas de unión a penicilina (PBPs), por la presencia de bombas de eflujo o la de enzimas modificantes específicas de especie.

Más preocupante es la resistencia adquirida, debida a la síntesis de enzimas modificantes, las carbapenemasas, asociadas a elementos genéticos móviles. Las carbapenemasas son betalactamasas que hidrolizan todos los agentes betalactámicos incluidos carbapenems y aztreonam. Se clasifican en dos grandes grupos atendiendo a su perfil hidrolítico, 1) las serino-carbapenemasas, con una serina en su sitio activo, y 2) las metalo-betalactamasas, que contienen Zn en su sitio activo. Al grupo de las serino-carbapenemasas pertenecen las enzimas de clase A y D de la clasificación de Ambler y los grupos 2f y 2df de la clasificación funcional de Bush y Jacoby. El grupo de las metalo-betalactamasas corresponde a la clase B de Ambler y a los subgrupos 3a y 3b de Bush.

Las carbapenemasas más frecuentemente detectadas en humanos son KPC (clase A), VIM, IMP y NDM (clase B), y OXA-23 y OXA-48 (clase D). La mayoría de estas enzimas están codificadas por genes localizados en elementos genéticos móviles en todas las especies de *Enterobacteriaceae* (principalmente en *K. pneumoniae*), y en genes cromosómicos y/o plasmídicos de *Pseudomonas aeruginosa*, y *Acinetobacter baumannii*. También se ha documentado la producción de carbapenemasas en especies de los géneros *Aeromonas* spp. y *Vibrio* spp (6).

CUÁNDO ADVERTIMOS LA APARICIÓN DE LA RESISTENCIA

Algunos ejemplos recientes vienen a corroborar la percepción de que la resistencia se hace patente cuando, como consecuencia del uso de un antibiótico, estudiamos con regularidad el estado de la sensibilidad al mismo entre los microorganismos aislados en clínica.

La creciente emergencia de bacilos gramnegativos multirresistentes, especialmente aquellos que producen carbapenemasas, ha revalorizado el uso de antibióticos de rescate, como las polimixinas (colistina, polimixina B) cuyo

uso en clínica humana había sido prácticamente abandonado por su estrecho margen terapéutico, lo que viene a dificultar su manejo clínico y propicia la aparición de efectos adversos con más frecuencia.

NUEVOS MECANISMOS DE RESISTENCIA PARA VIEJOS ANTIBIÓTICOS RESCATADOS

La resistencia a colistina no es nueva, de hecho diferentes especies son naturalmente resistentes y la resistencia adquirida es fruto de mutaciones cromosómicas. La novedad radica en el hallazgo, en noviembre de 2015 en China, de resistencia plasmídica a colistina mediada por la proteína MCR-1 que es una transferasa que cataliza la unión de un grupo fosfoetanolamina al lípido A, lo que disminuye la afinidad de colistina por el lipopolisacárido (22).

La inexistencia de límites a la circulación de bacterias resistentes y genes de resistencia entre nichos ecológicos diferentes en los que pueden coexistir está plagada de ejemplos, de entre ellos, el más reciente, que ha sido objeto de una gran atención por la preocupación que despierta su propagación, es el que acabamos de referir: la resistencia plasmídica a colistina por genes *mcr*.

La amenaza que representa el carácter transferible de esta resistencia se ha visto corroborada por numerosos trabajos posteriores que describen la presencia del gen *mcr-1* y nuevas variantes en aislados de origen humano, tanto en infecciones nosocomiales como en infecciones adquiridas en la comunidad, en alimentos y muestras de origen animal y en muestras ambientales procedentes de todos los continentes y pertenecientes a diferentes especies de enterobacterias, principalmente *E. coli*, pero también en patógenos primarios como *Salmonella*.

La posibilidad de que este plásmido pueda transferirse a cepas que albergan genes de resistencia a antimicrobianos de reserva, especialmente carbapenems, no es una especulación, ya se ha comunicado el hallazgo de cepas productoras de MCR-1 y diferentes carbapenemasas: VIM-1 en *E. coli*, KPC-2 y NDM-5 en sendos aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae*. La identificación del gen *mcr-1* en distintos plásmidos transferibles sugiere que su difusión ha obedecido a sucesos no relacionados, acaecidos en áreas geográficas distantes y que puede haber varios vectores potenciales de transmisión (26).

Las siguientes evidencias sugieren que el reservorio de estos genes tiene origen animal:

- 1) Se ha hecho un uso intensivo de polimixinas en animales, usándolas como promotores del crecimiento y en profilaxis y tratamiento curativo, en diferentes especies de ganado, principalmente, ganado vacuno, porcino y aviar.

- 2) El gen *mcr-1* se ha identificado con más frecuencia en animales que en personas: 20% versus 1% en China entre 2011 y 2014.
- 3) Coexistencia del gen *floR* de resistencia a florfenicol, que solo se usa en animales.
- 4) Asociación del gen *mcr-1* con la secuencia de inserción *ISAp11*, originaria de *Pasteurella multocida* que es un microorganismo muy frecuente en animales.
- 5) Asociación de MCR-1 con la cefamicinasa plasmídica CMY-2, ampliamente difundida en aislados de origen animal (26).

LA RESISTENCIA ES UN PROCESO NATURAL E INEVITABLE

El desarrollo de resistencia a los antimicrobianos por las bacterias, incluyendo la multiresistencia, es inevitable pues representa tan solo un aspecto más de la evolución bacteriana, que es un proceso natural e imparabile.

El problema se ha hecho más evidente en los últimos años, en parte porque mientras no ha dejado de crecer la utilización de los antimicrobianos disponibles, la investigación de nuevos antibióticos ha disminuido de forma drástica.

Además no afecta sólo a las bacterias, ya que todos los microorganismos tiene potencialidad para mutar y hacer ineficaces los fármacos actuales, poniendo en riesgo avances sustanciales conseguidos en los últimos años, como el tratamiento del paludismo o el control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por tanto, la solución al problema no puede pretender su eliminación, a lo sumo habremos de aspirar a su atenuación, arbitrando medidas que permitan retrasar la emergencia y diseminación tanto de las bacterias resistentes como, si fuera posible, de los genes de resistencia.

LA DIMENSIÓN DEL PROBLEMA

La cuestión no es si la resistencia es un problema, sino la rapidez y la extensión de su propagación, que en poco tiempo se ha revelado como un problema de grandes dimensiones que amenaza las prestaciones asistenciales más punteras y con ello el desarrollo de algunos de los avances más significativos de la medicina moderna, que no podrían ejercitarse en un entorno donde la infección volviera a ser un problema, tanto para prevenirla como para tratarla adecuadamente cuando se produce (23).

No son concebibles los trasplantes, el desarrollo de todo tipo de intervenciones quirúrgicas, la colocación de los más diversos implantes y dispositivos,

los cuidados intensivos, la quimioterapia y la radioterapia anticancerígenas, y otros avances de la medicina que permiten mantener y mejorar la supervivencia de pacientes extremadamente frágiles o severamente inmunodeprimidos.

Para la mayoría de la gente, incluyendo quienes se desenvuelven en ámbitos en los que se toman las decisiones más relevantes para el progreso y el desarrollo de la humanidad, la resistencia a los antimicrobianos se ha percibido durante mucho tiempo como un asunto distante y abstracto, minusvalorado o sencillamente ignorado por políticos y economistas.

Afortunadamente, la insistencia del ámbito científico y sanitario en acumular y divulgar evidencias crecientes acerca de la magnitud y la relevancia en términos de salud, pero también de coste económico, han conseguido en los últimos años el eco imprescindible para que se incluya este problema en la agenda de prioridades de organismos gubernamentales sanitarios, económicos y políticos, de ámbito nacional e internacional. Como consecuencia se están implementando planes de acción y alianzas entre organismos y sociedades que necesariamente han de unir sus esfuerzos para armar estrategias eficaces que reviertan un panorama que se percibe como preocupante, sino directamente amenazador.

LAS CONSECUENCIAS

Las infecciones producidas por bacterias resistentes suponen una pesada carga en términos de salud y repercusión económica para los pacientes, sus familias y el sistema sanitario. Aunque no se limita su adquisición al ámbito nosocomial, es más fácil que surjan con ocasión de recibir cuidados sanitarios, debido a la acumulación en hospitales y residencias asistidas de pacientes más vulnerables, al mayor uso de procedimientos invasivos y a la presión antibiótica selectiva.

En Estados Unidos, los CDC calculan que, cada año, 2 millones de personas sufren infecciones producidas por patógenos resistentes, de los que fallecen unos 23.000 como resultado directo de estas infecciones (8).

Aunque se dispone de tratamientos efectivos, los pacientes que adquieren infecciones producidas por patógenos resistentes requieren estancias hospitalarias más prolongadas, con mayor consumo de recursos y cuidados, su recuperación es más lenta y padecen con más frecuencia incapacidades de larga duración. La estancia media en estos pacientes se prolonga de 6,4 a 12,7 días, lo que, acumulado, supone un extra de 8 millones de días de hospitalización (17).

El coste en cuidados sanitarios para los pacientes que sufren infecciones por bacterias multirresistentes, oscila entre 18.588 y 29.069 dólares (2, 17). El coste de la resistencia para la economía de EEUU se cifra en 20.000 millones

de dólares en gastos sanitarios y en 35.000 millones al año por pérdida de productividad (33).

Las consecuencias de la resistencia son ya evidentes en todo el mundo. Las infecciones producidas por microorganismos multirresistentes causan al menos 50.000 muertes cada año solo en Europa y Estados Unidos, y muchos cientos de miles más en otras áreas del mundo, especialmente en países en desarrollo en los que no se dispone de antibióticos alternativos o no son accesibles para la inmensa mayoría de la población (15).

Aunque no se dispone de estudios que garanticen cifras absolutamente ciertas, se han hecho estimaciones sobre la mortalidad atribuible a la resistencia antimicrobiana que calculan en, al menos, 700.000 personas el número de fallecidos por esta causa anualmente.

En el informe O'Neill publicado en 2014, se estima que el número de muertes en el mundo por la resistencia podría llegar en el año 2050 a los 50 millones por año, muy por encima de las cifras calculadas para las otras causas más importantes de mortalidad (29).

El coste económico sería también enorme, calculando una repercusión del 2% al 3,5% del producto interior bruto, con un coste que, a nivel mundial, superaría los 100 billones de dólares.

Las estimaciones publicadas preconizan una auténtica crisis de sostenibilidad para el conjunto de los sistemas sanitarios de prestación de cuidados que verían superada su capacidad de respuesta y podría retrotraernos a la edad oscura de la medicina, a la era preantibiótica.

Estos datos subrayan la necesidad de actuar y hacerlo pronto para minimizar las consecuencias, siendo una prioridad proteger la utilidad de los antibióticos de que disponemos y fomentar por todos los medios la investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos y nuevas estrategias de lucha contra las infecciones, en el convencimiento de que es más costoso no actuar que implementar medidas de control por onerosas que puedan parecer, siempre que demuestren su eficacia. Dicho en términos de economía, los beneficios que cabe esperar superan a las inversiones necesarias para lograr el objetivo (7, 9).

LA RELACIÓN ENTRE CONSUMO Y RESISTENCIA

Las variaciones en la prevalencia de la resistencia entre diferentes países guardan relación con el consumo de antimicrobianos.

Ya en 1945 Sir Alexander Fleming señalaba el peligro que representaba el sobreuso de los antibióticos, cuando advertía... “el público los demandará (los antibióticos)... entonces comenzará una era... de abusos”.

Existe una clara asociación entre el consumo de antimicrobianos y el desarrollo de resistencia. Los antibióticos eliminan a la flora sensible que competía por la ocupación del nicho, lo que propicia la selección y multiplicación de las bacterias resistentes. Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación directa entre el consumo y la emergencia y difusión de bacterias resistentes, al menos para determinadas combinaciones microorganismo-antimicrobiano (31).

El consumo global de antibióticos en medicina humana ha crecido casi un 40% entre los años 2000 y 2010, si bien esta cifra enmascara rápidos crecimientos del consumo en algunos países frente a estancamiento o retrocesos en otras áreas (32).

En algunos países la dispensación de antibióticos no está regulada y se pueden adquirir sin necesidad de prescripción. Esta falta de regulación facilita el acceso indiscriminado y promueve el consumo abusivo. La posibilidad de adquirir fármacos a través de Internet puede hacerlos accesibles en países en los que los antibióticos están sometidos a dispensación regulada.

LA GLOBALIZACIÓN TAMBIÉN INCLUYE A LA RESISTENCIA

Nos enfrentamos a una crisis global, reflejo del sobreuso universal de los antibióticos y de la falta de desarrollo de nuevos antimicrobianos que permitan, al menos, contrarrestar este desafío.

El enorme volumen de personas y bienes que se mueven entre países y continentes y su crecimiento vertiginoso, crean nuevas oportunidades para la difusión global de los microorganismos y, con ellos, de los genes de resistencia. Esta globalización de la resistencia hace patente que ningún país puede albergar esperanza de tener éxito en esta lucha si pretende actuar en solitario.

La Organización Mundial de la Salud ha publicado recientemente una investigación que pone de manifiesto la extensión universal de la resistencia bacteriana y con ello el carácter global del problema al que nos enfrentamos. Se recoge en el documento información proveniente de 114 países, acerca de la resistencia a siete bacterias productoras de infecciones graves, desde cuadros invasivos hasta enfermedades de adquisición comunitaria como la gonococia.

Como se señala en el informe, la resistencia no es un reto al que hayamos de enfrentarnos en el futuro, es un problema actual, lo es en todo el mundo y si no actuamos con eficacia y presteza, podemos entrar en la era postantibiótica en la que algunas enfermedades infecciosas frecuentes y actualmente tratables volverían a ser potencialmente mortales (27).

LA RESISTENCIA ES UN DESAFÍO COMPLEJO

La complejidad para abordar de forma eficaz el desafío que plantea la resistencia, tiene que ver con la diversidad y mutiplicidad de dianas sobre las que pueden actuar diferentes mecanismos bioquímicos bacterianos que, además, pueden solaparse y expresarse de modo conjunto en un mismo microorganismo. A ello hay que añadir la presencia de mecanismos genéticos muy eficientes para garantizar su propagación.

NIVELES EN LOS QUE SE PRODUCE LA DISEMINACIÓN DE LA RESISTENCIA

Conocemos tres niveles en los que se puede producir la diseminación de la resistencia: las bacterias, los elementos genéticos móviles y los genes. En todos ellos, a la propagación vertical, hereditaria, se suma su capacidad para ser transferidos y adquiridos de forma horizontal, infecciosa, lo que contribuye decisivamente a su éxito evolutivo, que es capaz de permitir además la transferencia genética y su expresión fenotípica en géneros bacterianos filogenéticamente muy distantes.

Se puede colegir sin mayor esfuerzo que estos mecanismos proveen a las bacterias de herramientas solventes para la selección natural más eficiente en los más diversos y complejos microbiomas que pueblan los distintos ecosistemas naturales.

El desarrollo de nuevos antimicrobianos se ha saldado ineludiblemente, y casi siempre más pronto que tarde, con la aparición de uno o varios mecanismos de resistencia que permiten eludir su acción a los microorganismos que los albergan. Diferentes ejemplos nos demuestran que, a menudo, la aparición de la resistencia acompaña o precede a la autorización para uso clínico de un determinado antimicrobiano.

Que no seamos capaces de detectar un fenómeno, en este caso un mecanismo de resistencia, no significa que no exista. Es un hecho que empezamos a estudiar, y con ello a evidenciar la existencia de resistencia, cuando se empieza a utilizar un antibiótico. Pero ello no permite suponer que no existan ya mecanismos que permitan eludir su acción. La experiencia demuestra que cuando detectamos un mecanismo de resistencia, éste ya ha difundido con cierto éxito en la naturaleza.

Esto no significa que vayamos a agotar el arsenal terapéutico disponible o que no mantengan eficacia para diferentes agentes y procesos infecciosos numerosos antibióticos. De hecho, los antimicrobianos disponibles, incluidos algunos de los considerados como viejos por su escaso uso clínico actual, son

valiosos y pueden ser suficientes para afrontar las olas emergentes de nuevas bacterias resistentes, lo que ha llevado a proponer que se considere a los antibióticos como patrimonio de la humanidad. Esta herencia universal debería tratarse con criterios de uso no basados exclusivamente en la obtención de beneficios y sometidos a normativa regulatoria acordada internacionalmente (30).

CLASES DE RESISTENCIA

En la aparición y desarrollo de la resistencia bacteriana confluyen diferentes factores que han de considerarse si queremos hacer una aproximación holística al problema.

A menudo los microorganismos son capaces de desarrollar frente a un antibiótico o un grupo relacionado de antibióticos, diferentes mecanismos bioquímicos que a través de la actuación sobre distintas dianas esenciales para la fisiología bacteriana interrumpen el metabolismo o causan su lisis. Por tanto, cuando hablamos de resistencia hemos de entender que hay diferentes clases de la misma. Cabe distinguir dos clases conceptualmente diferentes, la resistencia natural y la adquirida.

LA RESISTENCIA NATURAL

La resistencia intrínseca o natural, define el espectro de actividad de cada antimicrobiano y explica, por diferentes mecanismos, la incapacidad de determinados antibióticos para interferir con la diana sobre la que deberían actuar.

Son numerosos los ejemplos de microorganismos que de forma natural son insensibles a diferentes familias de antimicrobianos, algunos de amplio uso dentro del arsenal terapéutico más manejado.

No cabe duda, que esta característica les dota de una ventaja competitiva para colonizar y propagarse en ambientes que se caracterizan por la existencia de una fuerte presión antibiótica selectiva.

MEJOR RESISTENTE QUE VIRULENTO

No es de extrañar entonces que en estos entornos pueda ser más útil para la supervivencia, la resistencia que la virulencia. Los ejemplos más paradigmáticos de esta estrategia se concitan en algunos oportunistas que producen infecciones de adquisición predominantemente nosocomial, entre ellos, los enterococos y algunos bacilos gramnegativos no fermentadores como *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* o *Burkholderia cepacia*.

Como demuestran estos ejemplos, y de modo aparentemente sorprendente, puede ser epidemiológicamente más eficiente para las bacterias ser resistentes que ser virulentas, porque ello les permite eludir ecosistemas altamente contaminados por antibióticos y persistir y propagarse en un ambiente hostil para muchos de sus competidores naturales.

Solo si asumimos que la resistencia es ante todo una estrategia de supervivencia evolutiva frente a una amenaza, que pretende asegurar la persistencia en la naturaleza de los microorganismos, alcanzamos a comprender que la propia diversidad de los microbiomas conduce al desarrollo de diferentes soluciones.

EL CAPITALISMO GENÉTICO Y LAS “SUPERBACTERIAS”

Algunos mecanismos de resistencia se expresan y propagan con éxito en determinado género o especie y no consiguen arraigar en otros. Del mismo modo, algunos clones, subpoblaciones o “ecotipos” se especializan en la colonización eficiente de determinados nichos, lo que les lleva a acumular genes que mejoran su capacidad de adaptación y supervivencia. En este sentido, los microorganismos más ubicuos suelen hacer gala de una mayor plasticidad que garantiza su asentamiento en entornos cambiantes y que les permite comportarse como patógenos o como comensales en diferentes circunstancias.

Resultan especialmente temibles algunos clones, que a través de un proceso que ha dado en denominarse “capitalismo genético”, añaden genes de resistencia a los implicados en la expresión de virulencia y capacidad adaptativa, por medio de adquisiciones que se suceden en diferentes episodios y entornos (19).

Existen numerosos ejemplos en diferentes especies de estas llamadas “superbacterias” que han mostrado especial habilidad para difundir en entornos inhóspitos por la presión selectiva y las medidas higiénicas, como algunas unidades de hospitalización en las que se multiplican los cuidados sobre pacientes frágiles facilitando las infecciones cruzadas.

LA RESISTENCIA ADQUIRIDA

La fuente principal de la capacidad adaptativa bacteriana tiene que ver con la resistencia adquirida, que puede ser fruto de mutaciones o resultado de la adquisición de nuevo material genético.

LAS MUTACIONES

Las mutaciones se producen a baja frecuencia pero no son un mecanismo anecdótico o intrascendente en el mundo microbiano caracterizado por la

rapidez de la replicación, con tiempos de generación en torno a 20 minutos. Ello permite la génesis de inóculos muy altos en breves periodos, y así, deja de ser excepcional un hecho tan infrecuente como una mutación. Además sabemos que las mutaciones surgen con más facilidad en presencia de concentraciones subinhibitorias de antibiótico en el medio. Aunque su transmisión es esencialmente hereditaria, también puede propagarse a otras bacterias por el procedimiento de transferencia genética conocido como transformación.

Por último, su emergencia puede desencadenar la génesis de mutaciones compensatorias que pueden aportar mecanismos inesperados de resistencia que se suman al derivado de la propia mutación, como la sobreexpresión de bombas de expulsión. Sin olvidar, que la disminución del coste biológico que propician las mutaciones compensatorias ayuda al mantenimiento del mecanismo de resistencia, haciendo más difícil, por innecesaria, su pérdida (10).

LA ADQUISICIÓN DE NUEVO MATERIAL GENÉTICO EN VIDA DE LA BACTERIA

La transferencia genética horizontal es el arma decisiva para explicar la eficiencia en la adquisición de resistencia y la promiscuidad en cuanto al ámbito de su propagación. También en este caso se ve favorecida por la presencia en el medio de concentraciones bajas de antibióticos.

La frecuencia con que pueden encontrarse genes de resistencia en los más variados microorganismos patógenos tiene que ver con la diversidad que preside la aparición de dichos genes en los más diversos entornos.

Una fuente importante y bien conocida de genes de resistencia son los microorganismos productores de antibióticos que evitan así el suicidio. Se han descrito en bacterias ambientales genes silentes de resistencia que se expresan tras su adquisición en las bacterias receptoras.

También influye la capacidad “recombinogénica” que se concita en algunas especies, haciéndolas especialmente propicias para captar y expresar genes exógenos mediante diferentes estrategias de captación y recombinación.

La mayoría de los mecanismos de resistencia residen en elementos genéticos móviles que pueden adquirirse, pero también perderse, lo que sugiere que no son permanentemente necesarios.

Esta evidencia sería congruente con el hecho de que la resistencia es consecuencia de la adquisición de una función y por tanto supone un coste biológico que repercute en la capacidad competitiva de la bacteria y que tiende a ser minimizado expresando la función solo cuando es imprescindible, a través de una inducción desencadenada por un antibiótico diana de la misma

familia. Se puede argumentar que esta organización genética de la resistencia beneficia al microorganismo porque convierte al antibiótico en activador del mecanismo que conduce a su propia destrucción (10).

ESTABILIDAD EN LA EXPRESIÓN FENOTÍPICA DE LA RESISTENCIA

La adquisición de genes de resistencia puede interferir con la capacidad adaptativa y la virulencia bacterianas obstaculizando la expresión estable del fenotipo de resistencia.

Los antibióticos interfieren funciones bacterianas esenciales y la adquisición de resistencia implica la puesta en marcha de modificaciones o vías alternativas que pueden afectar a la viabilidad y capacidad competitiva de las bacterias resistentes. Esta situación puede desencadenar mutaciones compensatorias que permiten recuperar las capacidades perdidas, o pueden también propiciar la reversión a bacterias sensibles en ausencia del antibiótico selector para eludir el coste de expresar el mecanismo de resistencia.

No es fácil predecir cuál será el resultado en cada caso, si bien la tasa de reversión a bacterias sensibles tras eliminar la presión antibiótica selectiva puede ser limitada y está influenciada por varios factores que incluyen, al menos, la especie de que se trate, el clono implicado y el propio mecanismo de resistencia.

Esta variabilidad, fruto de la interacción de diferentes elementos, hace difícil prever qué clones, de entre los que pueden emerger portando un nuevo gen de resistencia, tendrán más o menos éxito en su propagación.

Lo que nos muestra la experiencia es que cuando el mecanismo de resistencia emergente asienta en una especie o clon en el que puede expresarse con poca repercusión sobre su metabolismo y capacidad competitiva, las posibilidades de expansión son enormes y resulta difícil arbitrar medidas eficaces de control (1).

O USAMOS BIEN LOS ANTIMICROBIANOS O ASISTIREMOS AL FIN DE LA ERA ANTIBIÓTICA

No cabe dudar de la importancia de los antibióticos como auténticos salvavidas que han modificado el perfil y el pronóstico de las enfermedades infecciosas contribuyendo a reducir de modo significativo su morbilidad, de modo que su papel como fármacos milagrosos, tiene un fundamento bien probado.

Como venimos argumentando, este estereotipo está cambiando y todo indica que el uso de estos fármacos milagrosos puede llegar a terminar con el milagro.

En menos de una centuria hemos asistido, o conocido, el comienzo de la era antibiótica y, si no ponemos remedio, podemos asistir a su fin, al menos para algunas infecciones y patógenos, retrotrayéndonos a épocas pretéritas en las que la patología infecciosa constituía la amenaza más constante y temible para la humanidad.

El principal inductor de la resistencia bacteriana es el propio uso que hacemos de los antibióticos.

En el campo que más nos ocupa, como médicos, son muchas las facetas del uso de antimicrobianos con fines terapéuticos o profilácticos en las que se cometen errores y en las que hay un margen significativo de mejora. Desde su uso sin prescripción facultativa, la indicación innecesaria, la elección no ajustada al espectro o a las características del paciente y la infección, la administración o dosificación incorrectas, la duración inapropiada del tratamiento, el uso de antibióticos para tratar microorganismos que producen una simple colonización o incluso son contaminantes.

De entre estas posibilidades, seguramente la más perjudicial coincide con la indicación innecesaria, ya que sometemos al paciente a potenciales complicaciones derivadas de su uso, sin aportar ningún beneficio terapéutico, haciendo un dispendio que tiene repercusión económica y abriendo la posibilidad de seleccionar microorganismos resistentes.

La emergencia de patógenos multirresistentes, incluso panresistentes, dificulta cada vez más la probabilidad de acertar con tratamientos empíricos de primera línea y obliga a utilizar antibióticos y regímenes de administración de eficacia más incierta, a menudo más costosos y generalmente más inductores de efectos secundarios adversos.

Incluso cuando el tratamiento de rescate resulta eficaz, las evidencias muestran que las infecciones producidas por microorganismos resistentes suelen requerir tratamientos más prolongados, alargando la duración de la estancia y el coste asociado, y suelen relacionarse con una mayor mortalidad respecto a la producida en pacientes con infecciones similares causadas por microorganismos sensibles. Esta mayor mortalidad y, en general, los peores resultados obtenidos al tratar pacientes con infecciones graves multirresistentes, derivan en buena medida del retraso que se produce en el inicio de un tratamiento realmente eficaz, lo que pone en riesgo la seguridad del paciente en infecciones graves y puede ser determinante en el resultado final del proceso. A ello hay que sumar la necesidad de un número mayor de pruebas diagnósticas, medidas de control, de higiene y desinfección suplementarias y medidas de aislamiento del paciente para limitar la propagación del agente (20, 21).

RESISTENCIA EN INFECCIONES POR BACTERIAS, HONGOS, VIRUS Y PARÁSITOS

Para ilustrar la gravedad del problema, que afecta a bacterias, hongos, virus y parásitos baste recordar aquí algunas de las alarmas lanzadas por la OMS (27):

Este organismo ha informado que en el año 2014 se produjeron 480.000 nuevos casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB), de los cuales sólo una cuarta parte fueron detectados y comunicados. Como es sabido, esta resistencia requiere tratamientos que son mucho más largos y menos eficaces. De hecho, a nivel mundial sólo la mitad de estos pacientes fueron tratados con éxito en 2014. También alerta la OMS acerca de la identificación en 105 países de casos de tuberculosis resistente a, al menos, cuatro de los fármacos antituberculosos esenciales.

La aparición en la subregión del Gran Mekong de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a múltiples fármacos, incluida la artemisina, es denunciada por la OMS como un problema urgente de salud pública que compromete la lucha contra el paludismo en el mundo.

En 2012, prácticamente todos los virus de la gripe A circulantes en las personas eran resistentes a amantadina y rimantadina, si bien la frecuencia de resistencia a oseltamivir se mantiene baja (1-2%) y no se ha detectado resistencia a zanamivir.

Alrededor del 7% de las personas que iniciaron la terapia antirretroviral en 2010 en los países en desarrollo sufrieron infecciones por VIH resistente a los antivirales, porcentaje que aumentó hasta el 10-20% en pacientes de países desarrollados. El aumento de los niveles de resistencia tiene consecuencias económicas importantes porque los regímenes de segunda y tercera línea son tres veces y dieciocho veces más caros, respectivamente, que los medicamentos de primera línea.

QUÉ PODEMOS HACER

El panorama descrito permite vislumbrar que estamos ante un fenómeno de ámbito universal y etiología multifactorial que no admite barreras limitantes que puedan restringir con total eficacia la emergencia y propagación de genes, vectores y microorganismos.

Con esta premisa, se intuye la dificultad para articular medidas de control que ayuden a ganar, si no la guerra, al menos las batallas que permitan contener el avance enemigo y retrasar sus temibles consecuencias hasta que podamos encontrar nuevas armas que propicien victorias más duraderas.

LA NECESIDAD DE COORDINAR ACTUACIONES

La resistencia a los antimicrobianos es un problema complejo propiciado por muchos factores interrelacionados; por ello, las intervenciones separadas y aisladas tienen escaso efecto. Es preciso actuar de forma coordinada para reducir en lo posible la aparición y propagación de resistencias a los antimicrobianos.

Los CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA) han propuesto 4 acciones básicas, indispensables para reducir las infecciones producidas por bacterias resistentes (8):

- 1) Prevenir las infecciones y limitar las infecciones cruzadas,
- 2) Detectar las bacterias resistentes,
- 3) Mejorar el uso que hacemos de los antimicrobianos disponibles, y
- 4) Promover el desarrollo de nuevos antimicrobianos y nuevas herramientas de diagnóstico

PROFILAXIS DE EXPOSICIÓN: EVITAR LA TRANSMISIÓN DE LAS INFECCIONES

La prevención de las infecciones puede contribuir a reducir significativamente la resistencia al eliminar la necesidad de tratar porque evitamos que otro paciente adquiera una infección.

Es bien sabido, que en el ámbito de las infecciones asociadas a cuidados sanitarios la relación entre la fuente de infección y el huésped susceptible suele establecerla el personal sanitario a través del contacto directo o a través de fómites. De ahí la importancia de controlar la transmisión de infecciones cruzadas por microorganismos resistentes, muy especialmente de aquéllos cuyo potencial de transmisión es más alto o puede tener consecuencias más nefastas para el paciente y la institución, como puede ser el caso de *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis* MDR o las enterobacterias productoras de carbapenemasas.

Resulta pues obligado aplicar los procedimientos clásicos de aislamiento, el lavado de manos como medida esencial, la desinfección de los materiales, las medidas de barrera y, en definitiva, el estricto cumplimiento de las recomendaciones adecuadas al perfil del agente, las vías de eliminación y los vehículos potenciales de transmisión.

También son de gran interés las medidas preventivas que, aplicadas al control de problemas importantes y prevalentes, permiten cuando se adoptan de forma conjunta y coordinada disminuir de forma significativa su incidencia. En las UCIs de nuestro país se han definido estrategias de control de diferentes

infecciones nosocomiales: Neumonía Zero, Bacteriemia Zero, y más recientemente Resistencia Zero, que persigue específicamente prevenir la emergencia de bacterias multirresistentes en el paciente crítico.

PROFILAXIS DE DISPOSICIÓN: LA ESTRATEGIA VACUNAL

No podemos evitar el trasiego de genes y vectores entre bacterias, pero podemos prevenir el desarrollo de algunas enfermedades infecciosas mediante la vacunación.

La estrategia vacunal puede ser muy eficiente porque ayuda a limitar los casos, que requerirían tratamiento, e incluso la colonización, reduciendo la circulación de determinados clones. La incorporación a la vacuna antineumocócica de serotipos multirresistentes se ha mostrado eficaz para reducir su circulación y con ello su participación en la producción de infecciones invasivas.

Llevar el desarrollo de vacunas a prevenir la colonización por oportunistas multirresistentes involucrados en la adquisición de infecciones relacionadas con la prestación de cuidados sanitarios, podría limitar las infecciones en poblaciones seleccionadas.

LA PRESIÓN ANTIBIÓTICA SELECTIVA

Cualquier uso que hacemos de los antimicrobianos, incluso el más racional y apropiado, contribuye al desarrollo de resistencia, si bien cuando el uso que hacemos es innecesario o excesivo empeoramos el problema de modo significativo.

Es obvio que esta presión es un elemento clave para la selección de bacterias resistentes, que no solo pueden emerger en los patógenos diana, sino también en comensales de la flora normal, dada la enorme diversidad de los microbiomas que asientan en los ecosistemas que albergamos.

También sabemos que la resistencia cruzada y la coresistencia contribuyen a la selección de microorganismos resistentes complicando la utilidad de las políticas de restricción antibiótica selectiva, incluso cuando se trata de antibióticos que no se utilizan en medicina humana.

PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DEL USO APROPIADO DE ANTIMICROBIANOS (PROA)

Los programas de optimización de uso apropiado de antimicrobianos (PROA), gestionados y liderados por equipos multidisciplinares que integran, especialistas en enfermedades infecciosas, en microbiología, en farmacología,

intensivistas y representantes de las principales áreas asistenciales, se han convertido en un elemento clave para la génesis, promoción y divulgación de guías de uso de los antimicrobianos, así como de protocolos de diagnóstico y tratamiento empírico y dirigido de los principales procesos infecciosos (28).

Fruto de la dedicación y actividad de sus integrantes es la elaboración de guías de tratamiento y profilaxis locales, antibiogramas acumulados, monitorización de consumo de antibióticos, auditorías de profilaxis antibiótica, elaboración y participación en planes de mejora del centro y memoria anual de actividades.

Su participación activa en el engranaje asistencial procura una ayuda al clínico que pretende mejorar la asistencia prestada, orientando o asumiendo el manejo de los pacientes con infecciones graves, siempre con la aquiescencia y cooperación del facultativo que atiende al paciente.

Estos programas, que han de contar con respaldo institucional, y los equipos encargados de su implementación, han demostrado su utilidad para optimizar el tratamiento de las infecciones en los pacientes hospitalizados, reducir el uso innecesario de antibióticos, adecuar la duración del tratamiento, introducir la terapia secuencial cuando está indicada y limitar, tanto el consumo, como los efectos colaterales indeseables derivados de un uso inapropiado de los antimicrobianos; incluso algunos estudios indican que se puede reducir la duración de la estancia y mejorar los resultados en términos de mortalidad directamente atribuible a la infección (11, 13).

Una revisión de 24 estudios publicados entre 1996 y 2010 ha puesto de manifiesto que estos programas consiguen reducciones de consumo antibiótico de entre el 11% y el 38% en términos de dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 pacientes-día. Además, esta reducción abarca disminuciones significativas en el consumo total, en la duración y en el uso inapropiado (2).

Conviene no olvidar que los equipos PROA prestan su ayuda para facilitar la toma de decisiones a fin de mejorar la prescripción antibiótica y, en general, el manejo de las infecciones, pero los prescriptores siguen siendo responsables de la correcta indicación y uso de los antimicrobianos en sus pacientes.

LOS ORGANISMOS DIRIGENTES: LA AUTORIDAD LEGISLATIVA Y EJECUTIVA

El uso apropiado de los antimicrobianos ha dejado de ser un objetivo deseable para convertirse en un mandato ineludible, cuyo cumplimiento nos compete a todos, ya que la accesibilidad y popularidad, tantas veces alabada como icono de desarrollo médico y avanzadilla de los grandes progresos

conseguidos por la ciencia en la segunda mitad del siglo pasado, han propiciado un uso desmedido.

La tarea exige el compromiso de las autoridades políticas que, aconsejadas por las organizaciones científicas, académicas y sanitarias han de arbitrar las medidas legislativas y organizativas apropiadas, incluyendo el apoyo a la creación de redes de vigilancia y control, y el impulso de medidas económicas que propicien la inversión en investigación y desarrollo.

Es imprescindible la participación de Gobiernos, gestores sanitarios, agencias de Salud Pública, asociaciones profesionales y sociedades científicas a nivel nacional y regional. El Ministerio y las Consejerías de Sanidad son responsables del diseño, implementación, monitorización y, fundamentalmente, financiación, de planes nacionales y regionales con el fin de optimizar el uso de antibióticos.

Enfrentamos una crisis que requiere un plan estratégico para combatirla eficazmente, en el que se consideren diferentes medidas: 1) el uso que se hace de los antibióticos en los pacientes, hospitalizados y ambulatorios, en los animales y en la agricultura, 2) mejorar los resultados en términos de morbimortalidad y de coste económico de las infecciones, 3) vigilar la evolución de la resistencia y el consumo de antimicrobianos, 4) promover el uso prudente de los antibióticos potenciando la creación y apoyando el funcionamiento de los equipos PROA, 5) introducir el uso de herramientas de diagnóstico microbiológico que ayudan a tratar a los pacientes y a trazar y seguir las rutas de transmisión para arbitrar medidas de control eficientes, 6) apoyar la investigación y facilitar el desarrollo de nuevos antimicrobianos y estrategias innovadoras de lucha contra las infecciones.

El presidente de EEUU, Barack Obama, promulgó en septiembre de 2014 una orden ejecutiva para implementar un plan destinado a afrontar la crisis de la resistencia antibiótica. En marzo de 2015 se dirigió al Congreso para solicitar que se doblara la financiación destinada a la lucha contra esta crisis.

En Europa, el Consejo de la Unión Europea, el Parlamento Europeo, la Comisión Europea y sus Agencias, han publicado diferentes documentos oficiales tratando de dar solución a esta grave cuestión. Entre los más destacados figuran la Resolución del Parlamento Europeo del 9 de mayo de 2011; la Comunicación de la Comisión Europea del 17 de noviembre de 2011, estableciendo un Plan de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas, o las Conclusiones del Consejo de la Unión Europea del 29 de mayo de 2012 sobre el impacto de las resistencias antimicrobianas y cómo se debe abordar conjuntamente desde la salud humana y veterinaria. Todos ellos vienen a concretar una serie de acciones, necesarias para afrontar este grave problema.

Para dar cumplimiento a estas recomendaciones y mandatos, se han creado en nuestro país grupos de trabajo multidisciplinares para asegurar un enfoque global del problema. En concreto, en noviembre de 2013 se celebró, a instancias de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), una reunión en la que se presentó en el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad el “Plan de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas” cuyo desarrollo e implementación está actualmente en curso.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha adoptado en los últimos 20 años varias resoluciones reclamando medidas de ámbito internacional destinadas a disminuir la emergencia y difusión de la resistencia antibiótica. En 2009 la iniciativa “Antibiotic Resistance” (ReAct) auspició la celebración de una conferencia a la que asistieron participantes de 45 países, incluyendo miembros de organismos públicos, académicos, de la industria farmacéutica y de diversas organizaciones gubernamentales e internacionales.

El 21 de septiembre de 2016, la Asamblea General de las Naciones Unidas abordó el tema de la resistencia antibiótica. Por primera vez, los líderes de 193 Estados miembros acordaron un conjunto de acciones coordinadas para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos en medicina humana y veterinaria y en agricultura. Es la cuarta vez en la historia de Naciones Unidas en que la Asamblea General discute un tema relacionado con la salud, tras el VIH, las enfermedades no transmisibles y el Ebola. Al menos en las otras ocasiones, la atención de la Asamblea General condujo a progresos significativos sobre el estado de los problemas analizados en los años siguientes. Esperemos que se traduzca en un avance real que marque el comienzo del fin de la resistencia antimicrobiana.

LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Uno de los factores que condiciona más claramente el desarrollo de nuevos antibióticos y la recuperación de algunos caídos en desuso por problemas asociados a su manejo clínico más complejo, tiene que ver con la renuencia de las compañías farmacéuticas a investigar en este terreno, debido a la falta de rentabilidad y/o al mayor interés de la industria por el desarrollo de fármacos destinados al tratamiento de enfermedades crónicas, para los que hay una mayor expectativa de obtener beneficios.

El desarrollo de nuevos antibióticos ha sido durante mucho tiempo una estrategia efectiva para combatir la resistencia pero ha decaído sustancialmente por las dificultades económicas y regulatorias. De las 18 compañías farmacéuticas más grandes, 15 han abandonado el campo de los antibióticos (2). Las fusiones entre compañías farmacéuticas también han reducido de forma sustancial el número y la diversidad de los grupos de investigación.

La crisis económica ha restado fondos a esta actividad porque el desarrollo de nuevos antibióticos ya no se considera una inversión rentable. Debido a que los antibióticos se administran en periodos relativamente cortos y suelen ser curativos, no generan tanto beneficio como otros fármacos destinados a tratar enfermedades crónicas. Un análisis coste-beneficio de la Oficina de Economía de la Salud de Londres calculó que el valor neto actual para un nuevo antibiótico es de solo unos 50 millones de dólares, comparado con los 1.000 millones de dólares de un fármaco usado para tratar una enfermedad neuromuscular (2). Otro factor que resta atractivo económico al desarrollo es el relativamente bajo coste del tratamiento antibiótico. Los nuevos antibióticos se comercializan a precios máximos que oscilan entre 1.000 y 3.000 dólares por tratamiento, comparados con las decenas de miles que cuesta la quimioterapia anticancerígena.

A todo ello se suma que los microbiólogos y los infectólogos aplican políticas cada vez más restrictivas a su uso clínico, reservando el uso de los antibióticos más nuevos para los casos más graves o complejos, por miedo a promover la aparición de resistencia (33). También las medidas de austeridad impuestas en los países más desarrollados, que cuentan con sistemas sanitarios consolidados y accesibles, tienden a implantar limitaciones al acceso o al consumo de los fármacos más caros, más aún cuando hay alternativas disponibles más baratas. Por todo ello, paradójicamente, más resistencia nos lleva a un menor consumo y este descenso conduce a menos inversión para investigar nuevos antibióticos.

La industria farmacéutica, ha de invertir los recursos necesarios para investigar y desarrollar nuevos antibióticos y nuevas estrategias terapéuticas y diagnósticas que ayuden a mejorar y adelantar el manejo correcto de las infecciones, procurando políticas comerciales que garanticen la vida útil de los nuevos antibióticos frente a su uso indiscriminado.

La autoridad administrativa debe abordar este problema propiciando el desarrollo de la normativa reguladora y la incentivación adecuadas para retomar la senda que nos permita disponer de nuevas armas de diagnóstico y tratamiento.

NUEVOS ANTIMICROBIANOS Y RECUPERACIÓN DEL “PATRIMONIO CESANTE”

La exploración de fármacos diferentes a los antibióticos con actividad sobre microorganismos y nuevos procesos de obtención o de potenciación de aquéllos, han de ser apoyados y probados.

Están en marcha estrategias de recuperación de algunos antibióticos que se han utilizado poco, por su estrecho margen terapéutico o por dificultades

de comercialización, pero que han demostrado su potencial utilidad terapéutica, solos o en combinación, para el manejo de infecciones producidas por microorganismos multirresistentes. Algunos de estos viejos conocidos, como colimicina, fosfomicina, minociclina, cotrimoxazol, cloranfenicol, clindamicina o clofazimina, mantienen eficacia *in vitro* y han probado en la clínica su utilidad para el tratamiento de infecciones producidas por diferentes bacterias multirresistentes, si bien es cierto, que generalmente son menos efectivos cuando se usan en monoterapia, por lo que deberían administrarse en asociación con otros antimicrobianos para obtener un efecto sinérgico.

NUEVAS HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Tendemos a poner el acento más en la necesidad de desarrollar nuevos antimicrobianos que en asegurar la utilización adecuada de los que ya tenemos. Si, como hemos señalado, el uso más inapropiado es el que deriva de su administración innecesaria, convendremos en el beneficio que cabe esperar de disponer y aplicar herramientas que ayuden al médico a establecer de forma rápida y certera la naturaleza infecciosa y la etiología del proceso que aqueja al paciente.

Probablemente, la forma más eficaz de reducir el uso inapropiado de los antimicrobianos es eliminar la incertidumbre diagnóstica, es decir, identificar con seguridad si estamos ante una infección que requiere el uso de antibióticos e, incluso, cuál sería el más apropiado. O, de modo inverso, cuáles no deberíamos usar por carecer de eficacia *in vitro*.

Es obligado en este punto hacer referencia a la creciente comercialización de pruebas de diagnóstico microbiológico rápido, que pueden efectuarse a la cabecera del paciente, en el momento de la consulta, y que ayudan a tomar decisiones terapéuticas.

Todo indica que disponer de métodos de diagnóstico microbiológico más rápidos y seguros puede contribuir decisivamente a reducir el uso empírico de antibióticos. Los métodos tradicionales, de uso habitual y casi único, hasta hace pocos años, en los laboratorios de microbiología clínica, requieren múltiples pruebas que pueden tardar varios días en obtener resultados. Se basan en el análisis de caracteres fenotípicos: características morfológicas y tintoriales, crecimiento en medios selectivos o específicos, morfología de las colonias, pruebas bioquímicas, etc... y su mayor limitación es la lentitud en proporcionar resultados.

En la última década se ha producido una penetración importante de nuevas herramientas que propician mayor celeridad en la respuesta del laboratorio, lo

que redundan en una mayor y mejor utilización de la información que proporciona el microbiólogo (16).

La implementación de técnicas de amplificación y detección de ácidos nucleicos a partir de cultivo o directamente de producto patológico, permiten diagnósticos dirigidos más rápidos, específicos y sensibles que los procedimientos convencionales.

Se dispone de plataformas con las que detectar los principales agentes implicados en procesos que ponen en riesgo la vida del paciente, como la sepsis o la meningitis, y en síndromes infecciosos de etiología tan variada como la diarrea, la neumonía o las infecciones de transmisión sexual.

Las técnicas proteómicas como MALDI-TOF-MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization - Time of Flight - Mass Spectrometric), que utiliza la espectrometría de masas de ionización débil mediante láser, para reconocer perfiles que, a modo de huellas químicas específicas, permiten identificar de forma coste-efectiva bacterias y hongos en apenas unos minutos, a partir de cultivos, o con una breve preincubación, incluso a partir de medios líquidos, en los que detectamos indicios de desarrollo bacteriano por técnicas de monitorización continua que mide el crecimiento microbiano.

La aplicación de estas tecnologías a la detección de genes y mecanismos de resistencia habilitará nuevos métodos más rápidos para excluir o confirmar mecanismos específicos de resistencia.

LA GESTIÓN DE LOS LABORATORIOS DE MICROBIOLOGÍA: COMPROMISO Y DISPONIBILIDAD

La gestión de los laboratorios también ha mejorado por la integración de sistemas de gestión, información y comunicación avanzados que facilitan el manejo y la difusión de los resultados, a la vez que permiten sacar más partido a los resultados con fines epidemiológicos y de salud pública.

Para prestar la asistencia que merecen nuestros pacientes es necesario lograr la continuidad asistencial microbiológica: "En hospitales de agudos y para muestras clínicas críticas, los hospitales deberán poder ofrecer atención microbiológica permanente (24/7)". También ha de garantizarse el procesamiento prioritario y la comunicación urgente de resultados de pruebas críticas, tanto por su influencia en las decisiones terapéuticas (por ej. hemocultivos, LCR, biopsias intraoperatorias,...), como por su repercusión epidemiológica que obliga a adoptar lo antes posible medidas preventivas (microorganismos panresistentes o multirresistentes, agentes importados, brotes epidémicos,...).

Seleccionar y filtrar la información que se emite, en particular la referida a informes de sensibilidad a antimicrobianos, adecuándola a la localización de la infección, el lugar en que se presta la atención, medio ambulatorio u hospitalario, lectura interpretada del antibiograma, mensajes de ayuda u orientación, escalonamiento de las opciones disponibles y, siempre, disponibilidad para acordar la información que se transmite y aclarar o concretar las preguntas u observaciones del médico que solicita el análisis microbiológico.

Sin duda, el campo de la microbiología clínica está asistiendo y protagonizando un enorme desarrollo, en parte propiciado por las dificultades y peligros que entrañan los microorganismos resistentes. Esta metamorfosis auspiciada por las nuevas tecnologías cambiará nuestro ejercicio profesional, acercándolo aún más a la toma de decisiones y la cooperación con el clínico para prestar siempre la mejor asistencia posible a los pacientes.

En esta línea, es también muy importante explotar la información que proporcionan los trabajos que exploran las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las diferentes combinaciones microorganismo-antimicrobiano, a la búsqueda de la optimización en el manejo terapéutico.

En los últimos años se han multiplicado los trabajos que estudian la ayuda que pueden prestar para el manejo de las infecciones diferentes marcadores biológicos, entre los que destacan la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT). Los niveles de esta última reflejan la existencia de multiplicación bacteriana y se han utilizado para ayudar a decidir cuándo iniciar o interrumpir la administración de tratamiento antibiótico. Un metaanálisis de 7 ensayos clínicos randomizados en los que se incluyeron 1.458 pacientes, encontró que cuando las decisiones terapéuticas se guiaban por los niveles de procalcitonina, el uso total de antibióticos se redujo el 51% sin que se alteraran los resultados del tratamiento (2). Aunque la procalcitonina es un buen marcador para las infecciones adquiridas en la comunidad, parece más problemática su aplicación en las infecciones nosocomiales, ya que su presencia en sangre puede aumentar en condiciones no sépticas, como traumatismos, cirugía mayor, distress respiratorio agudo, fallo multiorgánico, rechazo de injerto, shock cardiogénico, quemaduras graves,...

LOS DISPENSADORES: FARMACÉUTICOS

Los farmacéuticos pueden desarrollar una eficaz labor de educación sanitaria por su cercanía al usuario ayudando a concienciar a la población, sin olvidar la ineludible necesidad de prescripción para que haya dispensación. En España todavía hay más de un 4% de la población que consume antibióticos sin prescripción médica y esa cifra alcanza el 17% entre los jóvenes con edades comprendidas entre 15 y 24 años.

LOS PRESCRIPTORES: MÉDICOS Y VETERINARIOS

Los prescriptores, médicos y veterinarios, han de estar comprometidos en el uso apropiado de los antibióticos en pie de igualdad, porque el análisis de los datos de consumo antibiótico humano y veterinario muestran cifras similares y, como se ha señalado, este es un problema de origen multifactorial y ámbito global, en el que hemos de compartir trincheras para que no se produzcan zonas desprotegidas que propicien el avance enemigo.

Para dar una idea de la importancia que tiene el consumo de antibióticos en el ámbito veterinario y ganadero, baste indicar que más del 70% de los antibióticos que se consumen en Estados Unidos se utilizan en el ganado. En esta línea, es esencial evitar el uso de antibióticos cuando no están indicados y proscribir su aplicación con fines no terapéuticos (32).

Hemos insistido en la importancia de crear equipos multidisciplinares, expertos en el manejo de las infecciones y las normas de prescripción apropiada, porque desempeñan un papel relevante en el diseño y control de la política antibiótica, liderando la elaboración de guías y protocolos de uso clínico basados en la mejor evidencia disponible y aconsejando y apoyando al clínico a tomar la mejor decisión terapéutica.

OPTIMIZAR LOS REGÍMENES TERAPÉUTICOS

Los antibióticos suelen prescribirse según pautas establecidas cuyo origen muchas veces se pierde en el tiempo y/o no ha sido objeto de evaluación o crítica. Muchos tratamientos se prescriben para mantenerlos durante 7 días o incluso pueden extenderse a 14 días o más. Sin embargo, un cuerpo creciente de evidencias, indica que los tratamientos prolongados, salvo determinadas indicaciones, pueden ser innecesarios, como lo demuestran ensayos clínicos en los que regímenes más breves son tan eficaces como los de mayor duración.

Se suele asumir que las pautas de tratamiento de mayor duración garantizan la erradicación del agente causal. Sin embargo, estas pautas pueden ser perjudiciales ya que facilitarían la colonización por bacterias resistentes que podrían originar episodios infecciosos recurrentes. De modo que acortar la duración del tratamiento podría reducir la presión selectiva y con ello la selección de poblaciones resistentes. De hecho, se ha demostrado que las tasas de recaída no son significativamente mayores en los pacientes en los que se interrumpe el tratamiento cuando ha mejorado la sintomatología, respecto a aquéllos en los que se mantiene hasta completar el tratamiento clásico (18, 25).

LA FORMACIÓN DE LOS PROFESIONALES

La formación pregrado y la formación continuada de los profesionales sanitarios en materia de prescripción antibiótica son ineludibles y deberían formar parte de las actividades a acreditar para garantizar el correcto ejercicio profesional.

LOS USUARIOS: PACIENTES Y POBLACIÓN GENERAL

Por último, pero no menos importante, el consumidor, que a veces ni siquiera es paciente, ha de ser educado para que valore la importancia de los antibióticos y la necesidad de contribuir a su uso apropiado.

Las campañas de educación sanitaria en los medios de comunicación, en la escuela, en los centros de salud, son herramientas insustituibles. A pesar de estas campañas educativas, de acuerdo con los datos recogidos en el Eurobarómetro, en España todavía hay un 43% de la población que cree que los antibióticos son útiles para matar virus y un 56% piensa que son eficaces para tratar la gripe o el resfriado común.

El consejo médico es muy importante, afecta a las percepciones del paciente, a su actitud ante la enfermedad y a sus creencias acerca de la necesidad de usar antibióticos. Informar de la evolución esperable de su afección, indicar un plazo realista de duración de la sintomatología y ofrecer estrategias que pueden contribuir a que mejore el proceso con su cooperación, son medidas útiles que suelen satisfacer las expectativas del paciente. La confianza que deposita el paciente en el médico cuando le consulta, propicia una oportunidad inmejorable para que el consejo asiente y alcance el mayor rendimiento (24, 35).

Una revisión de 2005 sobre 39 publicaciones destacadas sugirió una intervención que podría tener un efecto relevante para contrarrestar el problema que causa la demanda del paciente: la prescripción pospuesta. Implica dar instrucciones al paciente, junto con una prescripción, que se cumplirá unos días después, sólo si no se ha producido la mejoría. Esta táctica satisface la expectativa del paciente pero evita el uso inapropiado, ya que muchos procesos virales del tracto respiratorio suelen mejorar en poco tiempo (2).

LA DIMENSIÓN SOCIAL DEL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS

A diferencia de lo que sucede con otros fármacos, el uso que hacemos de los antibióticos, al ejercer su acción sobre las bacterias y contribuir a la selección de resistencia, tiene consecuencias para los demás, de modo que se pueden padecer infecciones graves producidas por microorganismos multirresistentes sin haber sido tratado con antibióticos en mucho tiempo.

RESPUESTA GLOBAL

Esta dimensión social del uso de los antibióticos se suma al creciente proceso de globalización. Vivimos en un mundo en el que el comercio, el intercambio de mercancías y la circulación de personas hacen infructuosos los esfuerzos normativos si se restringen en su ámbito de aplicación.

Estamos ante un problema de dimensión universal y las propuestas y medidas a adoptar deberían ser consensuadas, coordinadas y de aplicación global.

En los últimos años se han traspasado los límites de la difusión de este grave problema, que afecta a la seguridad de los pacientes y tiene un alto coste en vidas, sufrimiento y recursos económicos, desde los medios científicos y académicos al ámbito legislativo y ejecutivo.

Se han sucedido las llamadas a la acción por parte de autoridades sanitarias, organismos internacionales y gobiernos a fin de implementar estrategias coordinadas y planes de actuación destinados a mitigar y, en la medida de lo posible, limitar el avance del problema (34, 36).

La OMS está trabajando estrechamente con la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAO) de las Naciones Unidas para promover prácticas correctas que permitan evitar la aparición y propagación de resistencias a los antibacterianos y ha elaborado un proyecto de Plan de Acción Mundial para Combatir la Resistencia a los Antimicrobianos, que fue presentado en su 68.^a Asamblea Mundial de la Salud celebrada en mayo de 2015.

Como señalábamos anteriormente, la iniciativa más reciente, hace apenas unos días, la ha protagonizado la Asamblea General de la ONU, en la que 193 países han acordado tomar medidas en los próximos dos años para desarrollar sistemas de regulación y vigilancia para la venta y la utilización de antimicrobianos en humanos y animales, promover la innovación y desarrollo de sistemas de diagnóstico rápido y de nuevos antibióticos y organizar actividades educativas dirigidas tanto a la población general como a los profesionales sanitarios destinadas a explicar y difundir medidas útiles para prevenir el desarrollo de la resistencia microbiana.

LA INVESTIGACIÓN

La investigación es un componente básico y transversal indispensable en esta estrategia que debe contribuir, a través de la creación de redes de vigilancia, a conocer la extensión y evolución del problema, caracterizar y dilucidar los mecanismos y vehículos de transmisión de la resistencia, trasladando los

hallazgos obtenidos para su explotación en el ámbito clínico y preventivo, dirigiendo eficazmente las medidas a aplicar en los diferentes ámbitos.

Los constantes avances en los campos de la genética, la genómica, la proteómica, los sistemas de computación y análisis de datos, es de esperar que induzcan cambios en los métodos que actualmente utilizamos para diagnosticar las infecciones y detectar la resistencia, así como para vigilar la emergencia y difusión de nuevos mecanismos de resistencia.

En definitiva, los avances tecnológicos y su aplicación permitirán el desarrollo de herramientas que mejorarán nuestros resultados en este campo.

Nos enfrentamos a un problema que es importante, que puede llegar a ser muy grave, pero que no es irresoluble si destinamos los recursos y el conocimiento necesarios para atajarlo y la perseverancia para mantener el esfuerzo cuanto tiempo sea necesario.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 260–71.
2. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2013; 56 (10):1445–1450.
3. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLOS One* 2012; 7 (4): e34953.
4. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48(1):1-12.
5. Bush K, Courvalin P, Dantas G, Davies J, Eisenstein B, Huovinen P, et al. Tackling antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol* 2011 ; 9: 894–6.
6. Campos J y Gudíol F, editores. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2010. 28 (supl 4). Número monográfico: Uso prudente de antimicrobianos. <http://www.elsevier.es/es/revistas/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/volumen-28/numero-supl4>.
7. Cars O, Högberg LD, Murray M, Nordberg O, Sivaraman S, Lundborg CS, So AD, Tomson G. Meeting the challenge of antibiotic resistance. *BMJ* 2008; 337:a1438. doi: 10.1136/bmj.a1438.
8. Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. April 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>.
9. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(11):1433-7.

10. Courvalin, P. Why is antibiotic resistance a deadly emerging disease? *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 405–407.
11. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD003543.
12. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011; 477 (7365): 457–61.
13. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. 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* 2007; 44: 159-77.
14. Douglas AE. “Can’t live without you”: essential animal-bacterial relationships. *Microbe* 2012. 7 (6): 273-277.
15. ECDC, EMEA. ECDC/EMEA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react. 2009.
16. Finch R. Innovation - drugs and diagnostics. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60 (Suppl 1): i79-82.
17. Golkar Z, Bagazra O, Pace DG. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *J Infect Dev Ctries* 2014;13;8(2):129–136.
18. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365(9459):579-87.
19. Guzman Prieto AM, van Schaik W, Rogers MRC, Coque TM, Baquero F, Corander J and Willems RJL. Global emergence and dissemination of enterococci as nosocomial pathogens: attack of the clones? *Front. Microbiol.* 2016; 7:788. doi: 10.3389/fmicb.2016.00788.
20. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000; 118(1):146-55.
21. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999; 115(2):462-74.
22. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin-resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological study and molecular biology study. *Lancet Infect Dis* 2016. pii: S1473–3099(15)00424–7i.
23. Lushniak BD. Antibiotic resistance: a public health crisis. *Public Health Rep* 2014; 129: 314–6.
24. Macfarlane J, Holmes W, Macfarlane R, Britten N. Influence of patients' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study. *BMJ* 1997; 315 (7117):1211-4.
25. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antibiotic resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health* 2014; 2:145.

26. Nordmann P and Poirel L. Plasmid-mediated colistin resistance: an additional antibiotic resistance menace. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 398–400.
27. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos. Nota descriptiva N°194. Abril de 2015.
28. Plachouras D, Iosifidis E, Monnet D, Quattrocchi A, Weist K, Catchpole M. ECDC draft technical report: Proposals for draft EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in human medicine. European Centre for Disease Prevention and Control, 2016. http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1539.
29. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill.
30. Rolain JM, Abat C, Jimeno MT, Fournier PE, Raoult D. Do we need new antibiotics? *Clinical Microbiology and Infection*. 2016; 22 (5): 408-415.
31. The antibiotic alarm. *Nature* 2013; 495 (7440):141.
32. Van Boeckel, T P et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases* 2014; 14 (8): 742–750.
33. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharm Ther* 2015; 40 (4): 277–83.
34. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 2: management strategies and new agents. *Pharm Ther* 2015; 40 (5): 344–52.
35. Welschen I, Kuyvenhoven MM, Hoes AW, Verheij TJM. Effectiveness of a multiple intervention to reduce antibiotic prescribing for respiratory tract symptoms in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 329(7463):431-3.
36. Wise R, Hart T, Cars O, Streulens M, Helmuth R, Huovinen P, Sprenger M., Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health. *BMJ* 1998; 317(7159):609-10.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. MARIANO MATEO ARRIZABALAGA

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de Medicina
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades
Excelentísimos e Ilustrísimos Sras. y Sres. Académicos
Señoras y Señores

Agradezco sinceramente a la Junta de Gobierno de esta Real Academia la designación para realizar el Discurso de Contestación al de Ingreso como Académico de Número del Profesor Castillo, pues es un honor único e irrepetible, no sólo en sí mismo, sino sobre todo por tratarse de un gran amigo y un reputado profesional. Bien sé que partió de éste la propuesta para tal encargo, pues, a mi pregunta curiosa por los motivos que le animaron, contestó que “por mis conocimientos sobre los antibióticos”. Me pareció un generoso ejercicio de fe y esperanza en mis merecimientos, aunque ciertamente he dedicado mucho tiempo de docencia y algunas publicaciones a estos fármacos. Pero procuraré no defraudarle, pues supone gran honor y responsabilidad dar, en nombre de la Academia, la bienvenida oficial a un nuevo Académico con número y sillón propios. Como corresponde a una institución con 185 años de historia, esta ceremonia es solemne y sobria, pero compatible con una alegría lógica para todos. En efecto, quien ha pasado por esta experiencia del ingreso, la vive como una de las más felices de su vida, sobre todo al compartirla con su familia. Por ello doy la enhorabuena al Prof. Castillo y a su esposa e hijos. También los demás académicos tenemos motivos para felicitarnos, pues el nuevo miembro de nuestra querida Academia reúne condiciones de excepción, tanto personales como profesionales. Esta alegría general me trae un sentimiento de pena por la ausencia de los dos últimos académicos que nos dejaron y que con seguridad estarían hoy muy contentos: los profesores Bueno Sánchez y Seral Iñigo. El primero, nuestro Presidente varios años, prestigioso catedrático de Pediatría, fue un amigo fiel y muy querido. Aquel andaluz tan enamorado de la vida como de Mercedes, hubo de marchar al fin con ella. El profesor Seral, catedrático de Traumatología, también excelente amigo, avaló con su firma la candidatura del Prof. Castillo, como ha sido dicho, por lo que le concierne muy directamente este evento.

A pesar de su ausencia física, no me libro de la sensación de que de algún modo nos acompañan, pues es sabido cuánto tarda en desvanecerse la presencia de las personas queridas que nos dejaron. Siempre he pensado que al menos una parte del Cielo debe estar en nuestros corazones, en cuyo fondo

atesoramos el recuerdo luminoso de aquellos que una vez fueron nuestros amigos.

A fin de presentarles al nuevo académico no enumeraré sus cualidades, pues podría parecer que la subjetividad propia de la amistad me empuja al vano halago. Es más eficaz ir considerando los eventos importantes de la trayectoria vital y profesional del Prof. Castillo, para que de ello vaya emergiendo una semblanza fundamentada más en hechos que en apreciaciones.

El hoy Prof. Castillo es de Zaragoza, donde nació el 11 de febrero de 1952. Cursó sus primeros estudios cerca de su domicilio familiar, en los P.P.s Escolapios, donde recibió una educación que hoy se podría percibir como “dura”, pero que, al fomentar la libre búsqueda de la excelencia y primar la adquisición de conocimientos, le marcaron directrices permanentes. Por eso nosotros, los de antes, que nos beneficiamos de aquella pedagogía, agradecemos no haber tenido alternativa.

Pilar esencial en su formación fue su padre, don Tomás Castillo, quien en su más temprana juventud, a los 16 años, hubo de participar en la Guerra Civil, no pudiendo dejar las armas hasta siete años más tarde, debido al alargamiento del Servicio Militar. Después pudo formar una familia cuyo vástago único, Francisco Javier, fue depositario de la ilusión familiar de estudiar Medicina. A tal efecto, su padre, a quien la vida le había enseñado lo que vale un peine, como reza el dicho, y creía que estudiar no era un derecho sino un privilegio, le transmitió tan importantes conocimientos de un modo tan singular como eficaz: le propuso matricularle en la Facultad de Medicina, condicionando la continuación de los estudios a los resultados, que, si no eran buenos, conllevarían su cese. Su hijo Javier, avezado al esfuerzo, respondió ratificando la verdad de otro dicho: que “el movimiento se demuestra andando”. Así comenzó el camino que con el tiempo le llevó a la cátedra de Microbiología en nuestra Facultad, al Decanato de la misma en dos mandatos sucesivos y, a partir de hoy, a ser Académico de Número en esta Real Academia de Medicina, lo que implica el derecho a portar una medalla con el número 13.

Con seguridad sus padres estarían orgullosos al ver sus ilusiones sobradamente satisfechas.

Es obvio que, durante sus estudios de Licenciatura, quien mayor influencia ejerció en él, determinando su futuro, fue el Prof. Gómez-Lus, su maestro, que lo fue desde que cursaba 2º, cuando entró como Interno Honorario en la Cátedra de Microbiología que aquél regentaba, donde después fue Interno Pensionado por oposición hasta el final de su carrera.

Dado que, como docente veterano, tengo derecho a una parte razonable de vanidad profesional, quiero manifestar mi orgullo por haber participado en su formación en Farmacología, bajo la dirección del Prof. Mateo Tinao, mi

padre. Pienso que algo le debimos enseñar que tan buenos resultados dio. En compensación le rogaré que me permita asistir a sus clases de antibióticos y resistencias microbianas con el fin de completar lo aprendido al estudiar su discurso. Lo mismo hice ya gracias a la generosidad del Prof. Vera, cuyas espléndidas lecciones de neuroanatomía he seguido con interés creciente los últimos tres cursos, que me han permitido entender mejor toda la neurofarmacología que he estudiado en los últimos 50 años.

Concluida la Licenciatura en 1976 y bajo la tutela del Prof. Gómez-Lus, el nuevo académico obtuvo los títulos de Médico Especialista en Microbiología y Parasitología en 1979 y de Medicina Preventiva y Salud Pública en 1982. El mismo año se doctoró “cum laude”, también bajo la dirección del Prof. Gómez-Lus.

A continuación dedicó sus esfuerzos a la docencia, a la investigación y a la asistencia en nuestra Facultad de Medicina y en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, cuyos frutos se han ido materializando a lo largo de los años en la dirección de once Tesis Doctorales calificadas con sobresaliente, dos de ellas con Premio Extraordinario, así como en numerosos trabajos de Fin de Grado y de Master. Ha publicado 30 capítulos en libros de sus especialidades y más de 200 artículos en revistas de impacto. Destaca su labor como investigador responsable del grupo consolidado de la Comunidad Autónoma de Aragón de investigación en “Ecología de la resistencia bacteriana”, además de dirigir otros proyectos relacionados con este mismo tema.

En conjunto ha participado en 43 proyectos de investigación financiados, todo lo cual le ha valido el reconocimiento de cinco sexenios por la Comisión Evaluadora de la Actividad Investigadora.

Ha sido autor de más de 200 ponencias y comunicaciones a congresos, en los que ha sido vocal, secretario, coordinador e incluso Presidente del Comité Organizador del XVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, en 2013. Además ha pertenecido a la Junta Directiva del Grupo de Estudio de los Mecanismos de Acción y Resistencia a Antimicrobianos, dependiente de dicha Sociedad, en el período 2006 a 2010 y ahora, desde 2015.

Entre otras distinciones, ha recibido los premios “Cajalón 2010”, de esta Real Academia y el “General Subinspector Médico José Salarrullana”, del Hospital General de la Defensa de Zaragoza, en 2013.

En nuestra Facultad ha desarrollado siempre sus enseñanzas, que no se han limitado a las clases, pues ha impartido numerosos cursos de actualización en su especialidad, por lo que ha obtenido evaluación positiva en siete quinquenios de actividad docente. Ya he mencionado que es catedrático de Microbiología desde 2009. Además de Decano desde 2010, pertenece al

Consejo de Gobierno de la Universidad desde 2015. Actualmente desempeña también su actividad asistencial en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, como Jefe de Sección de Microbiología Clínica.

Conviene resaltar las líneas maestras que vertebran la enumeración anterior, pues la acumulación de méritos puede oscurecer su comprensión. Lo primero que salta a la vista es que el Prof. Castillo honró a sus padres y lo ha seguido haciendo hasta ahora, lo que denota que es hombre de palabra; también su constancia y su capacidad de trabajo, así como su honestidad intelectual, moral y ética, pues además de comprender los problemas profesionales, los plantea y trata de resolverlos, como demuestra su currículo respecto a su tema constante de estudio: las resistencias a los antimicrobianos, que como nos acaba de demostrar, aborda desde cuantos puntos de vista permite su especialidad, el puramente microbiológico, el epidemiológico y el preventivista. El dominio que exhibe en este campo lo muestra en primera línea de la lucha contra las resistencias bacterianas.

Lo conseguido por él no es posible sin una inteligencia clara, lógica y ordenada. Lo prueba su discurso, palabra que comparte raíz con “discurrir”, tan claro y preciso como profundo y sobrio, no sólo en cuanto a su contenido científico y a su exposición, sino también por su esmerada redacción, correctísima y respetando las reglas gramaticales, sobre todo las de puntuación, lo que facilita su comprensión. Sólo por eso ya merece una enhorabuena. Esto es tan importante que con frecuencia hemos de abandonar la lectura de muchos textos presuntamente científicos por su abominable redacción que impide toda comprensión e irrita sobremanera.

El Prof. Castillo no ha cometido ninguno de los atentados lingüísticos tan frecuentes y tolerados hoy día. Ya lo noté cuando escuchaba los modélicos informes que elaboraba cuando presidió la Comisión de Política Antibiótica del Hospital Clínico, en la que fui vocal un tiempo.

Debo hacer ahora ciertas consideraciones sobre el contenido científico del discurso, desde el punto de vista farmacológico, toda vez que la Farmacología, aun siendo reduccionista, como casi todas las ciencias médicas, es interdisciplinaria y recoge conocimientos de otras ciencias, como la Fisiología, la Bioquímica, la Biología molecular o la misma Microbiología. En este caso, también soy deudor del maestro Prof. Gómez-Lus, pues gracias a él pude avanzar en el conocimiento de los antibióticos y publicar un trabajo temprano sobre efectos indeseables de estos fármacos en la revista “Inmunológica”, allá en 1979. Conservo dedicado un libro suyo, del año 2004, titulado “De los cazadores de microbios a los descubridores de antibióticos”, que reúne cinco lecciones magistrales, donde en la cuarta dice: “La evolución de las bacterias hacia la resistencia a los antibióticos e incluso a la multiresistencia

es inevitable, porque los genes que la codifican ya existen en la naturaleza”, lo que sintetiza conceptos examinados antes por el Prof. Castillo.

Conociendo la historia del descubrimiento de Fleming, dados los conocimientos de entonces, no debe sorprender la tardanza en vislumbrar los significados potenciales del hecho para la bacteriología y la terapéutica y que hoy nos parecen evidentes. Pero es que en 1928, lo único evidente es que la penicilina dañaba a ciertas bacterias y a otras no, por lo que Fleming la utilizó al principio para cultivos bacterianos selectivos y ocasionalmente para infecciones locales.

Así, en 1930 y 1931, el Dr. Cecil George Paine, graduado en el hospital St. Mary de Londres, donde trabajaba Fleming, usó un cultivo de penicilina cedido por éste para tratar con éxito, en Sheffield, a tres pacientes con infecciones oculares. No publicó los resultados y, aunque luego lo lamentó, al menos los comentó a Florey, nombrado profesor de patología en 1932. Aquella omisión del Dr. Paine tuvo al menos solución, aunque tardó, pues Florey se interesaba por el modo de acción de los antibacterianos y para Chain, la purificación de la penicilina era un reto que, como químico, no podía obviar.

Luego fue cuando se aplicó en clínica, comenzó la era antibiótica en terapéutica, usando el término acuñado por Waksman y, al fin llegaron la fama, los honores y la entrada en la gran Historia. Pero se detectaron las resistencias en los estafilococos y el resto nos lo han contado los profesores Gómez-Lus, en la obra citada, y Castillo en su discurso.

Hoy, con los conocimientos actuales en Biología molecular y evolutiva, se habría comprendido mucho antes el significado biológico y terapéutico del descubrimiento.

En efecto, no fue hasta 1944 cuando Schrödinger, que ya había obtenido el Premio Nobel en 1933 por la formulación matemática de la teoría cuántica, publicó su obra “¿Qué es la vida?”, que permitió que los biólogos comprendieran que los seres vivos lo eran y se reproducían porque cumplían las leyes de la física y, en concreto, la segunda ley de la termodinámica, manteniendo la entropía, el nivel de desorden, dentro de límites aceptables, gracias a un metabolismo energético que prima la eficiencia, es decir, permite una reacción bioquímica o un proceso nutricional o reproductivo si la ventaja obtenida supera el coste de la energía invertida. La información para ello se encuentra en la disposición de los átomos, es decir, en las valencias.

Por fin, en 1947, tras el simposio de Princeton en que los evolucionistas adoptaron el término “neodarwinismo”, recogiendo los postulados de la teoría sintética de la evolución, aunque los de Schrödinger no la tenían en cuenta, pero coincidían en las consecuencias, se pudo alumbrar una epistemología

evolucionista que, si bien se ha tachado de relativista y se debe por ello restringir al ámbito de la evolución biológica, permite formular varios presupuestos.

El principal sería que todo proceso biológico, nutricional o reproductivo, incluyendo la morfología, adoptará formas de mínima energía, proporcionando con ello ventaja evolutiva. En el caso que nos ocupa, las resistencias bacterianas, se comprende ahora la frase del Prof. Gómez-Lus, antes citada, con todas sus implicaciones para la Bacteriología, la Farmacología y la Terapéutica, la Epidemiología y la Medicina Preventiva.

Los farmacólogos conocemos muy bien la morfología de las membranas biológicas pues a través de ellas han de pasar los fármacos para llegar a sus dianas y actuar. Lo primero, que implica el transporte a través de membranas, es decir lo que el organismo hace con el fármaco, lo estudia la farmacocinética, que no se ha de confundir con la farmacodinamia, que indaga en lo que hace el fármaco en el organismo, es decir, sus acciones si ha alcanzado la diana.

Pues bien, la estructura de las membranas de cualquier célula, sea procariota o eucariota, obedece al mismo modelo, que con el tiempo ha ido evolucionando según las premisas de eficiencia antes mencionadas. Su componente cuantitativamente mayor y, por tanto, determinante de la forma, es una capa molecular doble de fosfolípidos. Estas moléculas son individualmente antipáticas, es decir, con una parte lipídica hidrófoba, ofreciendo en un extremo al agua circundante otra parte hidrofílica, polar, con valencias positivas y negativas. Es predecible que se asociarán entre sí juntándose cada parte de una molécula con su porción homóloga de la adyacente, las partes hidrófobas entre ellas y otro tanto entre las hidrofílicas. Pero una sola capa molecular sería evidentemente inestable en medio acuoso, por lo que la configuración que exige menos inversión energética, ofreciendo a cambio estabilidad, sería una asociación entre dos capas similares adheridas por sus porciones lipídicas hidrófobas, que quedarían en el espesor, mientras que las partes hidrofílicas podrían contactar con el agua. Después, para no ofrecer al agua el espesor hidrofóbico en los extremos, lo que desestabilizaría el conjunto, debe replegarse la doble capa sobre sí misma formando una vesícula. Cuando ésta evolucione sintetizando enzimas y ácidos nucleicos, o capturándolos del exterior para incluirlos dentro de sí, en su citoplasma, será capaz de nutrirse y reproducirse como una célula. Pero antes, la doble capa molecular debe asegurar definitivamente su estabilidad y solidez con otros lípidos que a modo de grapas sujeten todo el espesor.

En las células eucariotas animales esto lo hace el colesterol y otros esteroles lo logran en las plantas, pero en bacterias y algas azules esta función estabilizadora y parcialmente impermeabilizadora y por lo tanto protectora, lo consiguen los hopanoides.

A partir de 1970 se han hallado, en diferentes tipos de petróleo y sedimentos, moléculas fósiles de hopanoides, con sus cinco átomos de carbono característicos, presumiblemente de células procariotas primitivas carentes de colesterol, precursoras de las actuales. Dado que la síntesis de estas moléculas no se debe a los ácidos nucleicos, como las proteínas, sino a enzimas que actúan de modo secuencial, se puede seguir la evolución de estas moléculas estabilizadoras y, por lo tanto, de las células portadoras.

Todas estas moléculas estabilizadoras de membrana son terpénicas, procedentes del mismo tipo de metabolismo, que a través del isopreno y el escualeno, resultan en hopanoides y, por fin, en esteroides como el colesterol. Por tanto, se ha seguido el principio de eficiencia. Además, el colesterol procede de hopanoides captando oxígeno, por epoxidación, cuyo enzima, una epoxi-escualenociclase, exige condiciones de aerobiosis. Esto significa que los hopanoides son funcionales en células procariotas anaerobias, pero los esteroides aparecen cuando la atmósfera se ha hecho rica en oxígeno al aparecer bacterias aerobias. Esto, a su vez, implica la necesidad de aprovechar el oxígeno para otras funciones, por ejemplo para proporcionar energía a partir de alimentos. Así surge la necesidad de incorporar sustancias, como a través de las porinas descritas por Hiroshi Nikaido, o de excretarlas, como por las bombas de flujo. Las bacterias aerobias pueden ser casi veinte veces más eficientes que las anaerobias para proporcionar energía a partir de la misma molécula. Paralelamente, las bacterias aerobias han de soportar la atmósfera y por lo tanto la luz solar, por lo que la solución de invadir células eucariotas animales, dando lugar a mitocondrias o que lo hagan las cianobacterias en células vegetales, convirtiéndose en cloroplastos, no es fantástica, simplemente es eficiente, aunque asombroso. Además, aquellos antiguos procariotas aerobios, aportan su ADN a esas células a las que dotan de la capacidad de obtener energía barata para nutrirse y reproducirse, es decir para mantener sus estructuras mediante un metabolismo eficiente.

Por otra parte, los canales tipo porinas son proteínas, que requieren ácidos nucleicos para su síntesis, los que además posibilitan su reproducción, lo que implica proliferación y, si el éxito acompaña, surge la necesidad de invadir otros ecosistemas. Ya hemos citado la entrada de procariotas en eucariotas, beneficiosa para ambos, pero no sería equivocado imaginar una relación de parasitismo.

Ello supondría mecanismos de agresión y de defensa para ambas partes, que se expresarían mediante procesos previos de reconocimiento. En realidad esta necesidad la satisfacen moléculas estructurales no constitutivas, pero no los fosfolípidos de membrana o los hopanoides y esteroides estabilizadores, que sí que son constitutivos, sino liposacáridos o glicoproteínas periféricas que, en la membrana externa de la célula, posibilitan procesos de reconocimiento

intercelular y mediatizan los fenómenos inmunitarios. La académica que actúa como madrina en esta ceremonia, la Prof. Sánchez Acedo, catedrática de Parasitología de la Facultad de Veterinaria y también perteneciente a la Academia de Ciencias, en su discurso de ingreso en ésta, que tituló “Origen y evolución del parasitismo”, ofrece de lo anterior un excelente ejemplo; textualmente dice: “La variación antigénica, como estrategia adaptativa... obedece a la activación sucesiva de los genes del parásito que codifican diferentes antígenos de superficie, lo cual les confiere la capacidad para exponer cientos de variantes de las glicoproteínas de superficie. Cada especie de *Tripanosoma* puede codificar en su genoma más de 1000 variantes diferentes, lo cual permite a una población escapar del ataque de los anticuerpos...”. Esta clara explicación es sólo una muestra de la alta calidad científica de esta revisión que, aunque leída en el año 2000, recomiendo encarecidamente leer como la mejor que conozco.

Vemos cómo los procesos biológicos cumplen leyes físicas buscando siempre la relación favorable coste/beneficio, lo que supone el aprovechamiento de los mismos procesos bioquímicos para la síntesis de hopanoides y esteroides, o del oxígeno para la obtención de energía mediante la respiración celular, la reproducción mediante ADN para el mantenimiento de los caracteres específicos que han resultado eficientes, como la síntesis proteica, etc. Hay procesos bioquímicos que resultan útiles para diversas funciones, o que no siendo útiles en un momento evolutivo determinado, permanecen en el acervo genético, e incluso pueden cederse a especies filogenéticamente distantes.

Este excursus tenía por objeto mostrar cómo se cumplen exactamente los presupuestos que el Prof. Castillo establecía para las resistencias, cuando decía que “la resistencia es consecuencia de la adquisición de una función y por tanto supone un coste biológico que repercute en la capacidad competitiva de la bacteria y que tiende a ser minimizado expresando la función sólo cuando es imprescindible, a través de una inducción desencadenada por un antibiótico diana de la misma familia.” Y que las resistencias son “... fruto de la adaptación de mecanismos naturales que ya poseían de forma ancestral”.

Se cumple también la previsión de coincidencia entre la Microbiología y la Farmacología, adoptando la misma epistemología evolucionista, aunque respetando la propia de cada disciplina. Es así cómo para el farmacólogo el antibiótico es un desafío evolutivo para el patógeno que, obviamente, tarde o temprano se hará resistente. Además, como todo fármaco podrá provocar efectos indeseables, por ser dos sus dianas: el cuerpo humano o animal y el patógeno, cada uno responderá como proceda. Diré, pues, que para un farmacólogo no son extraños los fenómenos descritos por el Prof. Castillo, y, si no imaginables en cuanto a su modalidad, sí en cuanto a su necesidad biológica o a su desenlace.

Se comprenden muy bien los procesos que ha descrito, como la solapación de mecanismos bioquímicos bacterianos de expresión conjunta; la corresponsabilidad; la resistencia cruzada entre familias de antibióticos; la utilidad de la resistencia frente a la virulencia y el riesgo de expresión conjunta de ambas actividades por el “capitalismo genético”; la especialización en la colonización de nichos ecológicos acumulando genes que mejoren la capacidad adaptativa; el concepto de “resistoma” como reservorio de genes de resistencia y su expresión ante el estímulo del antimicrobiano; la conservación de genes de resistencia por microorganismos productores de antibióticos para evitar su “suicidio”; las mutaciones compensatorias, que pueden redundar a favor o en contra del germen, que podría recuperar la sensibilidad y, por último, la capacidad “recombinogénica” para captar y expresar genes exógenos.

En este sentido se han descrito en bacterias genomas extensos parecidos a los de células eucariotas, lo que habla a favor de la captación de genomas de éstas y de una coevolución que lo permita.

Como todo ello es propiciado por mecanismos genéticos muy eficientes y cumple los presupuestos de la Física antes enunciados, disponemos de una epistemología que permite a la Farmacología tener todo ello en cuenta para coincidir con lo aportado por la Microbiología a la hora de comprender los problemas resultantes de las resistencias, plantearlos y, eventualmente, proponer soluciones.

No extrañe pues que mis más importantes esfuerzos docentes se hayan invertido en proporcionar, tanto a los alumnos como a los doctorandos o médicos en ejercicio, criterios de uso correcto para evitar tanto las reacciones adversas como las resistencias.

Por ejemplo, regímenes posológicos suficientes, para evitar concentraciones subinhibitorias y ser eficaces, pero no prolongados, para no inducir los efectos indeseados mencionados. Hemos visto los clínicos y farmacólogos cómo los tratamientos indebidamente largos con dosis altas, sobre todo con antibióticos de amplio espectro, propician la destrucción de la flora saprofita de diversas mucosas, lo que facilita sobreinfecciones localizadas y, si es en intestino, defectos de absorción de vitaminas del grupo K, con hemorragias por cefalosporinas de tercera generación o deficiencias nutricias por malabsorción.

En los años 70 del pasado siglo estuvo comercializada una asociación de dos antibióticos de amplio espectro, mientras los farmacólogos predicábamos en clase y donde fuera sobre la prudencia con estos antibióticos y contra las asociaciones de eficacia no contrastada, por los problemas que suscita la imposibilidad de individualizar, si procede, la dosis y el ritmo de administración. Hoy proliferan asociaciones de dosis fijas con el argumento de la comodidad de uso, lo que favorece la adherencia al tratamiento.

Pueden ser motivo de fracaso terapéutico y fuente de efectos adversos los tratamientos empíricos, indispensables en infecciones agudas, cuando no es posible el diagnóstico etiológico rápido y la gravedad exige medidas urgentes sin la guía bacteriológica.

Quien les habla realizó trabajos de auditoría, de uso y consumo de antimicrobianos en medio hospitalario, cuyos resultados, publicados en 1989, daban cifras de tratamientos empíricos con antimicrobianos entre 42,3% y 56,9%, según las fechas auditadas, preferentemente de beta-lactámicos, siendo en todas las familias de antibióticos los porcentajes máximos precisamente en este tipo de tratamientos. Las infecciones fueron nosocomiales entre un 4,3% y un 7,1%. Esto coincide con aspectos expuestos por el Prof. Castillo.

Asusta la perspectiva de que por las resistencias se vea perjudicada la posibilidad de trasplantes, implantes, quimioterapia y radioterapia anticancerosas, etc, en individuos inmunodeprimidos y no menos temible es la globalización de las resistencias que pone en riesgo la sostenibilidad de los tratamientos con antimicrobianos. Los abusos de estos fármacos que ya previó Fleming, perviven como entonces, lo que nos hace reflexionar sobre qué información ofrecemos, cómo y a quien, ya que en ciertos sectores de la población general no llega y, si lo hace, no arraiga. Coincido con el Prof. Castillo en las iniciativas de sostenibilidad, tales como el rescate de antibióticos infrutilizados, la utilidad del consejo médico sensato y la necesidad de planteamientos holísticos que conduzcan a soluciones integradas y, a ser posible, globales.

Estimulan el ánimo iniciativas como la “Resistencia Zero” en el paciente crítico, o los programas de optimización del uso apropiado de antimicrobianos, así como las iniciativas propiciadas en España por la Agencia Española de Medicamentos en 2013 o por la OMS en 2016.

Pero hay dos cosas muy importantes: la primera es la introducción de nuevas técnicas de diagnóstico microbiológico rápido y la optimización de los servicios de Microbiología Clínica, lo que, al facilitar la identificación etiológica, puede evitar los riesgos de muchos tratamientos empíricos. La segunda es la investigación de nuevos antimicrobianos, no primada en la actualidad por su baja rentabilidad frente a otros fármacos. No creo que se active mucho a pesar de medidas promotoras por la autoridad política, pues los efectos de la crisis empujan a las empresas a mantener los beneficios, siendo buen argumento la necesidad de mantener el empleo ante el paro terrible, pues evidentemente las relaciones laborales han cambiado, creo que para siempre.

Pero como colofón, para incitar al optimismo, citaré la existencia de modernas investigaciones farmacológicas, no necesariamente en el campo de los antimicrobianos, sino en otros terrenos más propicios y ajenos a las resistencias, al menos de momento. Me refiero a fármacos que impiden el

DISCURSO DE INGRESO

ataque bacteriano inhibiendo la síntesis de sus proteínas de adhesión, o la de moléculas de comunicación intercelular o la de toxinas, bloqueando los genes implicados que generan virulencia; fármacos bloqueantes de los sistemas de secreción bacteriana e incluso que estimulan la producción de péptidos antimicrobianos por las células inmunitarias del huésped. En fin, que Dios guíe a los investigadores.

Por lo demás, ojalá los antibióticos sean proclamados patrimonio de la humanidad, aunque no sé qué implicará eso.

Lo que queda claro es que cualquier problema terapéutico suscitado por las resistencias microbianas, antes de ser resuelto, debe ser comprendido y planteado y esto lo ha hecho de modo ejemplar el nuevo Académico, el Prof. Castillo a quien doy la bienvenida y la más calurosa enhorabuena en nombre de la Real Academia de Medicina de Zaragoza.

He dicho.

