



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

185

Noviembre / Diciembre 2024

Panorama de las resistencias microbianas y nuevos antibióticos

Punto Farmacológico

SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción

III. Panorama actual de las resistencias en España y en la UE

IV. Nuevos antibióticos y perspectivas de futuro

V. El papel del farmacéutico en el uso racional de los antibióticos

VI. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

El problema de la resistencia bacteriana a los antibióticos es una de las mayores amenazas a la salud pública global en el siglo XXI. Este fenómeno se produce cuando las bacterias desarrollan mecanismos que les permiten sobrevivir y proliferar a pesar de la presencia de antibióticos que antes las eliminaban o inhibían. A lo largo de las últimas décadas, este problema ha crecido de forma alarmante debido a varios factores, como el uso indebido y excesivo de antibióticos tanto en medicina humana como en veterinaria, la escasez de nuevos antibióticos en desarrollo o la propagación de bacterias resistentes a nivel mundial. Con el objetivo de sensibilizar a toda la sociedad sobre la amenaza que la resistencia a los antibióticos implica para la salud pública, cada **18 de noviembre** se celebra el **Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos**.

De acuerdo a las estimaciones más recientes hechas públicas por la Organización Mundial de la Salud, en el año 2019 se produjeron en todo el mundo aproximadamente 2 millones de muertes ocasionadas de manera directa por infecciones asociadas a microorganismos resistentes a los antibióticos, y estos contribuyeron a otros 5 millones de fallecimientos.

En este complejo contexto, se han reforzado a nivel global las labores de vigilancia del consumo de antibióticos y de la aparición de resistencias. En la Unión Europea, los esfuerzos por reducir el consumo de antimicrobianos se han traducido en una disminución del consumo global de antibióticos para uso sistémico en población humana y en sanidad animal, aunque con importantes disparidades entre países. España continúa situándose por encima de la media europea en el consumo de antibióticos a nivel comunitario, si bien cabe destacar que desde que se implementó el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), España ha sido el tercer país europeo con mayor reducción del consumo de antibióticos en salud humana (-17 %) y el primero en sanidad animal (-69,5 %).

Uno de los aspectos cruciales en la lucha contra la resistencia microbiana a los antibióticos

es el desarrollo de nuevos fármacos capaces de actuar sobre las bacterias a través de mecanismos diferentes de los conocidos y, especialmente, que dificulten la emergencia de nuevos mecanismos bacterianos de resistencia y sean insensibles a los actuales. El desarrollo de nuevos antibióticos ha sido por ahora insuficiente para compensar la creciente aparición de resistencias. En el último lustro –desde el 1 de enero de 2020–, en la Unión Europea únicamente se ha autorizado la comercialización de siete nuevos antibióticos, de los cuales cinco se encuentran actualmente disponibles en España: el glucopéptido oritavancina, las asociaciones de carbapenémicos con inhibidores de betalactamasas meropenem/vaborbactam e imipenem/cilastatina/relebactam, la fluoroquinolona delafloxacino y la cefalosporina cefiderocol. A este respecto, cabe resaltar el papel de la vacunación y de enfoques farmacoterapéuticos innovadores, por ejemplo, a partir de anticuerpos monoclonales –como el ya disponible bezlotoxumab– o la terapia con fagos.

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos se une a la celebración de esta iniciativa con la publicación de un informe monográfico sobre la resistencia a los antibióticos, destacando la importante labor que desempeñan los profesionales farmacéuticos en el control de las resistencias bacterianas a antimicrobianos. Los farmacéuticos, por sus múltiples posiciones a lo largo de toda la cadena del medicamento –desde la investigación hasta la dispensación y la optimización de su uso– tienen una inequívoca responsabilidad en el control de las resistencias antimicrobianas. Los farmacéuticos se encuentran en una posición privilegiada para influir directamente en el uso adecuado y el seguimiento de los tratamientos antibióticos. Pero su rol va más allá de la dispensación de medicamentos y se extiende a aspectos como la educación sanitaria a la población, la participación en equipos de salud multidisciplinarios o la innovación en el desarrollo de nuevos antibióticos.

INTRODUCCIÓN

La aparición y proliferación de microorganismos resistentes a los antibióticos constituye un grave **problema de salud pública** a escala mundial e impone una gran dificultad a la hora de instaurar los tratamientos, ya que hace necesaria la identificación y determinación de la sensibilidad del agente infeccioso al antimicrobiano, y conlleva un incremento del coste asociado a su manejo.

La resistencia bacteriana a numerosos agentes químicos y biológicos existía antes de la aparición de los antibióticos. Las bacterias, a lo largo de su evolución, han ido desarrollando modificaciones en su estructura y adquiriendo determinantes genéticos que les han permitido sobrevivir a compuestos presentes en la naturaleza, los cuales, al cabo de los años, fueron utilizados, como tales o modificados por medio de semisíntesis, para el desarrollo de antibióticos.

Desde finales del siglo XX el problema de la resistencia se ha ido agravando con la aparición de un mayor número de microorganismos multirresistentes, que han complicado la terapéutica de múltiples infecciones, haciendo que se deban emplear antimicrobianos de mayor espectro para hacerles frente. Finalmente, estos fármacos de segunda línea también se han visto afectados por mecanismos de resistencia, induciendo la aparición de infecciones graves difíciles de tratar, el aumento de la mortalidad de los pacientes y originando numerosos brotes hospitalarios.

La diversidad de mecanismos a través de los cuales las especies microbianas patógenas –víricas, bacterianas, fúngicas, parasitarias– desarrollan resistencias a los fármacos empleados para tratar las infecciones que provocan confiere una gran complejidad a este fenómeno. Por este motivo, el presente artículo se enfocará de manera específica en el panorama de las resistencias a antibióticos.

A grandes rasgos, se pueden diferenciar dos tipos generales de resistencia. En una población bacteriana pueden existir de forma natural microorganismos resistentes, sin haberse empleado un antimicrobiano previamente, por la **resistencia natural o intrínseca**, que presenta

una escasa trascendencia clínica porque es predecible; puede ocurrir que el microorganismo carezca de la diana a la que se dirige el fármaco (por ejemplo, todas las micobacterias son resistentes a los antibióticos betalactámicos por carecer de peptidoglicano), o también que el fármaco no sea capaz de acceder a la diana, tal y como ocurre con la vancomicina frente a bacterias gramnegativas, pues poseen una membrana externa que el antibiótico no es capaz de penetrar. Por otro lado, las bacterias pueden adquirir un carácter de resistencia, actuando los antibióticos como selectores de estos microorganismos resistentes, de modo que promoverían su persistencia. Hablamos, entonces, de **resistencia adquirida**, que es impredecible y se debe a mutaciones en genes relacionados con la resistencia a antibióticos o a la adquisición por parte del microorganismo de elementos genéticos de resistencia, como plásmidos, transposones o integrones.

Entre los factores que facilitan la aparición de resistencias a antibióticos, destacan:

- La administración de dosis infra-terapéuticas.
- La administración de las dosis en intervalos demasiado largos.
- El uso de antibióticos frente a infecciones no bacterianas.
- Una duración del tratamiento demasiado corta o demasiado larga.
- El abuso de antimicrobianos de amplio espectro.

Los diversos **mecanismos de resistencia** bacteriana pueden afectar de manera diferente a las distintas clases de antimicrobianos y tener una importancia clínica y epidemiológica distinta. Esta última también puede variar dependiendo del microorganismo, área geográfica o grupo de pacientes.

Para que un antimicrobiano ejerza su efecto es necesario que llegue a su diana de actuación, que interactúe con ésta y que inhiba de forma eficaz su función. Habitualmente, se distinguen estos cinco mecanismos de resistencia (García *et al.*, 2016):

1. **Alteración de la permeabilidad:** la entrada del antibiótico a la célula bacteriana se puede producir por difusión pasiva, por transporte específico, por transporte activo dependiente de energía o mediante canales específicos –este último caso, únicamente en bacterias gramnegativas–. La **difusión pasiva** es difícil de alterar sin que se afecte la viabilidad celular, ya que implica cambios estructurales que suelen ser letales para la bacteria. El **transporte específico** depende de proteínas transportadoras (permeasas) con función fisiológica para la bacteria que cuando se alteran pueden conferir resistencia a los antimicrobianos. Un ejemplo sería la resistencia a la fosfomicina, que penetra en la bacteria utilizando el sistema de transporte de la glucosa-6-fosfato; cuando este se modifica, también se afecta la acción de la fosfomicina. El **transporte dependiente de energía** está regulado por un gradiente de protones que se genera a partir de radicales de

moléculas fosforiladas o quinonas respiratorias. Los aminoglucósidos, por ejemplo, pueden ver comprometida su actividad cuando se reduce el potencial de energía y también cuando las bacterias aerobias facultativas se exponen a anaerobiosis (como en los abscesos bacterianos u otros focos ‘anaerobios’). En las bacterias gramnegativas, la entrada de algunos antibióticos se produce por canales denominados **porinas** a través de la membrana externa, que no está presente en bacterias grampositivas (Figura 1). Esta vía es utilizada, entre otros casos, por antibióticos betalactámicos hidrofílicos con carga anfótera y pequeño tamaño. En *Escherichia coli*, por ejemplo, la pérdida o disminución del número de copias de la porina OmpF reduce la sensibilidad a ciertos betalactámicos, mientras que la resistencia al imipenem en *Pseudomonas aeruginosa* puede producirse por la pérdida de la porina OprD.

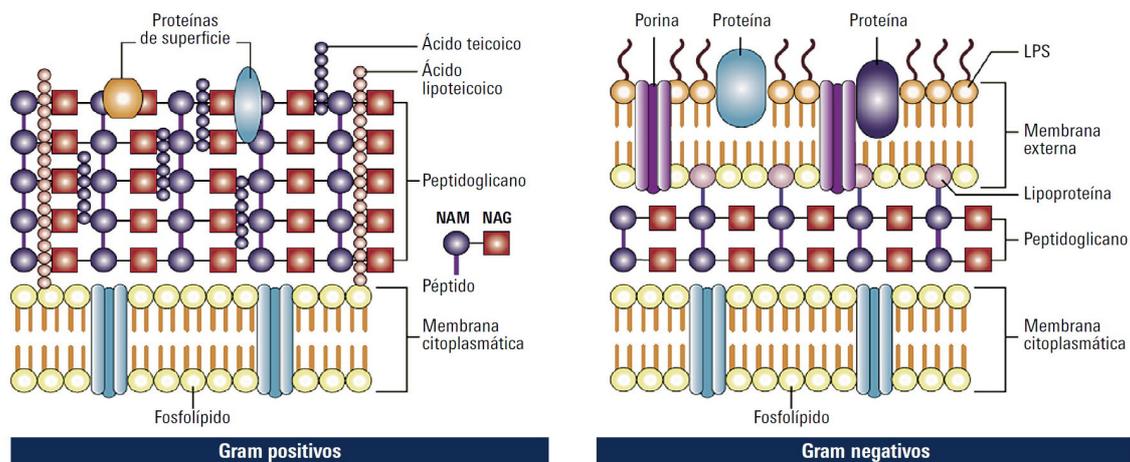


Figura 1. Estructura de la pared celular en microorganismos grampositivos y gramnegativos. Tomada de (García *et al.*, 2016). LPS: lipopolisacárido; NAG: N-acetilglucosamina; NAM: N-acetilmurámico.

2. **Inactivación enzimática:** se trata de uno de los mecanismos de resistencia más comunes y eficaces. Determinadas enzimas presentan la capacidad de modificar la estructura química de los antibióticos, privándoles de este modo de su eficacia.

Las más conocidas son un tipo de hidrolasas denominadas **betalactamasas**¹, que hidrolizan el enlace amida del anillo característico de los antibióticos betalactámicos –penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactamas, inhibidores de

¹ Las betalactamasas son uno de los mecanismos bacterianos de resistencia a los antibióticos más conocidos y de mayor relevancia clínica. Se trata de enzimas bacterianas que hidrolizan el anillo betalactámico de los antibióticos de este grupo. De acuerdo a su secuencia de aminoácidos, se clasifican en cuatro grupos, de los cuales los grupos A, C y D son serin-betalactamasas y el grupo B son metalo-betalactamasas. En las últimas décadas, ha cobrado relevancia el surgimiento de **betalactamasas**

de espectro extendido (BLEE), capaces de hidrolizar el anillo betalactámico de antibióticos diseñados para resistir la actividad de estas enzimas, como las cefalosporinas de tercera generación –por ejemplo, cefixima o ceftriaxona–. De manera especial, resulta preocupante el incremento de bacterias resistentes a carbapenemas por la actividad de carbapenemasas (un tipo de betalactamasas).

betalactamasas-. Sin embargo, existen múltiples tipos de enzimas con capacidad para inactivar a antibióticos, como fosfotransferasas, adeniltransferasas o acetilasas.

3. **Modificaciones en la diana:** se trata de un mecanismo que implica un cambio en la estructura molecular de la diana del antibiótico, lo que provoca una disminución de la afinidad. Un ejemplo frecuente son las modificaciones en las proteínas de unión a penicilina (*penicilin binding proteins* o PBPs, por sus siglas en inglés), que son las dianas de los antibióticos betalactámicos; este mecanismo es el que confiere resistencia al *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). Otros ejemplos incluyen la mutación en los genes que codifican para la ADN girasa, que es la diana de las fluoroquinolonas, o la modificación en las proteínas ribosomales o el ARN ribosomal, reduciendo la efectividad de antibióticos como los macrólidos, los aminoglucósidos o las tetraciclinas.
4. **Expulsión del antibiótico:** las bacterias pueden utilizar bombas de eflujo dependientes de energía en forma de ATP o gradiente de protones para expulsar el antibiótico del interior de la célula. Algunos patógenos gramnegativos, como *Escherichia coli* o *P. aeruginosa*, presentan bombas de eflujo particularmente eficaces en la expulsión de antibióticos como las quinolonas o los macrólidos.
5. **Vías metabólicas alternativas:** algunos antibióticos actúan inhibiendo rutas metabólicas esenciales para la supervivencia de las bacterias, como las sulfonamidas y trimetoprima, que inhiben la síntesis del ácido fólico en la célula bacteriana; y el desarrollo de vías metabólicas alternativas permite que las células continúen produciendo ácido fólico incluso en presencia del antibiótico.

Las **consecuencias clínicas** de la resistencia bacteriana son diversas y complejas. En

primer lugar, la aparición de patógenos resistentes complica la elección del tratamiento en infecciones graves. La demora en el inicio de una terapia antibiótica adecuada está asociada con peores resultados clínicos, mayor riesgo de complicaciones y una mayor mortalidad. Esto ha obligado a utilizar antibióticos de amplio espectro como primera línea de tratamiento (empírico), lo que a su vez aumenta la presión selectiva sobre las bacterias y favorece la aparición de nuevas resistencias y de infecciones multirresistentes, donde las opciones terapéuticas son extremadamente limitadas o inexistentes. En estos casos, se precisa recurrir a combinaciones de fármacos antiguos, como la colistina, que suelen reservarse por presentar toxicidades significativas y eficacia subóptima, o a medicamentos en fase experimental con datos limitados de seguridad y eficacia en humanos.

Además, las resistencias afectan de manera negativa a otros procedimientos médicos esenciales. El éxito de intervenciones como cirugías complejas, trasplantes de órganos y tratamientos contra el cáncer depende en buena medida de la capacidad de prevenir o tratar infecciones. Por ejemplo, en una cohorte de pacientes con cáncer se observó un mayor riesgo de bacteriemia persistente (25 % vs. 9,7 %) y mortalidad (23 % vs. 11 %) por los patógenos ESKAPE² resistentes (Bodro *et al.*, 2014). Por tanto, la falta de antibióticos efectivos para estos escenarios pone en riesgo el éxito de dichos tratamientos y aumenta la probabilidad de complicaciones postoperatorias y el riesgo de mortalidad en pacientes inmunocomprometidos. Precisamente, los individuos inmunocomprometidos son más susceptibles al desarrollo de cepas bacterianas resistentes y, por ejemplo, en pacientes con alteraciones del sistema inmunitario asociadas al VIH/SIDA, el mayor uso de antibióticos durante periodos de tiempo más prolongados, puede generar un medio especialmente propicio para el desarrollo de tuberculosis multirresistente (DeNegre *et al.*, 2019).

² El acrónimo **ESKAPE** hace referencia a un grupo de bacterias que comparten la característica de presentar una elevada propensión a la resistencia y que se asocian con un alto riesgo de infecciones graves. Este grupo incluye a *Enterococcus faecium*,

Staphylococcus aureus, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.

PANORAMA ACTUAL DE LAS RESISTENCIAS EN ESPAÑA Y EN LA UE

A pesar de los esfuerzos de instituciones nacionales e internacionales, la respuesta global a la problemática de las resistencias antimicrobianas no ha sido por ahora suficiente para contener su rápido ritmo de propagación. Los planes de acción nacionales en diversos países han tratado de promover el uso racional de antibióticos, reforzar la vigilancia epidemiológica y fomentar la investigación en nuevos antimicrobianos, aunque los avances son desiguales y el desarrollo de nuevos fármacos sigue presentando aspectos susceptibles de mejora.

Los antibióticos son uno de los grupos de medicamentos más ampliamente usados en medicina humana y veterinaria. Además de haber salvado millones de vidas e impulsado el desarrollo de la medicina moderna y de la humanidad a través del control de un gran número de patologías bacterianas, como la tuberculosis, desde su descubrimiento y desarrollo han permitido la producción de alimentos y proteínas animales de alta calidad para gran parte de la población mundial.

Sin embargo, el uso masivo de los agentes antibacterianos, realizado tanto en medicina humana como en veterinaria durante décadas, ha hecho que el problema de las resistencias bacterianas y la selección positiva y diseminación de cepas multirresistentes (capaces de sobrevivir a los efectos de varios antibióticos) se haya convertido en uno de los mayores retos de la salud pública en el presente y en el futuro próximo, por su gran impacto clínico, epidemiológico y microbiológico.

La creciente prevalencia de patógenos resistentes a los antibióticos se ha consolidado

como una amenaza crítica para la salud pública a nivel mundial. En particular, el aumento de bacterias multirresistentes (*multidrug-resistant*, MDR), con resistencia extendida (*extensively drug-resistant*, XDR) y, más alarmante aún, de microorganismos resistentes a todos los antibióticos disponibles (*pandrug-resistant*, PDR), está tensionando la capacidad de los sistemas de salud para proporcionar tratamientos efectivos. Entre los ejemplos actualmente referidos con mayor frecuencia como de especial preocupación se encuentran las enterobacterias (orden *Enterobacterales*) productoras de carbapenemasas o *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, ambos clasificados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su lista de patógenos prioritarios como "críticos", debido a su capacidad para causar infecciones graves, particularmente en entornos hospitalarios, y a la escasez de opciones terapéuticas disponibles.

La primera versión de esta lista, publicada en 2017³, subrayaba la urgencia de desarrollar nuevos tratamientos para estas infecciones que afectan principalmente a pacientes hospitalizados o inmunocomprometidos. En ella, se divide a las bacterias en tres categorías de prioridad –crítica, alta y media–, basándose en criterios como la gravedad de las infecciones que causan, su prevalencia en hospitales, la disponibilidad de tratamientos efectivos y la rapidez con la que están adquiriendo resistencia. En la versión actualizada de esta lista, publicada en mayo de 2024 (Tabla 1), la principal novedad ha sido la salida de la categoría de prioridad crítica de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos y la entrada de *Mycobacterium tuberculosis*.

³ Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.

Tabla 1. Patógenos bacterianos prioritarios para la Organización Mundial de la Salud. Adaptada de (OMS, 2024).

Prioridad crítica:	Prioridad alta:	Prioridad media:
<p>Patógenos bacterianos resistentes a antibióticos que suponen la mayor amenaza a la salud pública debido a la escasez de opciones de tratamiento, a la alta carga de la enfermedad asociada (morbilidad y mortalidad) y a la tendencia al alza de las resistencias a antibióticos, con pocos o ningún candidato terapéutico en desarrollo. Las infecciones que provocan estas bacterias también pueden ser altamente transmisibles y difíciles de prevenir; estos patógenos pueden presentar mecanismos globales de resistencia y/o cepas multirresistentes en determinadas poblaciones o áreas geográficas.</p>	<p>Patógenos bacterianos significativamente difíciles de tratar, que provocan una importante carga por enfermedad (morbilidad y mortalidad), muestran tendencias crecientes de resistencia, resultan especialmente difíciles de prevenir, son altamente transmisibles y para los que se dispone de escasos candidatos potenciales de tratamiento. Aunque pueden no ser críticos a nivel global, estos patógenos pueden ser críticos en determinadas poblaciones y en áreas geográficas específicas.</p>	<p>Patógenos bacterianos que se asocian con una dificultad moderada de tratamiento, una carga por enfermedad (morbilidad y mortalidad) moderada, y tendencias moderadas de crecimiento de la resistencia, con aspectos singulares de prevención y transmisibilidad y un mayor número de candidatos en desarrollo. De forma similar, aunque pueden no ser patógenos críticos a nivel global, los patógenos de esta categoría podrían ser críticos para determinadas poblaciones y en áreas geográficas específicas.</p>
Microorganismos incluidos:	Microorganismos incluidos:	Microorganismos incluidos:
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a los carbapenémicos. - Bacterias del orden <i>Enterobacteriales</i> resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. - Bacterias del orden <i>Enterobacteriales</i> resistentes a los carbapenémicos. - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistente a la rifampicina (que se ha incluido tras efectuar un análisis independiente con criterios adaptados paralelamente y tras la posterior aplicación de una matriz adaptada de análisis para decidir en función de varios criterios). 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Salmonella typhi</i> resistente a las fluoroquinolonas. - <i>Shigella</i> spp. resistentes a las fluoroquinolonas. - <i>Enterococcus faecium</i> resistente a la vancomicina. - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a los carbapenémicos. - Salmonelas no tifoideas resistentes a las fluoroquinolonas. - <i>Neisseria gonorrhoeae</i> resistente a las cefalosporinas de tercera generación y/o a las fluoroquinolonas. - <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estreptococos del grupo A resistentes a los macrólidos. - <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a los macrólidos. - <i>Haemophilus influenzae</i> resistente a la ampicilina. - Estreptococos del grupo B resistentes a los macrólidos.

Entre las iniciativas implementadas con el objetivo de abordar las resistencias a antimicrobianos, a nivel nacional sobresale la actividad que desde su aprobación en 2014 –por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud y la Conferencia Intersectorial de Agricultura– desarrolla el **Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN)**, con un enfoque integral que contempla salud humana, sanidad animal y medio ambiente. El

PRAN ha contado desde su inicio con la colaboración de todas las comunidades autónomas, 8 ministerios (Sanidad, Agricultura, Economía, Educación, Ciencia, Interior, Defensa y Transición Ecológica), 70 sociedades científicas, organizaciones colegiales, asociaciones profesionales y universidades y más de 300 colaboradores expertos. Todos ellos trabajan en permanente contacto bajo la coordinación de la Agencia Española de Medicamentos y

Productos Sanitarios (en adelante, AEMPS). Los logros alcanzados a lo largo ya de una década por el trabajo de esta red de expertos en cada una de las líneas estratégicas constituyen avances muy significativos en la estrategia común de preservar de manera sostenible la efectividad de los antibióticos existentes. Entre otros, se ha mejorado el sistema de vigilancia del consumo de antibióticos, se han aprobado distintos programas de uso prudente de antibióticos (PROAs) en medicina humana y animal, y se han consensuado los indicadores comunes para la vigilancia del consumo y resistencias.

De acuerdo a datos de la OMS⁴, se ha estimado que la resistencia a los antibióticos fue la **causa directa de 1,27 millones de muertes** a nivel global en el año 2019 y contribuyó adicionalmente a casi otros 5 millones de fallecimientos. Un estudio recientemente publicado en *The Lancet* en el marco del *Global Burden Disease* (GBD, 2024) ha estimado que entre 1990 y 2021 las muertes atribuibles a la resistencia a antibióticos se han reducido más de un 50 % entre los niños menores de 5 años, mientras que se han incrementado más de un 80 % entre los adultos mayores de 70 años. De hecho, este estudio pronostica que este grupo de la población, de edad más avanzada, será el más afectado por la crisis de resistencias hasta el año 2050, pudiendo acumular aproximadamente 2 de cada 3 muertes asociadas a las resistencias a antibióticos, con una estimación total de hasta 39 millones de fallecimientos por esta causa.

En este complejo contexto, las labores de **vigilancia del consumo y aparición de resistencias** se han reforzado notablemente en la Unión Europea. Los esfuerzos por reducir el consumo de antimicrobianos se han traducido en una disminución del consumo global de antibióticos para uso sistémico en **población humana**, aunque con importantes disparidades entre países. Por ejemplo, entre 2019 y 2022, el consumo de estos medicamentos se redujo en un 15 % en Finlandia, pero aumentó un 24 % en Bulgaria. En España, la reducción alcanzó el 6,7 %, por encima de la media de la UE (-2,5

%). Sin embargo, España continúa situándose por encima de la media europea en el consumo de antibióticos a nivel comunitario, con 21,7 vs. 17,8 DDD⁵/1000 habitantes/día. Por el contrario, a nivel hospitalario el consumo en España está ligeramente por debajo de la media europea (1,52 vs. 1,60 DDD/1000 habitantes/día), de acuerdo a los datos del último informe del *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network* (ESAC-Net), una iniciativa europea coordinada por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC, 2023a).

En cuanto a la vigilancia de las resistencias, se ha publicado también recientemente un informe de la **Red Europea de Vigilancia de las Resistencias Antimicrobianas** (EARS-Net, por sus siglas en inglés) en el que se ha estimado que en el año 2020 se produjeron en la Unión Europea más de 800 000 infecciones por bacterias resistentes a antibióticos, y que estas fueron la causa directa de más 35 000 muertes. A nivel europeo, en el periodo 2018-2022 se ha detectado un incremento en la resistencia en determinados microorganismos, como *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilinas y macrólidos, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina o *P. aeruginosa* resistente a piperacilina/tazobactam; por el contrario, se habría reducido la magnitud de la resistencia de *Escherichia coli* frente a distintos grupos de antibióticos –por ejemplo, a cefalosporinas de tercera generación, a fluoroquinolonas o a aminoglucósidos– (ECDC, 2023b). En España, se ha observado un incremento de la incidencia de determinadas infecciones por microorganismos resistentes en el periodo 2019-2022, como es el caso de aquellas por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), con un aumento del 9,7 % que contrasta con un descenso del 12,2 % para el conjunto de países de la UE; o *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación (+29,5 % vs. -16,8 % en la UE); en cambio, a pesar de un notable aumento de la incidencia de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (+42,5

⁴ Disponibles en: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance>.

⁵ La dosis diaria definida (DDD) por 1000 habitantes y día, también denominada como DHD, se calcula teniendo en cuenta

las unidades de envases dispensadas, el número de formas farmacéuticas por envase y la cantidad de principio activo en cada forma farmacéutica.

%), el incremento en nuestro país fue inferior al del conjunto de la UE (+49,7 %).

La importancia del consumo de antibióticos en el ámbito veterinario

El uso de antibióticos en medicina veterinaria tiene una influencia profunda en el desarrollo y diseminación de la resistencia a los antibióticos. El consumo de antibióticos en la producción animal, especialmente en sistemas intensivos de ganadería, favorece la aparición de cepas bacterianas resistentes que pueden transmitirse a los seres humanos a través de la cadena alimentaria, el contacto directo o el medio ambiente. Si bien los antibióticos son herramientas esenciales para mantener la salud y el bienestar animal, su uso inadecuado, ya sea por dosis infra-terapéuticas o su administración masiva en poblaciones sanas para promover el crecimiento, aumenta la presión selectiva sobre las bacterias y acelera la aparición de resistencias. La transmisión de estos patógenos resistentes entre animales y humanos ilustra la **interconexión entre la salud humana y animal** y hace evidente la necesidad de controlar el uso de antibióticos en veterinaria bajo el reclamado **enfoque *Una sola salud* (*One Health*)**, cuya relevancia suscitó la publicación de un extenso informe monográfico en *Panorama Actual del Medicamento* (Fernández, 2022b).

La cercanía entre sistemas de producción intensiva, los procesos de manipulación de productos animales y la introducción de bacterias en el medio ambiente amplifican el alcance de este problema, facilitando que las resistencias cruzadas se extiendan a nivel global. Así, el uso de antibióticos en animales de producción, aunque crucial para el manejo de enfermedades, se convierte en una de las principales vías de dispersión de las resistencias antimicrobianas, posicionándose como un factor determinante en el contexto actual.

Conviene subrayar que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha elaborado un listado de antibióticos de especial importancia en la medicina humana que se denominan **antibióticos de importancia crítica** (EMA, 2020), sobre los que existe un amplio consenso en torno a la necesidad de usarlos con suma precaución en medicina veterinaria (**Figura 2**). La resistencia a los antibióticos en animales puede propagarse al ser humano no únicamente a través del contacto con las mascotas domésticas, sino también a través de los alimentos, del agua y otras vías de contaminación ambiental: por ello resulta imprescindible la monitorización de las bacterias patógenas, zoonóticas y comensales que permita identificar patrones emergentes de resistencias (Fernández, 2022).

A	No usar	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cefalosporinas de última generación ■ Carbapenemes ■ Fosfomicina ■ Glicopéptidos ■ Gliciliclinas lipopéptidos ■ Monobactámicos 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Oxazolidinonas ■ Riminofenazinas ■ Sulfonas ■ Tratamientos para tuberculosis y otras micobacterias
B	Restringido	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cefalosporinas de 3.ª y 4.ª generación ■ Fluoroquinolonas ■ Polimixinas 	
C	Con cautela	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aminoglucósidos ■ Aminopenicilina+inhibidores de β-lactamasas ■ Anfenicoles (florfenicol y tianfenicol) ■ Cefalosporinas de 1.ª y 2.ª generación 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cefamicinas ■ Macrólidos ■ Lincosamida ■ Pleuromutilinas ■ Rifamicinas
D	Con prudencia	<ul style="list-style-type: none"> ■ Polipéptidos cíclicos (bacitracina) ■ Derivados del nitrofurano (nitrofurantoina) ■ Nitroimidazoles ■ Penicilinas naturales, aminopenicilinas, antiestafilocócicas (penicilinas resistentes a β-lactamasas) y con espectro reducido (penicilinas sensibles a β-lactamasas) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antibacterianos esteroideos (ácido fusídico) ■ Sulfonamidas, inhibidores de la dihidrofolato reductasa y combinaciones ■ Tetraciclinas

Figura 2. Antibióticos de uso veterinario de importancia crítica.

En la línea de promoción del uso prudente de antibióticos, merece mención aparte el **proyecto ESVAC** (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*), que constituye la base del sistema de vigilancia nacional del consumo de antibióticos veterinarios. Se trata de un proyecto de ámbito europeo, coordinado por la EMA, de recogida, validación, análisis y evaluación de datos sobre la venta y el consumo de medicamentos veterinarios que contienen en su composición antibióticos como principio activo. Los resultados, obtenidos en la unidad estandarizada a nivel de la UE (mg/PCU⁶), se comunican anualmente con referencia al ejercicio de compraventa del año anterior al vigente.

De acuerdo a los datos del decimotercer informe de consumo de antibióticos de uso veterinario en la Unión Europea (**Informe ESVAC**), relativos al año 2022, las penicilinas (32,7 %) y las tetraciclinas (23,5 %) fueron los antibióticos más empleados en animales productores de alimentos (EMA, 2023). De un total de 4458 toneladas de antibióticos destinadas a estos animales, España se situó como el país con un mayor número de ventas, con 1027 toneladas

(aproximadamente un 23 % del total, que incluye a 31 países, incluyendo Estados extracomunitarios como Suiza o el Reino Unido). No obstante, cuando se ajusta por población de animales, cae al cuarto puesto de la lista, con 127,4 mg/PCU, pero por encima de la media del conjunto de países europeos (73,9 mg/PCU). A pesar de este dato, desde que se implementó el PRAN, España ha sido el país europeo con mayor reducción del consumo de antibióticos en sanidad animal (-69,5 %)⁷.

A través del PRAN (Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos), con el **programa REDUCE** (en su primera versión en 2013) la EMA recomendó limitar el uso de colistina en animales, dado que se estaba utilizando en medicina humana como uno de los últimos recursos frente a ciertas cepas multi-resistentes y se requería preservar su eficacia. Posteriormente, en 2016 publicó un documento que establecía un umbral máximo de uso de 5 mg/PCU, que deberían alcanzar los estados miembros en un periodo de 3 años, siendo deseable llegar a 1 mg/PCU. Con esta finalidad se implementó el programa **REDUCE colistina**, que ha logrado que los niveles de uso

⁶ PCU son las siglas de *Population Correction Unit*, o Unidad de Corrección por Población, en español.

⁷ Dato disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/noticias/espana-lidera-la-reduccion-del-consumo-de-antibioticos-en-europa>.

se reduzcan de forma importante, sin aumentar el de neomicina o apramicina como sustitutos (Tabla 2). A finales de 2022, el

consumo de colistina en este sector era de 0,4 mg/PCU.

Tabla 2. Reducción del consumo de colistina entre 2015 y 2018, con el primer programa REDUCE colistina. Tomada de (Rubio-Langre *et al.*, 2023).

	2015	2016	2017	2018
Mg/PCU COLISTINA	51,09	23,91	9,00	1,44
Mg/PCU NEOMICINA	38,83	25,51	14,81	17,21
Mg/PCU APRAMICINA	1,04	1,37	1,83	0,26

En el caso de las especies de **animales de compañía** también se están realizando importantes esfuerzos para desarrollar programas de vigilancia de las RAM, con el fin de tener un diagnóstico de situación claro y completo sobre esta problemática. Según datos de una encuesta realizada en Bélgica, Italia y Países Bajos, entre el 16-22 % de los animales (perros y gatos) recibió por lo menos un tratamiento con antimicrobianos a lo largo de un año. A su vez, los perros estuvieron más predispuestos a

recibir tratamiento con antimicrobianos que los gatos (25 % vs. 13 %, respectivamente). Para ambas especies, amoxicilina-clavulánico fue el antimicrobiano más utilizado, mientras que en perros fueron utilizados con mayor frecuencia cefalexina y espiramicina-metronidazol. En gatos, el segundo antimicrobiano más utilizado fue la cefovecina (una cefalosporina de tercera generación considerada de importancia crítica) (Lorenzutti *et al.*, 2024).

NUEVOS ANTIBIÓTICOS Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

El desarrollo de nuevos antibióticos ha sido por ahora insuficiente para compensar la creciente aparición de resistencias. Esto se debe en parte a la complejidad científica del desarrollo de antimicrobianos efectivos frente a bacterias resistentes, pero también a otros factores, como la **escasez de incentivos** económicos. En este sentido, un previsible bajo retorno de la inversión en comparación con otros medicamentos –como, por ejemplo, los destinados a enfermedades crónicas– puede suponer un escollo para la inversión en investigación y desarrollo de antibióticos novedosos. Los antibióticos, por su naturaleza, están destinados a ser utilizados durante cortos periodos de tiempo y deben restringirse en su uso para evitar la aparición de resistencias, lo que hace que

no sean tan rentables comercialmente (Dutescu *et al.*, 2021).

Este **déficit en la innovación** ha tenido como resultado un escenario terapéutico complejo, donde los clínicos tienen pocas opciones nuevas a su disposición. Los antibióticos de última generación disponibles en el mercado son limitados, y en muchos casos las resistencias alcanzan con rapidez a estos nuevos agentes.

En el último lustro –desde el 1 de enero de 2020–, en la Unión Europea únicamente se ha autorizado la comercialización de siete nuevos antibióticos, de los cuales cinco se encuentran actualmente disponibles –comercializados– en España (Tabla 3).

Tabla 3. Nuevos antibióticos autorizados en la Unión Europea desde 2020.

Principio activo	Medicamento®	Grupo farmacológico	Año de autorización (UE)	Disponibilidad en España (año)
Oritavancina	Tenkasi	Glucopéptido	2015	Sí (2022)
Meropenem / vaborbactam	Vaborem	Combinación de carbapenémico e inhibidor de betalactamasas	2018	Sí (2021)
Delafloxacino	Quofenix	Fluoroquinolona	2019	Sí (2023)
Cefiderocol	Fetroja	Cefalosporina	2020	Sí (2022)
Imipenem / cilastatina / relebactam	Recarbrio	Combinación de carbapenémico e inhibidor de betalactamasas	2020	Sí (2024)
Lefamulina	Xenleta	Pleuromutilina	2020	No
Cefepima / enmetazobactam	Exblifep	Combinación de cefalosporina e inhibidor de betalactamasas	2024	No

NUEVOS ANTIBIÓTICOS EN ESPAÑA (2020-2024)

Oritavancina (Tenkasi®)

Oritavancina es un nuevo antibiótico semisintético perteneciente al grupo de los **lipoglicopéptidos** que ejerce su efecto antibacteriano a través de un mecanismo de acción complejo y

triple: inhibe el paso de polimerización –transglucosilación– de la biosíntesis de la pared de la célula bacteriana mediante su unión al péptido madre precursor de los peptidoglicanos, inhibe la etapa de enlazamiento cruzado –transpeptidación– de la biosíntesis de la pared celular por su unión a los segmentos de formación de puentes peptídicos y, en su forma dimerizada, provoca la disrupción de la

integridad de la membrana bacteriana conduciendo a la despolarización y permeabilidad incrementada, todo lo cual resulta en una muerte rápida de la célula. El medicamento (Tenkasi®) recibió en 2015 autorización para su uso a nivel hospitalario por vía intravenosa, siguiendo las directrices oficiales del uso apropiado de antibacterianos, en el tratamiento de pacientes adultos con infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos de la piel (IPTBs).

Oritavancina forma parte, junto a vancomicina (cabeza de serie), del grupo de antibióticos glucopeptídicos, todos los cuales comparten la

presencia de un núcleo estructural hepta-peptídico: un resto azucarado (aminoazúcar) unido a un sistema de tres anillos aromáticos ligados entre sí por puentes oxi (-O-) y con átomos de cloro (Cl); también hay una cadena peptídica simple y un sistema de bis-resorcinol. Más concretamente, oritavancina (Figura 3) tiene, como los ya comercializados teicoplanina y dalbavancina, una estructura más compleja que vancomicina por contener, además de aminoazúcares distintos, restos de ácidos grasos de diversa longitud (9 a 12 átomos de carbono) que le confieren ese carácter de lipoglucopeptido (Fernández, 2022a).

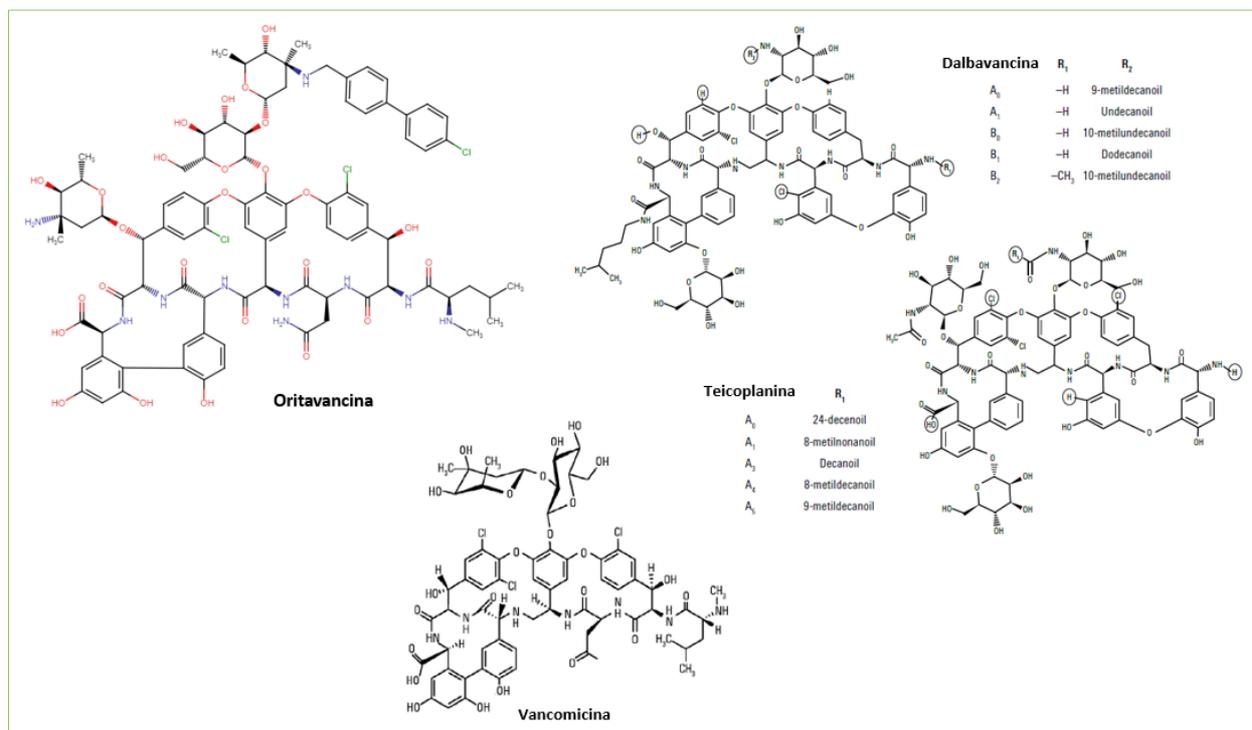


Figura 3. Estructura química de los antibióticos glucopeptídicos disponibles en España. Se puede apreciar que tanto teicoplanina como dalbavancina consisten en una mezcla de cinco fracciones cuyas diferencias radican en la longitud y ramificación el resto graso.

La aprobación de oritavancina se sustentó en dos amplios ensayos pivotaes de fase 3, de adecuado y similar diseño (aleatorizados, doblemente ciego, de grupos paralelos y con comparador activo), que corroboraron su no inferioridad frente a vancomicina, precisamente un fármaco considerado de elección frente a IPTBs, de los más usados frente a infecciones por SARM. La comparabilidad de eficacia se verificó en términos de la tasa de respuesta clínica temprana evaluada a las 48-72 h tras iniciar tratamiento (variable primaria): 80-82 % con oritavancina y 79-83 % con vancomicina; esas tasas aumentaban hasta el 84-

87 % y el 86-88 %, respectivamente, si solo se consideraban los pacientes tratados durante \geq 7 días. Igualmente, se verificó la no inferioridad para la tasa de curación clínica tras 7-14 días del fin del tratamiento (variable secundaria): fue del 80-83 % con oritavancina y del 80-81 % con vancomicina; en pacientes tratados más allá de una semana, se alcanzó una tasa del 91-93 % y 89-95 %, respectivamente.

La **elevada vida media** de oritavancina (200-300 h) puede ser una ventaja de cara a la adherencia terapéutica (dosis única), por ejemplo frente a vancomicina o teicoplanina, pero a

la vez favorecer la aparición de resistencias. Por tanto, a pesar de que la incorporación de nuevos agentes antibacterianos con actividad frente a microbios multiresistentes es positiva, oritavancina no ha supuesto una gran innovación en su indicación terapéutica.

Meropenem/vaborbactam (Vaborem®)

La combinación de **meropenem/vaborbactam** está formada por un antibiótico betalactámico del grupo de las carbapenemas (meropenem), ya autorizado y comercializado previamente, y por un novedoso inhibidor de betalactamasas (vaborbactam; **Figura 4**); vaborbactam no tiene actividad antibacteriana, sino que busca ampliar el espectro y la potencia antibacteriana de meropenem. El medicamento cuenta con indicación en el tratamiento en pacientes adultos de infecciones urinarias complicadas (incluida la pielonefritis), infecciones intraabdominales complicadas, neumonías intrahospitalarias (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica), bacteriemias asociadas –o con sospecha de estar asociadas– a cualquiera de las infecciones anteriores e infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en adultos con opciones de tratamiento limitadas (Fernández, 2021).

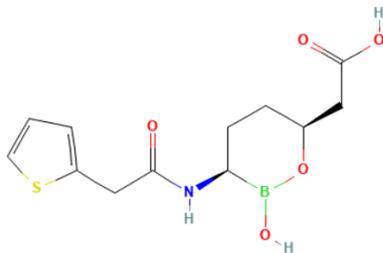


Figura 4. Estructura química de vaborbactam.

Los estudios que condujeron a su autorización (dos estudios pivotaes de fase 3, TANGO I y TANGO II) confirmaron la no inferioridad de esta combinación en comparación con piperacilina/tazobactam en pacientes con

infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc) y pielonefritis, con una tasa de erradicación microbiológica del 67 % vs. 58 % con el control. En el resto de indicaciones autorizadas (evaluadas en el estudio TANGO II), la aprobación de la combinación se sustentó sobre datos de meropenem en monoterapia. Resultados actualizados del estudio TANGO II indican que, frente a la mejor terapia disponible, meropenem/vaborbactam ofrece mayores tasas de éxito clínico –resolución de todos los signos y síntomas de la infección– (59 % vs. 27 %) y se asocia con una disminución de la mortalidad en el día 28 (16 % vs. 33 %) (Duda-Madej *et al.*, 2023).

Delafloxacino (Quofenix®)

Delafloxacino (**Figura 5**) es una nueva fluoroquinolona antibiótica, si bien su estructura se diferencia de la mayoría de las fluoroquinolonas al carecer de un grupo básico en la posición C7, lo que lo convierte en un ácido débil que se encuentra ionizado a pH neutro. Presenta también un cloro en posición C8 que le dota de mayor polaridad y actividad y un grupo voluminoso sobre el N1 (Tulkens *et al.*, 2019). Estos aspectos diferenciales parecen conferir a delafloxacino un mayor espectro y mayor potencia respecto a otras fluoroquinolonas ya comercializadas, al interaccionar tanto con la ADN girasa (topoisomerasa II) como con la topoisomerasa IV en bacterias grampositivas y gramnegativas. Se encuentra autorizado desde 2019 con indicación en el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y de los tejidos blandos de la piel (ABSSSI, por sus siglas en inglés) y en neumonía adquirida en la comunidad (NAC) cuando se considere inapropiado el uso de otros agentes antibacterianos que se recomiendan comúnmente para el tratamiento inicial de estas infecciones.



Figura 5. Estructura química de delafloxacino y otros antibióticos con estructura de fluoroquinolona comercializados en España.

En los estudios que condujeron a su autorización (tres estudios pivotaes de fase 3), se pudo comprobar la no inferioridad del fármaco frente a vancomicina/aztreonam en pacientes con ABSSSI (en dos estudios), con una tasa de curación similar en ambos grupos (en torno al 50-60 %), mientras que también mostró no inferioridad frente a moxifloxacino en el tercero de los estudios pivotaes en pacientes con NAC, igualmente con una tasa de curación similar en ambos grupos (90 %) (Caballero, 2023).

Por tanto, a pesar del espectro ampliado que le aporta su capacidad de inhibir de manera dual las topoisomerasas II y IV, sus resultados de eficacia parecen similares a los de la otra fluoroquinolona con la que fue comparado, moxifloxacino. Por este motivo, la introducción de delafloxacino no ha comportado un cambio sustancial en el manejo de las infecciones consideradas.

Cefiderocol (Fetcroja®)

Cefiderocol es una cefalosporina con actividad antibiótica frente a bacterias gramnegativas. Presenta una vía original de entrada al interior celular mediante transporte activo como consecuencia de las características sideróforas –captación de hierro– de su cadena lateral, que complementa a la habitual difusión pasiva a

través de las porinas de la membrana externa del microorganismo de las cefalosporinas. En todo caso, su mecanismo de acción farmacológica es el propio de los fármacos de ese grupo –de todos los antibióticos betalactámicos–, o sea, la inhibición de la síntesis de la pared celular por unión a las proteínas de fijación de las penicilinas (PFP). En base a estas acciones, cefiderocol fue autorizado en 2020 con indicación en el tratamiento por vía intravenosa y a nivel intrahospitalario de infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en adultos con opciones terapéuticas limitadas, siguiendo siempre las guías oficiales relativas al uso correcto de antibacterianos (Caballero *et al.*, 2023).

El grupo catecol en posición 3 se considera esencial para la actividad diferencial del antibiótico respecto a otras cefalosporinas, pues es el responsable de la captación de hierro por quelación que permite el acceso al interior de las células bacterianas gramnegativas por transporte activo. También se considera que el grupo catecol está relacionado con la estabilidad del fármaco frente a metalo- y serin-beta-lactamasas. La estructura de tipo zwitteriónico de cefiderocol, como ocurre con otras cefalosporinas como ceftolozano, cefepima o ceftazidima, le permite también atravesar con facilidad y de forma rápida los canales porínicos de las bacterias gramnegativas (Figura 6).

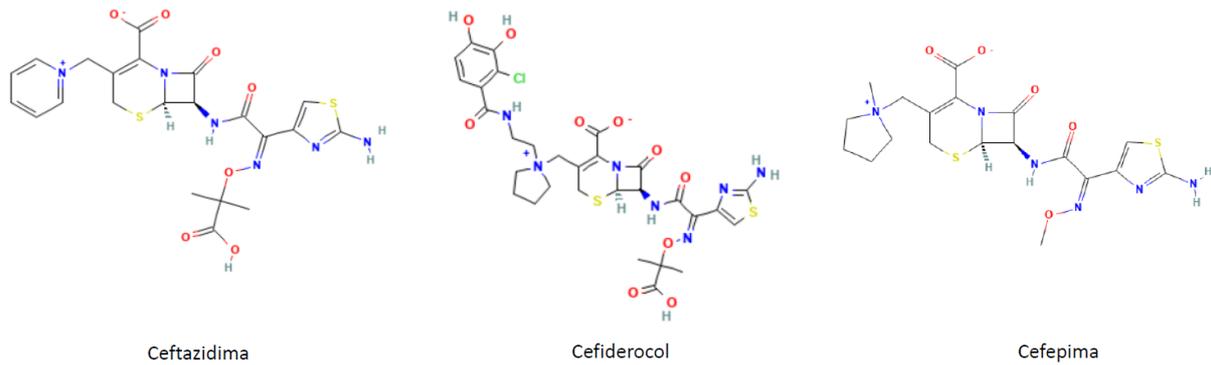


Figura 6. Estructura química de ceftazidima, cefiderocol y cefepima.

Los datos clínicos que sustentaron su aprobación derivan de tres estudios pivotaes, dos de fase 3 y otro de fase 2. En este último, el estudio APEKS-cUTI, la comparación de la eficacia del nuevo antibiótico frente a la asociación imipenem/cilastatina en pacientes con ITUc o pielonefritis no complicadas demostró su no inferioridad para la variable de curación en el día 7 de tratamiento, con una proporción superior de pacientes curados en el brazo de cefiderocol (73 % vs. 55 %). Sin embargo, la exclusión de pacientes con infecciones por bacterias gramnegativas resistentes a carba-penémicos impide realizar una comparación adecuada para establecer la utilidad de cefiderocol en infecciones causadas por este tipo de microorganismos.

En el caso del estudio de fase 3 CREDIBLE-CR, que analizó la eficacia de cefiderocol respecto a la mejor alternativa disponible, los resultados obtenidos en ambos brazos de tratamiento en términos de la proporción de pacientes con neumonía o sepsis que alcanzó la curación clínica en el día 7 tras el final del tratamiento fueron similares (aproximadamente 50 % y 43 %, respectivamente). En el caso de la erradicación microbiológica en pacientes con ITUc, también en el día 7 tras finalizar el tratamiento, la proporción fue superior en el brazo de cefiderocol (53 % vs. 20 %), pero el diseño descriptivo del estudio no permite concluir sobre la significación de estos resultados. También resultó alarmante el dato de mortalidad, superior en el brazo de cefiderocol (34 % vs. 18 %), especialmente en los pacientes con infección por *A. baumannii*. Sin embargo, en una revisión sistemática y metaanálisis se observó una mortalidad significativamente menor en pacientes con infecciones por este

microorganismo respecto a regímenes de tratamiento alternativos sin cefiderocol (Gatti *et al.*, 2024).

Por último, el tercer ensayo pivotal, el estudio de fase 3 APEKS-NP, analizó como variable principal la eficacia de cefiderocol en comparación con meropenem en la reducción de la mortalidad por cualquier causa en el día 14 tras el inicio del tratamiento de neumonías bacterianas agudas. Los resultados fueron similares en ambos brazos de tratamiento, en torno al 12 %, que indican la no inferioridad de cefiderocol.

Por el momento, los datos de eficacia en condiciones del mundo real (*real-world evidence*) son escasos. En un pequeño estudio realizado en España (N= 10), se alcanzaron tasas de curación clínica del 90 % y de curación microbiológica en el 80 % en pacientes críticos con infecciones por bacterias multirresistentes, pero en un 20 % se reportó la aparición de resistencias intra-tratamiento en cepas previamente sensibles (Fendian *et al.*, 2023), un aspecto que limita el potencial del antibiótico en la lucha frente a las resistencias a antimicrobianos.

Imipenem/cilastatina/relebactam (Recarbrio®)

La combinación de imipenem/cilastatina/relebactam incorpora un nuevo inhibidor de betalactamasas con estructura no betalactámica: relebactam (Figura 7). Relebactam es capaz de inhibir betalactamasas de tipo A y C –pero no

B y D⁻⁸, sin poseer por sí mismo una actividad antibacteriana significativa. Su función en esta combinación es restaurar la actividad de imipenem⁹ en infecciones resistentes por patógenos gramnegativos.

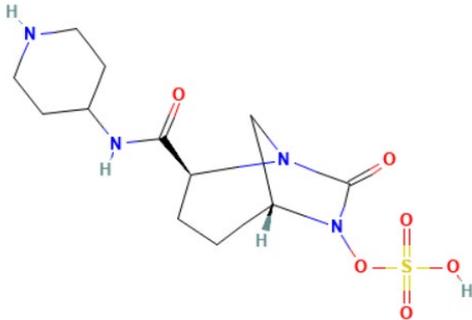


Figura 7. Estructura química de relebactam.

La eficacia de imipenem/relebactam –cilastatina se emplea únicamente como potenciador farmacocinético, para evitar la degradación renal de imipenem– se comparó en un estudio pivotal de fase 3 frente a colistina/imipenem, en pacientes con infecciones por bacterias gramnegativas no susceptibles de ser abordadas solo con imipenem¹⁰. El objetivo principal fue la tasa de respuesta en el día 28, entendida como supervivencia a neumonía (adquirida en el hospital o asociada a ventilación mecánica), curación de la infección intraabdominal complicada o cura o erradicación de la infección urinaria complicada, según corresponda en cada paciente. La tasa de respuesta fue similar en ambos grupos (70-71 %). En base a estos resultados, la nueva combinación puede considerarse como una alternativa frente a infecciones en las que se haya confirmado la sensibilidad mediante antibiograma o ante infecciones con alta sospecha de patógenos susceptibles, pero no sería una opción preferente en el tratamiento empírico de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de tipo no A (AEMPS, 2022).

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Uno de los aspectos cruciales en la lucha contra la resistencia microbiana a los antibióticos es el desarrollo de nuevos fármacos capaces de actuar sobre las bacterias a través de mecanismos diferentes de los conocidos y, especialmente, que dificulten la emergencia de nuevos mecanismos bacterianos de resistencia y no se vean afectados por los actuales. Tal y como se ha expuesto, los nuevos antibacterianos desarrollados en los últimos años son escasos, y la incorporación de nuevos mecanismos es todavía más infrecuente. En este sentido, cabe destacar que, de acuerdo a los datos del Registro Español de estudios clínicos (REec), actualmente en España solo se están realizando 38 ensayos en el área de las infecciones bacterianas y micosis, lo que supone un 1,6 % del total de ensayos¹¹.

Por ello, es preciso un **cambio en la estrategia de búsqueda de nuevos antibióticos**. Hasta ahora, los esfuerzos se han concentrado fundamentalmente en el desarrollo de antibióticos con espectro amplio, capaces de actuar sobre bacterias patógenas de muy diverso tipo. Sin embargo, la **diversidad filogenética** bacteriana es extraordinaria, por lo que es complejo actuar frente a ella actuar con un pequeño número de mecanismos farmacológicos.

Parece necesario, por tanto, **restringir la actuación de los antibióticos específicamente a los patógenos causantes de cada infección**, facilitando las técnicas de diagnóstico microbiológico rápido y eligiendo aquellos antibióticos de espectro reducido acotado a las características particulares del agente causal y del propio paciente. Es preciso ajustar las categorías patológicas de las infecciones y dejar de hablar de neumonía, de infección intraabdominal, etc., como si fueran entidades homogéneas. En realidad, la historia natural de cada una de estas infecciones es específica y está determinada por el o los agentes infecciosos causantes y sus múltiples variantes filogenéticas, así

⁸ La **clasificación de Ambler** de las betalactamasas divide a estas enzimas en cuatro clases –A, B, C y D– en función de la similitud de su secuencia de aminoácidos.

⁹ Imipenem es una carbapenema (perteneciente, por tanto, al grupo de antibióticos betalactámicos) que actúa inhibiendo la síntesis de peptidoglicanos, esenciales en la pared celular de las bacterias, al inhibir a las proteínas de unión a las penicilinas.

¹⁰ Se incluyó a pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones complicadas intraabdominales y neumonías adquiridas en el hospital o neumonías asociadas al uso de ventilación mecánica.

¹¹ Datos disponibles en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>.

como por las condiciones propias de cada paciente, entre otros factores. Por ello, utilizar un mismo tratamiento para cada casuística patológica es un auténtico contrasentido científico.

El **modelo de referencia** puede ser el de la **terapia oncológica**, antaño tóxica e ineficaz y hoy en crecimiento exponencial. Se pasó de medicamentos de quimioterapia inespecíficamente citotóxicos que arrasaban cualquier crecimiento celular, a utilizar de forma muy selectiva moléculas sencillas o complejas –como los anticuerpos monoclonales– o incluso terapia celular somática o terapia génica, para actuar de forma extremadamente selectiva sobre la diversidad tumoral que caracteriza al cáncer.

Por otro lado, el **concepto de antibiótico** o, más apropiadamente, de **antibacteriano** tiene que ser superado y, en cualquier caso, debe separarse de la idea de una sustancia química simple que actúa solo sobre bacterias patógenas. La investigación actual está ampliándose a sectores que desbordan la idea de medicamento como molécula simple, y en ello cabe destacar los progresos que se están haciendo en la investigación antibacteriana utilizando **virus bacteriófagos** (*fagos*) y **anticuerpos monoclonales**.

Las **vacunas** son otro elemento fundamental en la lucha contra las enfermedades infecciosas, yendo mucho más allá de su función primaria de prevenir enfermedades infecciosas. Tanto en medicina humana como veterinaria las vacunas tienen un campo de actuación extraordinario y el desarrollo de nuevas formas, con ayuda de la biología molecular, debe conducir a herramientas de prevención y tratamiento extremadamente eficaces y seguras. Por un lado, permiten prevenir infecciones bacterianas, lo que reduce la demanda de antibióticos para tratarlas. Al disminuir la incidencia de enfermedades bacterianas, como las infecciones neumocócicas o la tuberculosis, se reduce el uso de antibióticos, evitando así una de las principales causas del surgimiento de resistencias: el uso excesivo e inadecuado de estos fármacos. Además, muchas infecciones virales, como la gripe, pueden predisponer a infecciones bacterianas secundarias, provocando así un incremento del consumo de antibióticos. Por ello, las vacunas que previenen infecciones virales reducen la probabilidad de

que se produzcan estas coinfecciones bacterianas.

Pero, además, las vacunas no solo protegen al individuo vacunado, sino que contribuyen a la **inmunidad colectiva**, reduciendo la transmisión de patógenos dentro de la comunidad. Al evitar la propagación de bacterias entre personas, las vacunas ayudan a controlar la diseminación de cepas resistentes. Un claro ejemplo es la vacuna conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* –uno de los principales agentes causales de la neumonía adquirida en la comunidad–, que ha reducido la circulación de serotipos resistentes entre la población, no solo en los vacunados, sino también en personas no vacunadas (como los ancianos), disminuyendo la prevalencia de infecciones neumocócicas resistentes a los antibióticos.

En este sentido, un informe de la OMS recientemente publicado estima que el uso adecuado de vacunas frente a 24 patógenos, tanto bacterianos como virales, permitiría reducir en un 22 % el consumo de antibióticos, lo que equivale a 2500 millones de dosis anuales a nivel global (OMS, 2024). A pesar de que frente a algunos de los patógenos considerados en el informe no se ha llegado a desarrollar todavía ninguna vacuna, la OMS considera fundamental la generalización en el empleo de aquellas que ya han demostrado eficacia en la reducción de infecciones que habitualmente se tratan con antibióticos, como las vacunas frente al neumococo, el rotavirus o las vacunas antitifoideas.

Más allá del aspecto sanitario asociado a la reducción del consumo de antibióticos, las vacunas son una estrategia extremadamente coste-eficiente. En un reciente estudio realizado en España, se ha estimado que cada euro invertido en el Calendario Común de Vacunación reporta entre 2,91 y 4,58 €, con un beneficio económico total de alrededor de 800 millones de euros (Pérez *et al.*, 2024). También recientemente se han publicado dos estudios en los que se han estimado los costes relacionados con las resistencias a antimicrobianos evitadas por la vacuna antineumocócica. El primero de los estudios, llevado a cabo en Etiopía, estimó que la vacunación antineumocócica había supuesto un ahorro de 32,7 millones de dólares entre 2011-2017. Con una cobertura del 68 %, la vacunación supondría un ahorro anual

de 7,67 millones de dólares en un periodo de 5 años y un ahorro anual de hasta 11,43 millones de dólares si se alcanzara una cobertura de vacunación del 85 %. El segundo de los estudios, realizado en China, consideró 3 escenarios con la vacuna antineumocócica entre 2021 y 2026: el primero mantuvo la cobertura de vacunación actual del 4,74 %, el segundo escenario consideró el aumento constante de cobertura de vacunación hasta el 99 % a lo largo de los 5 años y el tercero fue un escenario acelerado con un aumento de cobertura de vacunación hasta el 85 % en los dos primeros años y hasta el 99 % en los 3 años restantes. La vacunación antineumocócica evitó 371 millones de dólares en costes relacionados con la resistencia a pacientes y cuidadores en el escenario escalonado con aumento constante de la cobertura de vacunación y de 586 millones de dólares en el escenario acelerado (Casado *et al.*, 2024).

Otra línea interesante de investigación en este campo es la terapia con fagos o **fagoterapia**, un enfoque terapéutico que emplea bacteriófagos, que son virus que infectan y destruyen bacterias, con el objetivo de tratar infecciones bacterianas. Aunque por ahora no se dispone a nivel comercial de este tipo de terapias¹² –si bien se han empleado en el marco de estudios clínicos y, en algunos casos, en modalidad de uso compasivo–, entre las principales ventajas de esta estrategia se encuentra su **elevada especificidad**, pues cada fago está especializado en infectar un rango limitado de cepas bacterianas, a menudo una sola especie o incluso una cepa en particular, lo que contrasta con los antibióticos de amplio espectro, que eliminan tanto bacterias patógenas como beneficiosas, provocando alteraciones en la microbiota normal del individuo (disbiosis). Además, en la infección por un fago se pueden diferenciar una fase de propagación entre las células bacterianas diana –pues los fagos se reproducen en el interior de éstas y, finalmente, producen la lisis celular–, y una fase de reducción de la población de fagos a medida que se eliminan las bacterias diana, de manera que la actividad de los fagos se acompaña a la actividad bacteriana asociada a la infección.

Uno de los avances más notables ha consistido en la producción de **cócteles personalizados de fagos**, que se desarrollan específicamente para cada paciente en función de la cepa bacteriana causante de la infección. Por ejemplo, en cuatro pacientes críticos con infecciones secundarias por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos asociadas a la infección por COVID-19, un cóctel de fagos dirigidos a la bacteria consiguió reducir la carga bacteriana en todos ellos, si bien los resultados clínicos fueron dispares (dos de los cuatro pacientes murieron por fallo respiratorio, en un caso asociado a una infección posterior por *K. pneumoniae*, mientras que los otros dos recibieron el alta) y, además, en uno de los pacientes se reportó un incremento significativo de las interleucinas IL-6 e IL-8 a las 4 horas de la administración, aunque se resolvió en un día (Wu *et al.*, 2021).

Entre los estudios clínicos que se están llevando a cabo en la actualidad en el ámbito de la fagoterapia destaca un interés, además de por la actividad lítica mencionada, por la capacidad de los fagos para desestructurar las biopelículas (*biofilms*) formadas por bacterias, que se producen con frecuencia en pacientes con algún implante de tipo biomédico, como prótesis o catéteres (Strathdee *et al.*, 2023).

Por su parte, las terapias antibacterianas basadas en el uso de **anticuerpos monoclonales** han experimentado un notable desarrollo en los últimos años, a pesar de que el número de tratamientos que han llegado a comercializarse es todavía escaso (en España, por ahora solo se dispone de bezlotoxumab).

En el contexto de las infecciones bacterianas, los anticuerpos monoclonales pueden actuar a través de diferentes mecanismos para neutralizar el patógeno:

- **Neutralización de toxinas bacterianas:** muchas infecciones bacterianas son causadas o exacerbadas por toxinas liberadas por las bacterias. Estas toxinas pueden dañar las células del huésped, interrumpir la función inmunológica o promover la diseminación del patógeno, y los anticuerpos monoclonales pueden neutralizarlas uniéndose a ellas e impidiendo que

¹² La producción de fagos a escala industrial requiere la creación de grandes cantidades de virus purificados y libres de contaminantes bacterianos. Esto plantea desafíos en términos de

estandarización y control de calidad, dado que los fagos son agentes biológicos que pueden evolucionar durante el proceso de producción.

ejercen sus efectos patogénicos. Este mecanismo es el empleado, precisamente, por **bezlotoxumab** (Zinplava®), autorizado por la Comisión Europea en 2017, con indicación en la prevención de la recurrencia de la infección por *Clostridioides difficile*¹³ en pacientes a partir de 1 año de edad. Concretamente, bezlotoxumab se une con alta afinidad a la toxina B de *C. difficile*, neutralizando su actividad, y estimula la inmunidad pasiva contra la toxina producida por la proliferación de esporas persistentes o recién adquiridas por la bacteria (AEMPS, 2024).

- **Bloqueo de la adhesión bacteriana**: el inicio de la infección bacteriana requiere, en muchos casos, de la adhesión de la célula bacteriana a las células humanas, por ejemplo, a través de estructuras como las fimbrias. Los anticuerpos monoclonales se pueden diseñar de manera que se dirijan al bloqueo de estas estructuras, impidiendo así el inicio o la progresión de la infección.

- **Activación inmunitaria**: los anticuerpos monoclonales pueden servir para *marcar* a las células patogénicas con el objetivo de que sean reconocidas y neutralizadas (fagocitadas) por las células del sistema inmunitario del paciente –este proceso se conoce como

opsonización–. Esta estrategia se ha ensayado *in vitro*, por ejemplo, frente a *S. aureus*, pero por ahora no ha mostrado éxito en estudios clínicos (Chen *et al.*, 2022).

Al margen de estas líneas, la selección de nuevas dianas también puede ser una estrategia eficaz para combatir microorganismos con una especial tendencia a generar resistencias, como es el caso de *A. baumannii*. Aunque la innovación en nuevas clases de antibióticos capaces de hacer frente a la infección por este patógeno ha sido prácticamente nula en las últimas décadas, recientemente se ha desarrollado un antibiótico (aún no autorizado) con capacidad para inhibir el transportador del lipopolisacárido (LPS), una molécula que, además de cumplir diversas funciones de importancia para la célula bacteriana, dificulta la entrada de los antibióticos. El nuevo antibiótico, todavía en investigación y denominado **zosurabalpina**, es un péptido macrocíclico que en ensayos bioquímicos *in vitro* ha mostrado capacidad para inhibir al transportador del LPS, impidiendo de este modo la formación de la membrana celular externa y haciendo a la bacteria susceptible a agentes exógenos como otros antibióticos, que podrán penetrar con mayor facilidad al interior de la célula (Pahil *et al.*, 2024).

¹³ En el año 2016 se realizó un cambio taxonómico por el que se reclasificó a *Clostridium difficile* como *Clostridioides difficile*. El género *Clostridioides* se creó en base a los avances en la secuenciación genética de la bacteria, a través de los cuales se

observaron determinadas diferencias respecto a otros bacilos grampositivos anaerobios formadores de esporas incluidos en el género *Clostridium*. Actualmente, *C. difficile* es el único miembro del género *Clostridioides*.

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN EL USO RACIONAL DE LOS ANTI-BIÓTICOS

Los farmacéuticos, por sus múltiples posiciones a lo largo de toda la cadena del medicamento –desde la investigación hasta la dispensación y optimización de su uso– tienen una inequívoca responsabilidad y oportunidad de actuación en el control de las resistencias antimicrobianas. Se trata de un problema de naturaleza multifactorial que implica a todos los profesionales sanitarios, a las administraciones públicas, instituciones sanitarias y académicas, laboratorios farmacéuticos, responsables de centrales ganaderas y ganaderías, y a toda la población en general. Los farmacéuticos se encuentran en una posición privilegiada para influir directamente en el uso adecuado y el seguimiento de los tratamientos antibióticos. Este rol va más allá de la dispensación de medicamentos y se extiende a aspectos como la educación sanitaria a la población, la participación en equipos de salud multidisciplinarios o la innovación en el desarrollo de nuevos antibióticos.

Uno de los papeles fundamentales de los farmacéuticos, en el marco del desarrollo de los **Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales**, es la **educación sanitaria** a la población en el uso adecuado de los antibióticos. A menudo, los pacientes desconocen los riesgos de la resistencia a los antibióticos o la importancia de completar el tratamiento prescrito, lo que puede dar lugar a un uso inadecuado, como la interrupción temprana o el uso de restos de tratamientos anteriores.

La farmacia comunitaria constituye un establecimiento sanitario de especial relevancia en el ámbito de la educación sanitaria y muy particularmente en el uso correcto y racional de los antibióticos. De acuerdo con ello, las **recomendaciones básicas** que deben realizarse en la farmacia en relación a la dispensación de antibióticos incluirían, entre otras, las siguientes:

- Cualquier paciente que perciba un síntoma que identifique con alguna enfermedad infecciosa, debe acudir siempre al médico; nunca se debe confiar el autodiagnóstico que pueda conducir a una errónea automedicación. El médico es el profesional sanitario responsable de determinar el

origen de la enfermedad y, en su caso, de prescribir el tratamiento más adecuado y su duración, teniendo en cuenta las características específicas del paciente.

- Cualquier solicitud de dispensación de un antibiótico en la farmacia sin presentar la correspondiente prescripción médica debe ser rechazada, tanto por motivos legales como sanitarios. Cualquier solicitud de este tipo debe ser aprovechada para informar al solicitante sobre los riesgos que implica el uso incontrolado de antibióticos, no solo para el propio paciente sino también para el resto de la comunidad.
- Debe insistirse a cualquier paciente o, en general, a cualquier persona que solicite información sobre antibióticos o enfermedades infecciosas que muchas enfermedades comunes de causa microbiana, como la gripe o el resfriado, no son producidas por bacterias sino por virus o, en todo caso, por otros microorganismos diferentes de las bacterias y, por tanto, el uso de antibióticos resulta completamente inútil y además facilita la selección y proliferación de bacterias resistentes al antibiótico impreviamente utilizado.
- Debe informarse de que la utilización de los restos de tratamientos antibióticos previos que puedan quedar en los botiquines caseros supone un grave riesgo para la salud, tanto porque su uso sin prescripción médica es peligroso como por la posibilidad de que estén deteriorados (caducados o estropeados por un almacenamiento en condiciones impropiedades). Por ello, tales restos deben ser llevados a la farmacia, para que a través de ella se proceda a su recogida en los puntos SIGRE en las condiciones ecológicas adecuadas.
- Es particularmente recomendable que durante la dispensación de un antibiótico –debidamente prescrito por el médico– en la farmacia se instruya al paciente acerca de la importancia de cumplir el tratamiento completo, aunque mejoren antes los síntomas. Si se interrumpe el

tratamiento de forma prematura, se corre el riesgo de que la bacteria patógena vuelva a reproducirse y desarrolle mecanismos de resistencia frente al antibiótico utilizado, produciendo así una infección potencialmente más grave y facilitando la diseminación de cepas resistentes.

- La mayoría de los tratamientos con antimicrobianos prescritos en el ámbito extrahospitalario se establecen por periodos de entre 3 y 10 días. En todo caso, la duración del tratamiento con antibióticos es la fijada por el médico y debe venir especificada en la receta correspondiente. Igualmente, es esencial tomar la cantidad correcta de medicamento y cada dosis a la hora adecuada.
- Es preciso recordar que los antibióticos son fármacos generalmente seguros aunque, como todo medicamento, pueden producir efectos adversos en algunos casos.
 - o La alergia a determinados antibióticos (particularmente, a los betalactámicos) es uno de los efectos adversos más conocidos y habituales; por ello, el paciente debe estar informado si es alérgico. En todo caso, cualquier manifestación de alergia (picores generalizados, erupciones cutáneas, etc.) debe ser puesta en conocimiento del médico, y si tal manifestación tiene un carácter intenso o brusco (sensación de ahogo, edema en cara, cuello o extremidades, caída de la presión arterial, etc.) se debe acudir inmediatamente al servicio de urgencias más cercano.
 - o La persistencia de diarrea durante más de dos días consecutivos durante o inmediatamente después de un tratamiento antibiótico hace aconsejable la consulta al médico.

Como previamente se ha comentado, la vacunación es una estrategia fundamental en la reducción del uso de antibióticos, por lo que tampoco se debe olvidar el papel que cumple el farmacéutico en la promoción de la vacunación de los pacientes que acuden a la farmacia, por ejemplo frente a la gripe, la COVID-19 o la neumonía, en los casos en los que se encuentre indicada la administración de cualquiera de estas vacunas.

Por otro lado, tanto en el ámbito hospitalario como comunitario, el farmacéutico tiene la responsabilidad de revisar las prescripciones de antibióticos para asegurar que su uso es procedente, verificando que los antibióticos prescritos sean adecuados en dosis, frecuencia de administración y duración, de acuerdo a las características del paciente, como su edad, peso y posibles comorbilidades. Con carácter general, y en especial en el ámbito del seguimiento farmacoterapéutico, el farmacéutico también tiene la función de identificar posibles interacciones¹⁴ con otros medicamentos –incluso con otros antibióticos– que podrían afectar la eficacia del tratamiento frente a la infección o aumentar el riesgo de efectos secundarios.

A este respecto, tal y como ha puesto de manifiesto la Agrupación Farmacéutica Europea (PGEU), en la Unión Europea, a pesar del incremento en el uso de la receta electrónica, la mayoría de las recetas no contienen información respecto a la indicación –es decir, el motivo clínico por el que se ha prescrito un medicamento–, lo que facilitaría el papel del farmacéutico como garante del uso racional de los antibióticos (PGEU, 2020).

Esta misma institución ha reclamado la implementación de una serie de políticas públicas a nivel europeo con el objetivo de reforzar el papel de la farmacia –especialmente, aunque no solo, de la farmacia comunitaria– frente a las resistencias antimicrobianas (Tabla 4).

¹⁴ Por ejemplo, penicilinas como la amoxicilina nunca deben usarse de forma concomitante con tetraciclinas –por ejemplo, doxiciclina– debido a que estas antagonizan los efectos bactericidas de las penicilinas. Además, recientemente se ha descrito una posible asociación (in vitro) entre la exposición a fármacos

antidepresivos –como sertralina y duloxetina– y un incremento del riesgo de aparición de múltiples resistencias en una cepa de *Escherichia coli* (Wang *et al.*, 2023). No obstante, este posible efecto todavía debe confirmarse en estudios in vivo en humanos.

Tabla 4. Recomendaciones de políticas públicas para luchar contra las resistencias a antibióticos. A partir de (PGEU, 2023).

Labor del farmacéutico	Expandir los servicios asistenciales farmacéuticos dirigidos a la derivación, prescripción y uso racional y eliminación de los antibióticos, asegurando así el apoyo adecuado a los pacientes para combatir las resistencias antimicrobianas en atención primaria.
	Apoyar el desarrollo de la labor del farmacéutico a través de una adecuada remuneración de los servicios asistenciales en la detección de infecciones microbianas.
	Desarrollar nuevos servicios asistenciales y protocolos para el abordaje de problemas comunes, evitando visitas innecesarias a atención primaria o urgencias.
	Expandir los servicios de vacunación en farmacias.
	Reforzar la educación y la capacitación de los estudiantes y la formación continuada en materia de resistencias antimicrobianas.
	Implementar, revisar y mantener medidas de prevención y control de infecciones en las farmacias.
	Asegurar que los planes de gestión de residuos y recolección de muestras están adecuadamente financiados, allí donde se implementen.
Evitar y abordar el desabastecimiento de medicamentos antibióticos	Aprobar medidas nacionales para dotar a los farmacéuticos de mayor flexibilidad en la búsqueda de alternativas cuando un medicamento no está disponible.
	Garantizar el suministro para los antimicrobianos ya existentes.
	Combatir la venta extracomunitaria de antimicrobianos.
Prescripción y envase	Promover cambios legislativos y en la práctica clínica para que las recetas especifiquen siempre la indicación.
	Simplificar y armonizar la prescripción y dispensación de antimicrobianos en envases adecuados a la duración del tratamiento.
	Promover el uso racional de antimicrobianos a través de campañas en farmacias comunitarias.
Comunicación	Implementar el uso de registros electrónicos de salud.
	Implementar a nivel de la UE la prescripción y dispensación a través de receta electrónica, para facilitar la recolección de datos de prescripción y dispensación de antibióticos.
	Continuar involucrando y apoyando a los farmacéuticos comunitarios en los Planes de Acción frente a las resistencias antimicrobianas.
Innovación	Aumento de la colaboración y comunicación entre farmacéuticos comunitarios y prescriptores, así como con otros profesionales sanitarios, agentes reguladores, industria, pacientes y la población en la lucha frente a las resistencias antimicrobianas.
	Construir nuevos modelos de negocio/incentivos que permitan estimular el desarrollo de nuevos antibióticos.

La resistencia bacteriana a los antibióticos es, por tanto, un problema que afecta a múltiples niveles de los sistemas sanitarios nacionales y que supone un desafío para las instituciones sanitarias a nivel global. Sus implicaciones trascienden el ámbito clínico, afectando gravemente a la economía y a la capacidad de las autoridades salud pública para controlar

infecciones que hasta hace pocos años eran fácilmente tratables. Si bien los esfuerzos globales por combatir la resistencia han aumentado en los últimos años, la magnitud del problema por ahora continúa en aumento, y convierte en apremiante la necesidad de impulsar la investigación en nuevos antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica de Zinplava® (bezlotoxumab). 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161156001/FT_1161156001.html.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de posicionamiento terapéutico imipenem/cilastatina/relebactam (Recarbrio®) en el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital/neumonía asociada a ventilación mecánica con o sin bacteriemia y en el tratamiento de infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos en adultos con opciones de tratamiento limitadas. 2022. PT/V1/64/2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informacionesPublicas/docs/2022/IPT_64-2022-Recarbrio.pdf.
- **Bodro M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Tubau F, Contra A, Boix L et al.** Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2014; 22(3): 603-10. DOI: 10.1007/s00520-013-2012-3.
- **Caballero Portero P.** Delafloxacino (Quofenix®) en infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos y neumonía adquirida en la comunidad. *Panorama Actual Med*. 2023; 47(464): 645-53.
- **Caballero Portero P, Fernández Moriano C.** Cefiderocol (Fetcroja®) en infecciones por gramnegativos aerobios. *Panorama Actual Med*. 2023; 47(461): 186-93.
- **Casado MA, Yébenes M.** Aspectos económicos y análisis coste-efectividad de las vacunas para combatir la resistencia a los antibióticos. *Panorama Actual Med*. 2024; 48(472): 428-9.
- **Chen X, Schneewind O, Missiakas D.** Engineered human antibodies for the opsonization and killing of *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119(4): e2114478119. DOI: 10.1073/pnas.2114478119.
- **DeNegre AA, Ndeffo Mbah ML, Myers K, Fefferman NH.** Emergence of antibiotic resistance in immunocompromised host populations: A case study of emerging antibiotic resistant tuberculosis in AIDS patients. *PLoS One*. 2019; 14(2): e0212969. DOI: 10.1371/journal.pone.0212969.
- **Duda-Madej A, Viscardi S, Topola E.** Meropenem/Vaborbactam: β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combination, the Future in Eradicating Multidrug Resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12(11): 1612. DOI: 10.3390/antibiotics12111612.
- **Dutescu IA, Hillier SA.** Encouraging the Development of New Antibiotics: Are Financial Incentives the Right Way Forward? A Systematic Review and Case Study. *Infect Drug Resist*. 2021; 14: 415-34. DOI: 10.2147/IDR.S287792.
- **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).** Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) Annual Epidemiological Report 2022. Estocolmo: ECDC. 2023a. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2022>.
- **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).** Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2022. Estocolmo: ECDC. 2023b. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2022>.
- **European Medicines Agency (EMA).** Categorisation of antibiotics used in animals promotes responsible use to protect public and animal health. 2020. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/categorisation-antibiotics-used-animals-promotes-responsible-use-protect-public-and-animal-health>.
- **European Medicines Agency (EMA).** European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2022. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2022' (EMA/299538/2023). 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2022-trends-2010-2022-thirteenth-esvac-report_en.pdf.
- **Fendian ÁM, Albanell-Fernández M, Tuset M, Pitart C, Castro P, Soy D et al.** Real-Life Data on the Effectiveness and Safety of Cefiderocol in Severely Infected Patients: A Case Series. *Infect Dis Ther*. 2023; 12(4): 1205-16. DOI: 10.1007/s40121-023-00776-3.
- **Fernández Moriano C.** Los medicamentos veterinarios en el enfoque *One Health*. *Panorama Actual Med*. 2022b; 46(455): 723-45.
- **Fernández Moriano C.** Oritavancina (Tenkasi®) en infecciones de piel y tejidos blandos. *Panorama Actual Med*. 2022a; 46(458): 1190-9.
- **Fernández Moriano C.** Meropenem/vaborbactam (Vaborem®) en infecciones bacterianas complicadas. *Panorama Actual Med*. 2021; 45(448): 1186-96.
- **García Fernández S, Navarro San Francisco C, Rufz Garbajosa P, Morosini Reilly MI.** Diagnóstico infeccioso, relevancia, prevalencia y mecanismos de resistencia microbiana. En: *Trastornos infecciosos y parasitarios*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016. p. 25-47.
- **Gatti M, Cosentino F, Giannella M, Viale P, Pea F.** Clinical efficacy of cefiderocol-based regimens in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review with meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2024; 63(2): 107047. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107047.
- **Global Burden Disease (GBD) 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators.** Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024; 404(10459): 1199-226. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
- **Lorenzutti AM, Rubio-Langre S, Litterio NJ.** Uso de antimicrobianos y emergencia de resistencias en animales de compañía: un enfoque desde "Una Salud" (II). *Panorama Actual Med*. 2024; 48(473): 570-7.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Estimating the impact of vaccines in reducing antimicrobial resistance and antibiotic use: technical report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240098787>.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>.
- **Pahil KS, Gilman MSA, Baidin V, Clairfeuille T, Mattei P, Bieniossek C et al.** A new antibiotic traps lipopolysaccharide in its intermembrane transporter. *Nature*. 2024; 625(7995): 572-7. DOI: 10.1038/s41586-023-06799-7.
- **Pérez A, Fernández Prada M, Cassinello N, Vallejo-Aparicio LA, García A, González A et al.** Cost-benefit analysis of the National Immunization Program in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2024; 20(1): 2385175. DOI: 10.1080/21645515.2024.2385175.
- **Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU).** PGEU Position Paper on Antimicrobial Resistance (AMR). 2023. Disponible en: <https://www.pgeu.eu/publications/pgeu-position-paper-on-antimicrobial-resistance-amr/>.
- **Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU).** The community pharmacy contribution to tackling antimicrobial resistance. 2020. Disponible en: <https://www.pgeu.eu/publications/press-release-the-community-pharmacy-contribution-to-tackling-antimicrobial-resistance/>.
- **Rubio-Langre S, Lorenzutti MA, Olivos-Oré L.** Problemática de las resistencias antibióticas en veterinaria y medidas para su control. *Panorama Actual Med*. 2023; 47(463): 568-79.
- **Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, Schooley RT.** Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell*. 2023; 186(1): 17-31. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.017.
- **Tulkens PM, Van Bambeke F, Zinner SH.** Profile of a Novel Anionic Fluoroquinolone-Delafloxacino. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(Suppl 3): S213-S222. DOI: 10.1093/cid/ciy1079.
- **Wang Y, Yu Z, Ding P, Lu J, Mao L, Ngiam L et al.** Antidepressants can induce mutation and enhance persistence toward multiple antibiotics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023; 120(5): e2208344120. DOI: 10.1073/pnas.2208344120.
- **Wu N, Dai J, Guo M, Li J, Zhou X, Li F et al.** Pre-optimized phage therapy on secondary *Acinetobacter baumannii* infection in four critical COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2021; 10(1): 612-8. DOI: 10.1080/22221751.2021.1902754.