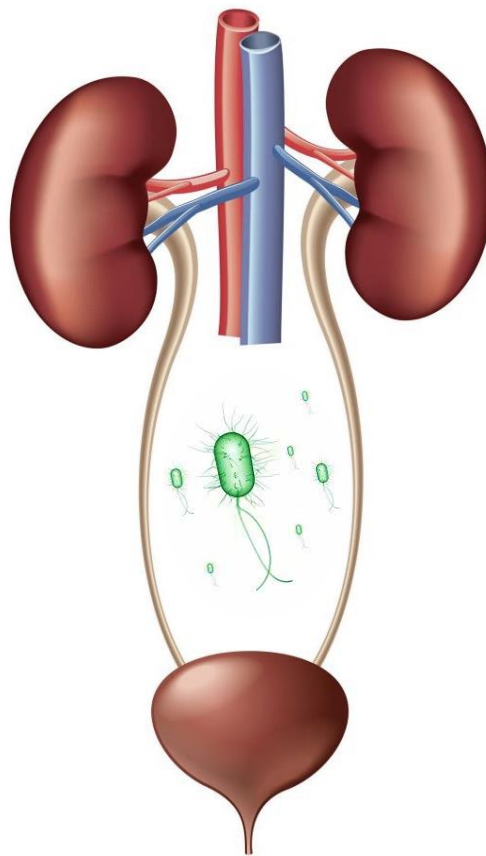


RESISTENCIAS EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. PRESENTE Y FUTURO DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.



Marta Ceballos Montaña

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

RESISTENCIAS EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. PRESENTE Y FUTURO DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Revisión bibliográfica



Alumna: Marta Ceballos Montaña

Tutora: Virginia Motilva Sánchez

Sevilla, junio 2022

ABREVIATURAS

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

ITU: Infección del tracto urinario

Mm: Microorganismos

E. coli: *Escherichia coli*

OMS: Organización Mundial de la Salud

BE: Bombas de excreción *efflux*

PROA: Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

PRAN: Plan Nacional frente a la Resistencia a Antibióticos

PG: peptidoglicano

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

TCS: Sistema de dos componentes

ABC: ATP-binding cassette

RND: Resistance-nodulation-cell division

MFS: Major facilitator superfamily

MATE: Multidrug and toxic compound extrusion

SMR: Small multidrug resistance

CMI: Concentración mínima inhibitoria

MBL: Metalo betalactamasas

RESUMEN

En la actualidad la resistencia a antimicrobianos está considerada como uno de los mayores problemas sanitarios a nivel mundial. Día tras día las bacterias están desarrollando nuevos mecanismos de resistencia que ponen en riesgo la manera de abordar las infecciones. El abuso y el mal uso de los antimicrobianos en la comunidad ha conducido a la aparición de nuevas formas resistentes que en un futuro cercano no seremos capaces de abordar.

En lo que respecta a las infecciones del tracto urinario (ITU), *E. coli* es una de las bacterias causantes por excelencia, además de una de las más resistentes. Precisamente, la creciente aparición de bacterias resistentes a antimicrobianos de elección hace que la antibioterapia esté en constante cambio. Esto se traduce en pérdidas de antimicrobianos antiguamente útiles, aumento de los costes sanitarios por mayor morbilidad e ineficacia de la medicina moderna al no poder abordar infecciones aparentemente banales.

El estudio tiene como principal objetivo recoger información actualizada del abordaje terapéutico en ITU, valorando el aumento de resistencias y la utilización desde los centros hospitalarios y de atención primaria. Para ello, se ha realizado una investigación a través de diferentes artículos de revistas y en páginas web oficiales, donde se ha podido obtener información sobre nuevas líneas de investigación para incidir en la resistencia a los antimicrobianos. Además, se hace un repaso de las medidas ya implantadas tanto a nivel nacional como a nivel europeo.

Tras el estudio se confirma que los planes de actuación realizados hasta la fecha han conseguido una mejora en el descenso en el consumo de antibióticos. En cambio, es necesario seguir informando a la población y concienciar de la importancia de hacer un uso responsable.

PALABRAS CLAVE

Infección, tracto urinario inferior, *Escherichia coli*, resistencia a antibióticos, tratamiento, alternativas, actualidad antibióticos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Qué son los agentes antimicrobianos	7
1.1.2. Clasificación según su mecanismo de acción	7
1.1.3. Resistencia a antimicrobianos.....	8
1.1.4. Mecanismos de resistencia	9
1.1.4.1. Multirresistencia mediada por bombas de excreción <i>efflux</i>	9
1.1.4.2. Disminución en la permeabilidad de la membrana	10
1.1.4.3. Producción de enzimas que hidrolizan/modifican el antimicrobiano	10
1.2. Infección de las vías urinarias.....	11
1.2.1. Sintomatología	12
1.3. Prevalencia en la comunidad	12
1.4. Tipos de infecciones urinarias	13
1.4.1. Uretritis	13
1.4.2. Cistitis	13
1.4.3. Pielonefritis	13
1.5. Colonización vías urinarias	13
1.6. Complementos preventivos	14
2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	16
3. METODOLOGÍA	17
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
4.1. Principales productores de ITU	18
4.2. Protocolo de tratamiento empírico en cistitis	18
4.2.1. Reinfeción	20
4.3. Sensibilidad frente al antimicrobiano	21
4.4. Investigaciones actuales sobre los mecanismos de las resistencias	22
4.5 Estrategias socio-sanitarias para reducir la resistencia a los antibióticos.....	24
4.6. Futuro de los antibióticos.....	28

5. CONCLUSIONES	30
6. BIBLIOGRAFÍA	31

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Qué son los agentes antimicrobianos

Los antimicrobianos son sustancias de origen natural o producidas mediante síntesis química que destruyen o inhiben el crecimiento de patógenos en el organismo, en concentraciones adecuadas para no producir un efecto adverso al huésped.

Existe gran variedad de antimicrobianos dependiendo del microorganismo sobre el que actuar, tales como bacterias, hongos, virus, parásitos.

Atendiendo a los antibacterianos, estos pueden clasificarse según su actuación en la diana; bactericidas y bacteriostáticos.

Se consideran bactericidas los antimicrobianos que actúan sobre el metabolismo del ADN, síntesis de la pared celular o membrana citoplasmática. En cambio, los antimicrobianos bacteriostáticos interfieren en la síntesis proteica de la bacteria, inhibiéndola (Calvo y Martínez, 2009).

1.1.2. Clasificación según su mecanismo de acción

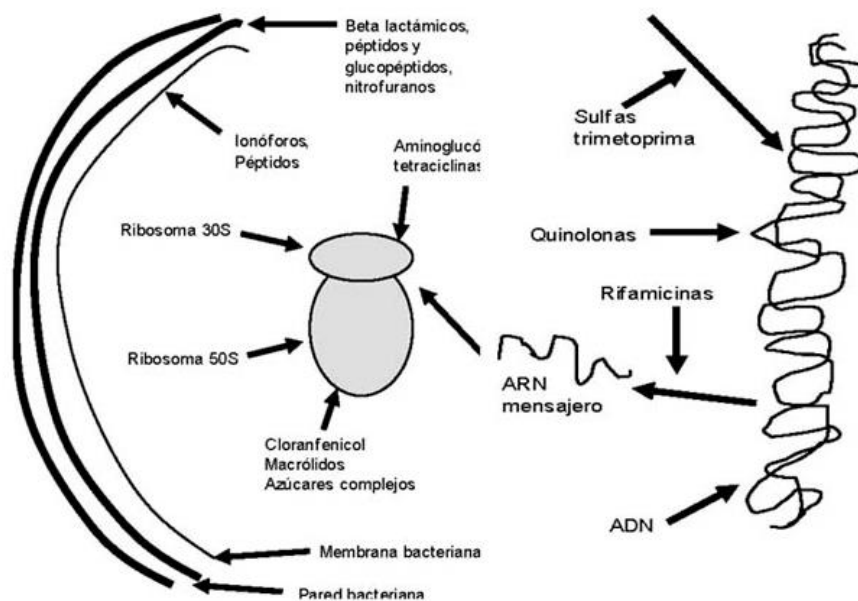


Figura 1: Estructuras bacterianas sobre las que actúan los antimicrobianos. Fuente: Errecalde, 2004.

En la figura 1 podemos observar los diferentes niveles sobre los que actúan los antimicrobianos en la célula bacteriana:

1. Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana, impidiendo la formación del peptidoglicano (PG). PG son cadenas de polisacáridos unidas a través de pequeñas cadenas peptídicas que se entrecruzan.
2. Alteración en la síntesis de proteínas dirigidos a nivel ribosomal: subunidad 30s y subunidad 50s.
3. Interferencia en el metabolismo de los ácidos nucleicos, inhibiendo la síntesis de alguno de sus componentes.
4. Antimetabolitos (compuestos exógenos que, por su parecido estructural con metabolitos de rutas sintéticas, se incorporan a estas dando lugar a análogos no funcionales del producto) que actúan inhibiendo la síntesis de ácido fólico
5. Agentes que actúan directamente sobre la membrana celular bacteriana. Antimicrobianos de tipo detergente que rompen la porción de fosfolípidos en bacterias Gram negativas (Cué y Morejón, 1998).

1.1.3. Resistencia a antimicrobianos

La resistencia a antibióticos se produce en el momento que la bacteria causante de la infección es capaz de combatir la acción de antibióticos contra esta (OMS, 2020). Esto se produce como consecuencia del uso inadecuado de los antibióticos. No son los animales o seres humanos los que generamos esa resistencia, son las propias bacterias causantes de la enfermedad las que, desarrollando nuevos mecanismos de adaptación, son capaces de evadir al antibiótico.

Se considera que un mm es multirresistente cuando es capaz de evadir la respuesta de al menos un antibiótico de más de dos o tres familias que anteriormente presentaba sensibilidad. En el momento que quedan únicamente dos familias de antimicrobianos activos frente al patógeno, se considera que el mm ha adquirido multirresistencia extendida (Martínez, 2016).

No solo se producen bacterias multirresistentes por hacer un mal uso de los antibióticos entre la población, sino que la gran mayoría de alimentación en animales y pesticidas utilizados para el campo llevan incorporados antibióticos contra bacterias específicas. Las posibles resistencias que se generen pueden ser transmitidas a los seres humanos. Las bacterias resistentes se pueden propagar de persona a persona (OMS, 2020).

Hoy en día es considerada una de las principales amenazas en la salud pública, causando en Europa aproximadamente unas 33.000 muertes al año y provocando un aumento del gasto sanitario de hasta 1.500 millones de euros al año (Ministerio de sanidad, 2017).

1.1.4. Mecanismos de resistencia

Existen dos tipos de resistencia que las bacterias pueden adquirir; la intrínseca y la adaptativa.

La resistencia natural (o intrínseca) en las bacterias es una propiedad que no ha sido desarrollada por la aparición de los antibióticos, sino que es anterior a su aparición. La resistencia a una familia de antibióticos en concreto suele estar constituida por bacterias de la misma especie.

La resistencia adquirida es la que más problema causa actualmente en la clínica, debido a que el mm muestra resistencia a antimicrobianos donde anteriormente era sensible. Las bacterias sensibles a antimicrobianos son susceptibles de adquirir material genético de las bacterias multirresistentes a través de transferencia horizontal por plásmidos o transposones. Esto genera una resistencia a antibióticos de diferentes especies sin necesariamente haber estado en contacto con ellos.

También pueden aparecer resistencias por mutaciones, en la cual se producen cambios en la secuencia de bases del cromosoma. (Becerra et al., 2009), (Fernández, 2003).

1.1.4.1. Multirresistencia mediada por bombas de excreción *efflux*

El bombeo de excreción *efflux* (BE) consiste en impedir que el antimicrobiano penetre en la bacteria y alcance de la diana terapéutica. En el cromosoma y plásmidos de la bacteria se encuentran los genes que codifican estas BE (Becerra et al., 2009).

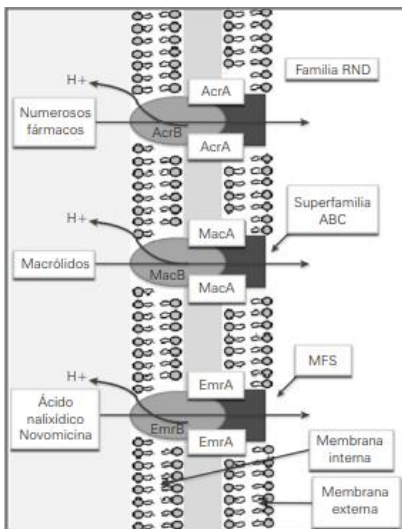


Figura 2. Diferentes bombas de excreción en Gram negativas. Fuente: Becerra et al., 2009.

Existen diferentes familias de BE: RND (*resistance-nodulation-cell division*), ABC (*ATP-binding cassette*) y MFS (*major facilitator superfamily*). Estas son encargadas de excretar productos de deshecho y captar nutrientes esenciales. Además, están involucradas en la comunicación entre células (Opazo et al., 2009). Un solo mm es capaz de expresar más de un tipo de BE. Un caso en

particular es *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, las cuales expresan varios tipos de BE de la familia RND (figura 2).

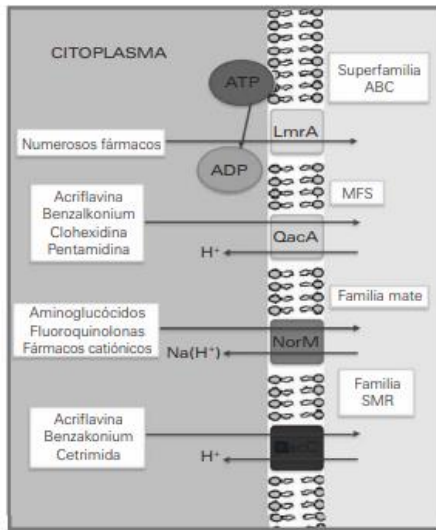


Figura 3. Bombas de excreción en bacterias Gram positivas. Fuente: Becerra et al., 2009.

En el caso de bacterias Gram positivas, tienen BE de las siguientes familias: ABC, MFS, MATE (*multidrug and toxic compound extrusion*) y SMR (*small multidrug resistance*) (figura 3).

El mecanismo de BE es el primero en el que se sospecha cuando se produce una resistencia antimicrobiana. Hay una alteración debido al incremento de la concentración mínima inhibitoria (CMI) con respecto al CMI de los antimicrobianos en la cepa inicial, pudiendo haber aumentado entre 2 y 8 veces. Se asocia este tipo de resistencia a enzimas inactivantes cuando el CMI crece más de 100 veces. (Becerra et al., 2009).

1.1.4.2. Disminución en la permeabilidad de la membrana

Las bacterias Gram negativas están compuestas por una membrana externa de lipopolisacáridos y una membrana interna de fosfolípidos. Debido a la membrana externa, solo son capaces de atravesarla compuestos lipófilos. Teniendo en cuenta que la mayoría de los antimicrobianos son hidrófilos, solo muy pocos consiguen atravesarla.

Las bacterias poseen además canales de naturaleza proteica denominado porinas, a través de los cuales los nutrientes pasan al interior de la bacteria. Este es otro método de entrada de ciertos antimicrobianos. Debido a mutaciones, inserciones o deleciones en los genes que expresan este canal, puede verse afectada la entrada de antimicrobianos (Martínez, 2016).

1.1.4.3. Producción de enzimas que hidrolizan/modifican el antimicrobiano

El caso más conocido de hidrólisis del antimicrobiano por producción de una enzima catalítica es la β -lactamasa, que hidroliza el anillo de betalactama por el enlace amida, impidiendo que el

antimicrobiano interrumpa la síntesis de la pared celular bacteriana. Son responsables de las resistencias a penicilina, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos y pueden ser de naturaleza plasmídica o cromosómica. En la actualidad se utiliza ácido clavulánico, inhibidor de β -lactamasas que es utilizado en preparaciones antibióticas para poder combatir resistencias. No todas las bacterias sensibles a betalactámicos lo son al ácido clavulánico. (Martínez, 2016).

Existen diferentes clases de β -lactamasas; la clase B depende de zinc para ejercer su función y son denominadas metalo- β -lactamasas (MBL) (Martínez-Martínez, 2016). Son resistentes a todos los betalactámicos excepto los monobactámicos. Además no son inhibidas por el ácido clavulánico (Morejón, 2013).

Las clases A, C y D llevan a cabo la hidrólisis por un residuo de serina que poseen en el centro activo. Las enzimas de clase C (AmpC) o cefalosporinasas presenta resistencia a todos los betalactámicos excepto a carbapenémicos. No es posible inhibirla a través del ácido clavulánico. En el caso de las clases A y D como penicilasas, cefalosporinasas son inhibidas por el ácido clavulánico, salvo casos excepcionales en subgrupos determinados (Morejón, 2013).

En el caso de aminoglucósidos, también existen otros tipos de mecanismos para evadir su respuesta antibiótica: la O-fosforilización, N-acetilación y O-nucleotidilación. En cada una de estas familias hay un número elevado de proteínas que están codificados por diferentes genes, tanto plasmídicos como cromosómicos. Los mm pueden poseer más de una enzima que modifique el antimicrobiano y diferentes enzimas pueden modificar un mismo antimicrobiano (Martínez-Martínez, 2016).

1.2. Infección de las vías urinarias

La ITU, independientemente del sexo y la edad, es la segunda patología más frecuente tanto en atención primaria como hospitalaria, después de las infecciones del tracto respiratorio. Afectan a más de 150 millones de personas al año en todo el mundo (Jiménez Cruz et al., 2002).

Se define como la invasión y colonización debido en general a bacterias, normalmente gram negativas, donde proliferan y pueden llegar a diferentes niveles de las vías urinarias.

La colonización puede ir desde la vejiga hasta el parénquima renal. Por ello se clasifican en infecciones urinarias no complicadas y complicadas. A excepción existe un caso de bacteriuria asintomática donde un agente patógeno está presente en la orina en cantidades superiores a las normales pero no se producen síntomas (Guidi et al., 2021), (Flores-Mireles et al., 2015).

Las infecciones no complicadas, como la cistitis, suelen afectar a personas que están exentas de patologías previas o asociadas, afectando las vías urinarias bajas. Existen factores de riesgo que

predisponen a padecer cistitis, como puede ser el sexo femenino, relaciones sexuales, padecer infección previa o diabetes (Flores-Mireles et al., 2015a).

Las infecciones complicadas afectan a las vías urinarias altas y se conoce como pielonefritis. Esta patología se produce como consecuencia de otros factores que comprometen al sistema urinario, como puede ser la enfermedad neurológica, insuficiencia renal, embarazo, mal tratamiento de cistitis o catéteres permanentes, siendo este último una de las causas más frecuentes, provocando a su vez infecciones en el torrente sanguíneo (Flores-Mireles et al., 2015).

1.2.1. Sintomatología

Las ITU se caracterizan por tener una sintomatología muy conocida y común, debido a que toda persona a lo largo de su vida adquiere la infección por lo menos una vez. Dependiendo de la zona donde se produzca la infección, los signos y síntomas pueden ser más específicos.

Los síntomas más conocidos pueden ser la necesidad inminente de orinar y un ardor asociado a esta. Orinar en pequeñas cantidades y la sensación de micción constante. En la mayoría de los casos la orina adquiere un aspecto turbio y, en ocasiones especiales donde la infección no es tratada con rapidez, puede aparecer sangre en la orina. Un dolor que puede hacer sospechar al paciente es el dolor en el centro de la pelvis, alrededor de la zona del hueso púbico (Mayo Clinic, 2020)

1.3. Prevalencia en la comunidad

Las infecciones no complicadas en el tracto urinario tales como la cistitis es una enfermedad de poca gravedad, pero con un gran impacto en la sociedad, sobre todo en mujeres de entre 18 y 39 años. Se estima que 4.000.000 de mujeres padecerán una cistitis anual; el 25% presentara recurrencia anual, el 10% en la menopausia y el 2.6% una segunda recurrencia. Cabe destacar la inexistencia de infección en hombres de entre 15 y 50 años (Alós, 2005).

El perfil del paciente que acude a urgencias ha cambiado bastante en los últimos 10 años. Existe mayor prevalencia en mujeres, siendo el hombre más prevalente en edades a partir de los 50 años padeciendo pielonefritis aguda, la edad ha aumentado y por ende las comorbilidades y los factores de riesgo. Debido a la subida de la esperanza de vida, existe mayor riesgo de sepsis y shock séptico en pacientes sometidos a tratamientos crónicos incluyendo terapias inmunosupresoras, catéteres permanentes, antibioterapia previa... que comprometen la salud del paciente. Las comorbilidades previas más frecuentes son la cardiopatía y la diabetes (Gálvez et al., 2016).

1.4. Tipos de infecciones urinarias

1.4.1. Uretritis

Infección que afecta a la uretra y es ocasionada en la mayoría de los casos por bacterias tales como *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* provocando la inflamación e irritación de esta. También puede ser causado por virus como el virus del herpes simple y citomegalovirus (SEMI, 2022).

1.4.2. Cistitis

Infección producida en la vejiga tras la colonización de bacterias por el tracto urinario. La bacteria más frecuente es *E. coli*. Normalmente el flujo de la orina evita la colonización de estas y por ende la llegada a la vejiga, pero múltiples factores pueden desencadenar la multiplicación. Uno de ellos es el tamaño de la uretra en mujeres, siendo de un tamaño considerablemente más pequeño que en hombres (4 cm frente a 16 cm en los hombres).

El principal factor de riesgo de cistitis son las relaciones sexuales, favoreciendo el ascenso de mm hacia la vejiga. También puede producirse en etapas donde la mujer ya no produce la cantidad de estrógenos suficiente de manera fisiológica, como es en la menopausia. Un descenso de estas hormonas provoca la menor variedad de flora bacteriana en esta zona y por tanto, menor defensa frente al ataque de mm (Oliva y García del Pozo, 2002)

1.4.3. Pielonefritis

Se considera la infección más importante del tracto urinario al comprometer órganos vitales, tales como el sistema colector y el parénquima renal.

Comienza con la dolencia en la micción y se empiezan a desarrollar síntomas como escalofríos, fiebre, incluso vómitos. El mm implicado es frecuentemente el mismo que en la cistitis, es decir, *E. coli* (Lozano, 2001).

1.5. Colonización vías urinarias

Los uropatógenos, a través de estructuras propias tales como adhesinas, pueden adherirse a la pared vaginal a través de receptores, provocando la salida de nutrientes desde la célula huésped y favoreciendo la colonización de estos.

Una vez que la multiplicación es mayor a la barrera protectora inmunológica, los mm pueden ascender hacia el parénquima renal y el sistema colector. Llegado este momento si la invasión no es tratada a tiempo, es probable que los mm puedan atravesar la barrera epitelial tubular y colonicen el torrente sanguíneo, dando lugar a una bacteriemia.

E. coli Es capaz de formar estructuras similares a biopelículas, evitando el ataque de neutrófilos, antibióticos o cualquier tipo de defensa del organismo que le pueda causar estrés. Las estructuras implicadas en la formación son las fibras adhesivas de la superficie denominadas curli, el antígeno 43 y los pili tipo 1. Para la colonización y persistencia es muy importante la expresión de pili tipo 1 en la vejiga.

De manera similar, *Klebsiella pneumoniae* también utiliza el tipo de pili tipo 1 como *E. coli* para poder formar biopelículas, con la diferencia que tienen diferentes especificidades de unión. La adhesina de *Klebsiella* tiene menor adherencia en la vejiga que las de *E. coli*. Aun así, sigue siendo un fuerte factor de virulencia ya que codifica diferentes tipos de pili, favoreciendo la resistencia.

En el caso de *Proteus mirabilis*, este aumenta el pH de la orina y provoca una serie de precipitados de amonio y fosfato de magnesio y cristales de calcio, debido a que el mm produce una enzima denominada ureasa que hidroliza la urea y se forma CO₂ y amoniaco. Estos precipitados se suelen introducir en los polisacáridos y acaban formando sobre el catéter (en el caso en el que lo haya) y en la vejiga biopelículas (Flores-Mireles et al., 2015)

1.6. Complementos preventivos

A lo largo de estos años, diferentes laboratorios han desarrollado complementos alimenticios, que no medicamentos, los cuales a partir de un grupo de polisacáridos pertenecientes al arándano rojo americano han conseguido evitar la adhesión de bacterias a la vejiga.

Los polisacáridos que se obtienen del extracto de arándano rojo americano son denominadas proantocianidinas, las cuales tienen actividad antiadherente. Estas están compuestas por fructosa, que inhibe la adherencia de *E. coli* fimbriada tipo 1 y por manosa resistente que inhibe la adherencia fimbriada tipo P (Risco et al., 2010).

Las proantocianidinas son el ingrediente principal en cada uno de los complementos indicados para esta patología al producir deformación bacteriana, inhibir la expresión de las fimbrias y cambiar el potencial eléctrico de la superficie de la bacteria. Dependiendo del laboratorio, incluyen otros componentes coadyuvantes como puede ser la vitamina C, que acidifica el medio o D-manosa, que administrándola de manera exógena, hace que la bacteria se adhiera a esta y no a la que se encuentra en el epitelio de la vejiga (Risco et al., 2010).

Otros muchos laboratorios optan por introducir probióticos como Bifidobacterias y Lactobacillus ya que ayudan al equilibrio de la flora intestinal y vaginal, además de prebióticos como fructooligosacáridos (Heel probiotics, 2022).

Estos complementos alimenticios pueden ser tomados al mismo tiempo que antibióticos o antifúngicos al no interferir en el mecanismo de estos.

Importante resaltar que en ningún caso su indicación es sustituta de un tratamiento antibiótico, sino de manera preventiva y complementaria, donde se ha demostrado que han disminuido hasta en un 75% las recidivas (Preevid, 2016).

A diferencia de los complementos alimenticios, en 2017 fue comercializado un medicamento tradicional a base de plantas, en concreto hojas de gayuba denominado Rotercysti.

La hoja de gayuba contiene una sustancia llamada arbutina que una vez entra en el organismo se transforma en hidroquinona y es eliminado por orina. La hidroquinona tiene propiedades antibacterianas. Es probable que la orina del paciente se coloree a un tono verdoso por la oxidación de la hidroquinona al contacto con el aire (Diez, 2014).

Rotercysti trata la sintomatología leve de las ITU de las vías bajas como puede ser la sensación de ardor al orinar, deseo constante de micción, etc. y no debe usarse más de cinco días consecutivos (CIMA, 2021).

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

Las enfermedades infecciosas, a pesar del rápido desarrollo y evolución de la ciencia, siguen siendo un problema principal en la sanidad a nivel mundial. La aparición de nuevos antimicrobianos a lo largo de los años ha facilitado la curación de cientos de enfermedades pasando a ser consideradas como infecciones ambulatorias. Aunque a su vez están apareciendo de forma exponencial, resistencias a aquellos antimicrobianos de elección, originando una ausencia de tratamientos eficaces.

La revisión bibliográfica se centra en las ITU de las vías bajas y como han pasado de ser una enfermedad de atención ambulatoria, a ser una enfermedad complicada con multirresistencias frecuentes, en muchos casos por el abuso/ mal uso de estos fármacos.

El objetivo es mostrar los datos recientes sobre las complicaciones de las ITU de las vías bajas, las resistencias asociadas y los pasos a seguir para la correcta prescripción y administración de los fármacos, todo ello con el fin de colaborar para detener la expansión de las resistencias y la pérdida de eficacia de los antibióticos.

3. METODOLOGÍA

Con el fin de conocer el mecanismo y abordaje terapéutico de las ITU de las vías bajas y la actualidad sobre la problemática de la resistencia a antibióticos, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica haciendo uso de diferentes bases de datos incluyendo Pubmed, ScienceDirect, Scielo así como webs de la OMS, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Junta de Andalucía (JJAA).

Se han utilizado para la búsqueda palabras clave como: *urinary tract infection, treatment, antibiotics, resistance, alternatives y current antibiotics*, filtrando en los últimos 15 años. En la búsqueda de la actualidad sobre la resistencia se ha acotado a un margen de 5 años, periodo suficiente para conocer con razonable precisión la evolución de esta.

Para el apoyo bibliográfico hemos utilizado la base de datos Mendeley (con las directrices proporcionadas desde la US, y disponibles en <https://guiasbus.us.es/mendeley>) que nos ha permitido almacenar y organizar todos los trabajos utilizados, y también la organización del texto final con la inclusión de citas y elaboración de la lista de referencias.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Principales productores de ITU

En condiciones normales los uropatógenos tienen complicaciones a la hora de colonizar el tracto urinario, debido a que el pH de la orina es de 5,5 mientras que sus condiciones óptimas para proliferar se encuentran en torno a 6-8, además de osmolaridad baja y presencia de ciertos ácidos orgánicos (Oliva y García del Pozo, 2002).

La invasión se produce en el momento que la flora vaginal se ve afectada, en concreto una disminución del bacilo de Döderlein, siendo este una verdadera arma contra patógenos. Debemos resaltar el pequeño tamaño de la uretra en mujeres que favorece el paso de uropatógenos con mayor facilidad que en hombres (Oliva y García del Pozo, 2002).

E. coli es la responsable del 85% de las infecciones. La mayoría de las infecciones son producidas por serotipos comunes de la misma que provienen de la propia flora bacteriana del paciente. Es por ello por lo que en la mayoría de los casos no es necesario la realización de antibiogramas en atención primaria (Oliva y García del Pozo, 2002). En orden de prevalencia les sigue *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae*.

4.2. Protocolo de tratamiento empírico en cistitis

En el 80% de los casos los mm causantes son *E.coli* y otras enterobacterias.

Tabla 1. Protocolo de tratamiento en cistitis no complicada y complicada. Fuente: Guía de antibioterapia, 2021/2022

	CISTITIS NO COMPLICADA	CISTITIS COMPLICADA
Observaciones	No urocultivos excepto en recidivas	Urocultivo y adecuar según el antibiograma
FOSFOMICINA TROMETANOL (DE ELECCIÓN)	3g monodosis vía oral. Si persisten los síntomas repetir en 48 h.	3g monodosis. Repetir a las 48-72 horas. De elección en embarazo
NITROFURANTOINA	5 días. 50mg/6-8 h o 100mg/12 h.	
AMOXICILINA-CLAVULANICO	5 días. 500mg/8 h	500mg/8 h. Alternativa en el embarazo
CEFUROXIMA	5 días. 500mg/12 h	7 días. 500mg/12 h
TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL FORTE	5 días. 160mg/800mg/12 h	

Cistitis no complicada en mujer joven

No es necesario realizar urocultivos, a no ser que haya recidivas. (Guía de antibioterapia, 2021/2022).

El tratamiento de elección es **Fosfomicina trometanol**. Esta indicado una dosis única de 3g que tiene acción bactericida y no se metaboliza, siendo excretado por orina. Los niveles de antibióticos se mantienen en orina durante 3 días posteriores, por ello es importante esperar 48 horas a la remisión de los síntomas, si no repetir la dosis (Essencial, 2018).

Las ventajas que presenta este antibiótico es la baja probabilidad de resistencias (excepto *S. saprophyticus*), tasa de abandono y efectos secundarios, lo que lo hace idóneo para tratar esta patología en la fase inicial de los síntomas (Essencial, 2018).

La Fosfomicina fue descubierta en España en el año 1969 por un equipo de investigación en la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos (CEPA) ya desaparecida y su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana. Tiene un espectro de acción amplio que abarca tanto Gram positivas como Gram negativas, además de bacterias resistentes como por ejemplo *Staphylococcus aureus* (Veganzones 2019).

Es considerado un antibiótico seguro y bien considerado en el tratamiento de infecciones no complicadas de las vías urinarias bajas, en cambio, se han notificado casos de insuficiencia cardíaca al administrarse por vía intravenosa en forma de sal sódica, al generar una sobrecarga de sodio (Candel y Cantón, 2019).

En la actualidad se están realizando numerosos ensayos clínicos para verificar su efectividad ante otros antimicrobianos ya utilizados por vía parenteral, además de su uso combinado.

Alternativas a la Fosfomicina:

Nitrofurantoina: Antimicrobiano perteneciente al grupo de los nitrofuranos. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de varios sistemas enzimáticos de Gram-positivas y Gram-negativas. La aparición de resistencias es bastante complicada debido a sus diversos mecanismos de acción. Está indicada en el tratamiento de la cistitis aguda, siendo resistente a *E. coli* y a la mayoría de las cepas que producen betalactamasas (BLEE) (AEP, 2020). La pauta recomendada es de 5 días:

- 50 mg/ 6-8 horas
- 100 mg/ 12 horas

(Guía de antibioterapia, 2021/2022).

Una alerta de la agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS) indica que la Nitrofurantoina debe tener uso exclusivo en cistitis aguda y no usarse como preventivo ni por un tiempo mayor a los 7 días. imprescindible hay que destacar los efectos secundarios que derivan de la toma de este antimicrobiano por tiempo prolongado (meses): riesgos pulmonares, hepáticos o alérgicos, entre otros (AEMPS, 2016).

Amoxicilina-clavulánico: Antibiótico ampliamente utilizado. El ácido clavulánico es un inhibidor de betalactamasas, que permite abarcar mayor número de cepas resistentes a amoxicilina al producir betalactamasas. La pauta recomendada durante 5 días es de 500 mg/8 horas (Guía de antibioterapia, 2021/2022).

Cefuroxima: antibiótico perteneciente al grupo de medicamentos denominados cefalosporinas. La dosis recomendada es: 500 mg cada 12 horas (Guía de antibioterapia, 2021/2022).

Trimetoprima (160mg)-Sulfametoxazol (800mg) forte: La asociación de ambos medicamentos provoca la inhibición de dos etapas seguidas de la síntesis de purinas. La asociación produce una acción potenciada de la actividad. La dosis indicada es 1 comprimido cada 12 horas (CIMA, 2021).

Cistitis complicada (embarazo, diabetes, varón, inmunosupresión...)

El tratamiento de elección sigue siendo **fosfomicina trometanol** 3g en una única dosis, pero debe repetirse la pauta entre 48-72 horas después.

La **amoxicilina-clavulánico** también está indicado en cistitis con estas patologías, siguiendo la pauta de 5 días, 500mg/8 horas. Tanto la fosfomicina como la amoxicilina son aptas para administrar en el embarazo, ya que no han demostrado efectos teratógenos en los estudios previos.

Por último, también es efectiva la administración de **cefuroxima** durante 7 días, 500mg/12 horas (Guía de antibioterapia, 2021/2022).

4.2.1. Reinfeción

Esta se suele producir dos semanas posteriores a la finalización del tratamiento con antibióticos. La mayoría de las re infecciones son producidas por un mm distinto o un serotipo diferente.

Es tratada como una cistitis no complicada si el número de recaídas es menor a 3 veces al año. En cambio, si se produce más de 3 veces al año debe realizarse un antibiograma previo al tratamiento. Toda mujer que este en tratamiento con espermicidas o diafragmas debe cambiar de método anticonceptivo (Chospab, 2018).

Reinfección relacionada con el coito

Está indicada una dosis profiláctica justo después del coito de cefalexina (250mg), nitrofurantoina (50-100mg), TMP-SMX (40/200mg) o amoxicilina-clavulánico (500/125mg) (Chospab, 2018).

Reinfección no relacionada con el coito

Se recomienda una dosis profiláctica diaria o tres veces en semana durante 6 meses de cefalexina (250mg), nitrofurantoina (50-100mg), amoxicilina-clavulánico (500/125mg) o TMP/SMX (40/200mg) (Chospab, 2018).

4.3. Sensibilidad frente al antimicrobiano

A través de los servicios de urología y enfermedades infecciosas de Madrid y Barcelona, se realizó un estudio multicéntrico ARESC en 2009 (Palou et al., 2011) en los que implicaba nueve hospitales españoles, donde se seleccionó a mujeres en un rango de edad de entre 18 y 65 años que padecían cistitis, con la finalidad de identificar la causa etiológica y la sensibilidad de diferentes antimicrobianos.

Se llegó a la siguiente conclusión tras las pertinentes pruebas realizadas:

El patrón de resistencia de *E.coli* frente a **fosfomicina trometanol** se encuentra por debajo del 3%, pese a ser el tratamiento de primera elección en cistitis no complicada. Esto se debe a que prácticamente no es utilizado para otra indicación, la posología de una o dos tomas facilita el cumplimiento del tratamiento y que es capaz de impedir la adhesión bacteriana al epitelio a concentraciones subterapéuticas.

Hoy en día está en aumento las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), pero solo un 1.9% de estas es resistente a fosfomicina. Aunque no es común el uso de este antimicrobiano en este tipo de bacterias, un estudio demuestra que el 93% de los pacientes que recibieron fosfomicina como tratamiento a este tipo de bacteria se curaron satisfactoriamente.

En el caso del **nitrofurantoina**, *E. coli* presenta una sensibilidad de en torno al 95%, lo cual lo hace idóneo para ser utilizado como terapia antibiótica. El inconveniente con respecto a la fosfomicina es la pauta y posología que debe seguir, incrementando el riesgo de incumplimiento.

Aun así, es un tratamiento eficaz que puede ser utilizado con prioridad a otros que pueden ser reservados para infecciones con mayor complejidad, como son las fluoroquinolonas.

El tratamiento con **amoxicilina-clavulánico** presenta un elevado porcentaje de resistencia (65%), a pesar de seguir utilizándose como terapia de segunda elección. La baja sensibilidad de *E. coli* puede deberse al amplio uso de este antibiótico en la comunidad, utilizándose para otro tipo de patologías.

El artículo (Palou et al., 2011) hace referencia a un estudio reciente que demostró que una pauta de 3 días con ciprofloxacino 250mg/día resultó ser más efectivo que la misma pauta de 3 días con amoxicilina-clavulánico (500/125mg 2 veces al día). Es por ello por lo que la terapia con amoxicilina se extiende a los 5 días, existiendo riesgo de incumplimiento del tratamiento.

El artículo destaca la alta tasa de pacientes que acuden poco tiempo después de esta terapia por candidiasis vaginal. Esto se debe al poder anaerobicida y el amplio espectro de este.

El tratamiento con **cefuroxima**, una cefalosporina de segunda generación presenta un patrón de sensibilidad con respecto a *E.coli* muy parecido a amoxicilina-clavulánico. Tomar como elección una cefalosporina de 2º o 3º generación aumenta el riesgo de aparición de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, por lo que es recomendable tomar esta alternativa en infecciones graves del tracto urinario.

4.4. Investigaciones actuales sobre los mecanismos de las resistencias

A pesar de los grandes desarrollos que se han conseguido a lo largo de los años en el sector sanitario, la resistencia a antibióticos ha desatado un problema de salud pública mundial que nos hará retroceder. Aunque son muchos los antibióticos comercializados, pocos quedan sin sufrir resistencias y la reserva de estos es escasa. La industria farmacéutica era capaz de producir nuevos antibióticos para cada nueva resistencia, pero en la actualidad no se está comercializando una nueva clase de antibióticos, si no que se realizan modificaciones estructurales a los ya conocidos al no haber nuevas moléculas. Es vital conocer el procedimiento que sigue la bacteria al entrar en contacto con el antibiótico para así poder conocer qué factores desatan el mecanismo de resistencia (Oromí, 2000).

Recientemente se ha llevado a cabo un estudio (Jiménez, 2022) en el que se investigan las causas de cómo la principal vía de entrada del antibiótico en la bacteria *E.coli*, concretamente las porinas OmpC y OmpF, sufren cambios y por ende se disminuye la susceptibilidad y aparezcan resistencias.

Las porinas son proteínas que se encuentran en la membrana externa de la célula en forma de barril. Antiguamente se creía que estas se encontraban permanentemente abiertas al paso de sustancias hidrófobas, pero tras muchos años de investigación se ha podido demostrar que son

capaces de permanecer cerradas o propiciar la expulsión de sustancias debido a mutaciones, el potencial de membrana o el pH.

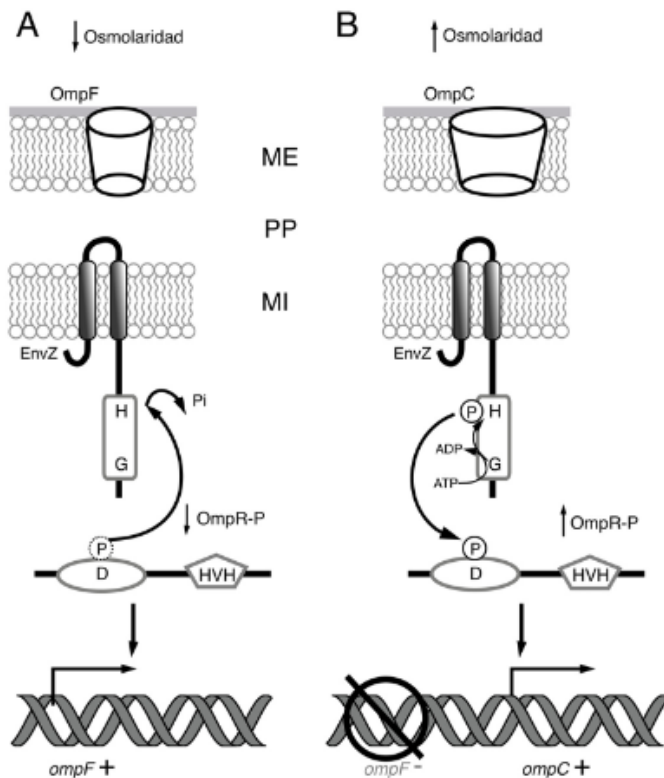


Figura 4. Sistema de dos componentes EnvZ/OmpR. Fuente: Barba-Ostria, 2014.

Existen sistemas de dos componentes (TCS) que son los encargados de regular la expresión de estas porinas y se relacionan con la resistencia antibiótica. El principal TCS que regula la expresión de OmpC y OmpF es EnvZ/OmpR (figura 4). OmpR se fosforila por la activación de EnvZ en el momento que hay cambios en el medio como puede ser una osmolaridad elevada o pH bajo. Esto desencadena unos cambios en las porinas para adaptarse al medio.

Uno de los principales motivos de los cambios de funcionalidad de las porinas es por el voltaje o por mutaciones en residuos del poro. Es por ello por lo que antibióticos con carga pueden interactuar con residuos del poro provocando mutaciones de este y seguidamente resistencias.

Son muchos los estudios llevados a cabo a lo largo de los años intentando dilucidar los mecanismos actuales de resistencias de las bacterias, pero se sigue sin conocer a la perfección la red que regula los mecanismos (Jimenez,2022).

Otra alternativa que lleva años en estudio es la utilización de fagos como alternativa a la terapia antibiótica. Paula Barco Güete, farmacéutica adjunta, ha realizado una revisión bibliográfica en

el año 2021 exponiendo los diferentes mecanismos que seguiría esta estrategia para combatir a las bacterias sustituyendo el uso de antimicrobianos (Barco, 2021).

La investigación se remonta a principios del siglo XX, pero se observó que su utilización en terapia no era asequible al ser poco estable y rápidamente eliminado. Poco después la revolución de los antibióticos dejó a un lado la investigación hasta la actualidad, que ha vuelto a surgir el interés sobre esta posible alternativa.

Las proteínas encargadas de lisar la bacteria son endolisina y lisina, aunque también forman parte de este mecanismo de lisis las enzimas líticas, que actúan desde el interior de la bacteria lisando la pared bacteriana. La bacteria tiene un sistema de defensa innato donde se producen toxinas que inactivarían la actividad del fago. En cambio, este puede optar por dos estrategias: captar la toxina liberada por la bacteria y añadirla a su genoma, o producir una molécula que neutralice el efecto de esta.

Existen ensayos clínicos que demuestran que la terapia con fagos contra bacterias que son muy resistentes a ciertos antibióticos es efectiva y además, existe la posibilidad de poder realizar una terapia combinada de fagos y antibióticos, produciendo una sinergia en efectividad.

4.5 Estrategias socio-sanitarias para reducir la resistencia a los antibióticos

La publicación reciente de (Vanegas y Jiménez, 2020) sugiere datos importantes acerca de la realidad del problema que resumo a continuación.

La OMS lleva varios años hablando sobre la era postantibiótica, pero ¿qué quiere decir?. A pesar de los más de 200 antibióticos que actualmente se utilizan para prevenir y curar ciertas infecciones, en un futuro no muy lejano, ninguno será de ayudar para abordar las futuras enfermedades, independientemente de su gravedad, retrocediendo en el tiempo en el que no existían antibióticos.

No son las bacterias las culpables de la resistencia y el desabastecimiento de antimicrobianos, estas se limitan a adaptarse al medio donde se encuentren. Es un problema mundial en el que están inmersos diferentes sistemas tales como el sanitario, político y económico. Es el uso indiscriminado de antibióticos en el ámbito hospitalario, junto con la prescripción sin control de este y la venta libre en muchas farmacias, lo que ha dado vía libre a la adaptación y desarrollo sin control de resistencias.

Dada la situación se llevó a cabo la implantación de estrategias enfocadas en 3 áreas concretas (Rodríguez-Baño et al., 2012):

- 1º Impulsar la comercialización de nuevas moléculas con capacidad antibacteriana y poder reducir el índice de resistencias.
- 2º Se centra en el control de la infección en el ámbito hospitalario, seleccionando consecuentemente el antimicrobiano de elección y su correspondiente posología. Es necesario un personal actualizado con formación específica.
- 3º Estaría enfocada al clínico prescriptor. Es complicada la coordinación entre pruebas microbiológicas y el inicio de una pauta antibiótica, es por ello por lo que se suelen prescribir antimicrobianos antes de obtener resultados.

Cabe destacar la utilización de antibióticos en otros ámbitos que no es el hospitalario, como puede ser en veterinaria, agricultura y ganadería. El uso de estos para prevenir infecciones en el ganado o para asegurar un crecimiento óptimo de los animales, ha llevado a que estemos en contacto con trazas de antibióticos desde que empezamos a consumir alimentos en la niñez (Vanegas y Jiménez, 2020).

Tal y como expone Elcacho (2019) en la publicación, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) hizo un llamamiento en la semana de concienciación sobre los antibióticos a ganaderos y agricultores sobre el uso excesivo de antibióticos de manera profiláctica y químicos que al usarse de manera indiscriminada originan resistencias masivas difíciles de controlar. A veces basta con una buena práctica higiénica en las actividades cotidianas y uso excepcional de antimicrobianos.

La Unión Europea (UE) lleva más de una década participando en planes dirigidos al control y prevención de la propagación bacterias resistentes siendo estos claves para obtener información detallada y organizada. En 2014 se aprobó en España el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN, 2019) en el que participaron el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) y la Conferencia Intersectorial de Agricultura por un periodo de cuatro años. Fue en 2017 cuando amplió su marco de acción para así poder prevenir la propagación y promover la investigación de antimicrobianos, tanto dentro de la UE como fuera. Estableció los siguientes objetivos:

- Promover las buenas acciones sobre el manejo de antibióticos y su resistencia en Europa
- Alentar a la investigación y desarrollo en el ámbito nacional
- Coordinar el trabajo entre países para así poder obtener una información más clara, detallada y unificada.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha trabajado en coordinación con este organismo invirtiendo más de 2.5 millones de euros de su presupuesto, además de las inversiones por parte de las comunidades autónomas.

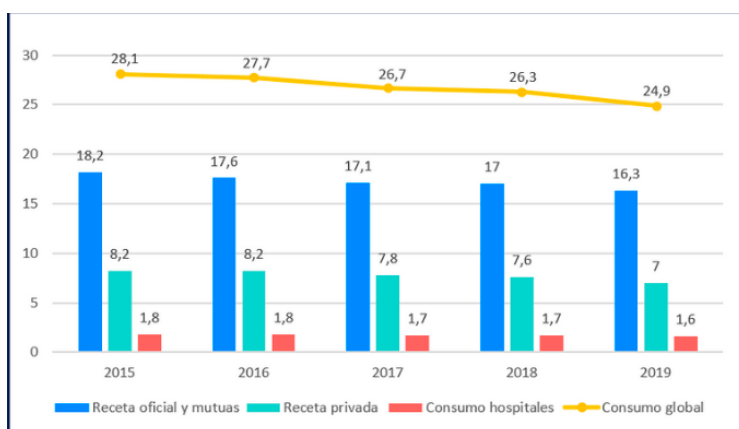


Figura 5. Consumo de antibióticos en salud humana 2015-2019. Fuente: AEMPS, 2020.

Tras los planes establecidos, España redujo el consumo de antibióticos a nivel global un 5,4% (figura 5), lo que se traduce en 2 millones de envases menos. Además, en veterinaria se consiguió reducir la venta de antibióticos en un 13,6% (AEMPS 2020).

Seguidamente, El PRAN que fue aprobado de 2019-2021 amplió los recursos y mejoró acciones:

- Tuvo como objetivo la creación de un sistema global donde se añadiesen datos actualizados desde todas las comunidades autónomas siguiendo un patrón determinado y que los datos pudiesen ser homogéneos y registrados de manera estratificada. De esta manera, la información recopilada estaría actualizada y se podría implantar medidas de control más eficaces.
- Otro de los propósitos del PRAN era obtener datos reales del consumo de antibióticos en España, ya que años atrás únicamente se tenía acceso al consumo de estos prescritos por el Sistema Nacional de Salud (SAS), dejando atrás las prescripciones privadas o mutualidades que no estaban registradas en ninguna plataforma digital. De manera trimestral se llevó a cabo un control de las dispensaciones en las oficinas de farmacia, obteniendo un dato real del consumo en cada comunidad autónoma. Gracias a esta medida fue posible tener a nuestro alcance un mapa actualizado del consumo de diferentes antimicrobianos de cada comunidad autónoma.
- Son muchos los hospitales que llevan a cabo el Programa de Optimización de Uso de los Antibióticos, en concreto un 70% realiza acciones relacionadas con el programa y un 40% están incorporadas en las actividades PROA. Se pretendía aumentar el número de

hospitales que participan en estas actividades a través de una figura asesora en cada comunidad autónoma que guíe, asesore y valide las diferentes actividades llevadas a cabo en cada centro hospitalario.

- Es importante que existan guías de terapia antimicrobiana actualizada para que profesionales sanitarios puedan seleccionar a partir de pruebas microbiológicas previas la medicación adecuada y no favorecer la variabilidad de tratamiento en la práctica clínica.

Crearon plataformas y guías que estuviesen al alcance del profesional sanitario tanto en ámbito hospitalario como en atención primaria, promoviendo la unificación del criterio de selección del antimicrobiano.

- A pesar de la cantidad de antibióticos que están en el mercado, son pocos los considerados de “importancia clínica”. Estos antimicrobianos son de los pocos que puede hacer frente a infecciones bacterianas de gravedad. Es por ello por lo que debe hacerse un uso prudente de los mismos tanto en medicina humana como en veterinaria. Se creó un registro de uso tanto a nivel regional como nacional.

Una vez establecidas las medidas por parte de la unión europea, era necesario que tanto a nivel hospitalario, atención primaria y oficinas de farmacia se empezasen a poner en marcha los cambios establecidos.

A consecuencia de la pandemia por SARS-CoV-2, se produjo un aumento del consumo de antimicrobianos por parte de la población ante el desconocimiento de que una infección vírica no es prevenible ni tratable mediante su uso. Si bien es cierto que es administrado en ciertas infecciones secundarias al COVID (AEMPS, 2020).

Gracias a las nuevas tecnologías digitales, como la implantación de la web www.resistenciaantibioticos.es promovida desde diversas instituciones gubernamentales de España, o a diferentes redes sociales y campañas, se ha conseguido que, junto con las medidas adoptadas se consiga una reducción del uso de antibióticos de un 32.4% en uso humano entre 2014-2020, además de la reducción de prescripciones en veterinaria de un 32.4%. Aunque España es el sexto país que más ha reducido el consumo de antibióticos entre los 25 países, sigue siendo uno de los países de la UE que más consume antibióticos.

El 18 de noviembre de 2021, Día Europeo Para el Uso Prudente de los Antibióticos, la directora de la AEMPS proporcionó varios datos de lo que serán las nuevas medidas adoptadas por el PRAN 2022-2024, entre las que destacó:

- Implantación de un nuevo Sistema Nacional de Vigilancia

- Ampliación de los Programas de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA)
- Mejoras en programas dirigidos a sanidad animal (REDUCE)
- Difusión mediante la televisión para alcanzar mayor difusión entre la población, a través de la campaña denominada “Antibióticos: tómatelos en serio”.
- Puesta en marcha de aplicaciones en dispositivos electrónicos dirigida a profesionales sanitarios

Además, para facilitar a los profesionales sanitarios el correcto diagnóstico y prescripción de antibióticos, se han propuesto una serie de medidas y mejoras:

- Implementar pruebas de diagnóstico rápido en consultas de atención primaria para una correcta prescripción de la medicación. Esto evitaría prescripciones de antimicrobianos en patologías no bacterianas y la prescripción de antimicrobianos anticipada a un diagnóstico clínico.
- Adecuar la posología antibiótica según el grado de infección. El número de comprimidos sobrantes en el domicilio propicia la automedicación en el futuro con patología similar.
- Regulación de la dispensación de antibióticos sin receta médica por parte de las oficinas de farmacia, evitando así la medicación sin control médico.
- Establecer un protocolo de prescripción por parte de los médicos en centros hospitalarios como en atención primaria. Para ello se establecen las guías de antibioterapia para favorecer el correcto diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas.

4.6. Futuro de los antibióticos

Tal y como se prevé la trayectoria de la resistencia antibiótica, el siglo XXI dará lugar a una era postantibiótica donde la mayoría de los antibióticos comercializados en la actualidad no será de ayuda para paliar enfermedades tanto comunitarias como hospitalarias.

Esto se traduce en un aumento del coste sanitario por la prolongación de la hospitalización y por la adquisición de medicamentos debido a que el abanico de antibióticos será más reducido y la alta demanda incrementará el coste. Debemos destacar la amenaza que supondría realizar intervenciones quirúrgicas, tratamientos quimioterápicos o inmunosupresores al no disponer de medicación para prevenir o tratar posibles infecciones ocasionadas (Vanegas y Jiménez, 2020).

Resulta complicado cuantificar las dimensiones que ha alcanzado en la actualidad, sobre todo por la diferencia que existe en la recopilación de datos, la heterogeneidad de las resistencias y la coordinación que llevan los diferentes países (Oteo, 2019).

Steve Baker, catedrático de salud global en la Universidad de Cambridge comenta en una entrevista realizada por Daniela González en la Gaceta Medica que no se está aprovechando la nueva tecnología de vacunas y sistemas de inmunización actual. Se podrían prevenir cientos de enfermedades si evitásemos la infección a través de vacunas efectivas, sobre todo para infecciones provocadas por bacterias más resistentes (González, 2018).

5. CONCLUSIONES

- Partiendo de la necesidad de realizar urocultivos previos al tratamiento, para poder administrar el antimicrobiano indicado, actualmente, en las infecciones de las vías urinarias bajas no complicadas, el tratamiento de elección es la Fosfomicina vía oral con pauta de 1-2 días debido a sus bajos índices de reincidencia, alta efectividad y mayor porcentaje de cumplimiento del tratamiento. Existen otras terapias de elección como Nitrofurantoina o Amoxicilina/Clavulánico, aunque el porcentaje de aparición de resistencia es mayor, además de los efectos secundarios debido a la toma de antimicrobianos por un tiempo mayor.
- Las recidivas en esta patología se deben al uso de antimicrobianos con pauta posológica de varios días, lo que se traduce en abandono del tratamiento en las últimas tomas, al notar mejoría por parte del paciente, propiciando la aparición de resistencias.
- La resistencia a antibióticos a nivel global está desatando una pandemia silenciosa de la que cada año se calcula se podrían cobrar 4.000 muertes. Tanto a nivel nacional, europeo y mundial, se están tomando medidas desde hace varios años a través de programas que engloban a sectores sanitarios, políticos y comunitarios: búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento, mejoras en la prescripción y homogenización en las guías de antibioterapia según el mapa de resistencias.
- Gracias a las nuevas tecnologías, se están implantando páginas webs, campañas televisivas y aplicaciones móviles promoviendo que la población progresivamente sea más consciente del riesgo que conlleva la toma de antibióticos y conozca la gravedad actual del asunto.

Hemos de aprovechar la oportunidad que nos ofrecen los avances en la ciencia y profundizar cada vez más en nuevas líneas de investigación. La ciencia precisamente nos orienta y brinda la oportunidad de hacer un uso responsable y poder seguir avanzando en la cura de cientos de enfermedades; lo contrario sería un gran retroceso.

6. BIBLIOGRAFÍA

AEMPS. España reduce un 5,4% el consumo de antibióticos en salud humana y un 13,6% las ventas de antibióticos veterinarios en 2019. [Consultado en junio de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/laaemps/2020-laaemps/espana-reduce-un-54-el-consumo-de-antibioticos-en-salud-humana-y-un-136-las-ventas-de-antibioticos-veterinarios-en-2019/>

AEMPS. Nitrofurantoina, nuevas restricciones de uso, 2016. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2016/ni-muh_fv_16-nitrofurantoina/

AEMPS. Productos cuya acción principal prevista está basada en las proantocianidinas (PAC) del arándano rojo, 2018. [Consultado en abril de 2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/productosSanitarios/controlMercado/2018/docs/NI-PS_23-2018-arandano-rojo.pdf

AEMPS. Resistencia bacteriana y COVID-19: recomendaciones del PRAN para el uso prudente de los antibióticos durante la pandemia, 2020. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/laaemps/2020-laaemps/resistencia-bacteriana-y-covid-19-recomendaciones-del-pran-para-el-uso-prudente-de-los-antibioticos-durante-la-pandemia/>

Alós, JI. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm Infecc Microbiol clin.* 2005; 23(Supl. 4): 3-8

Asociación española de pediatría. Nitrofurantoina, 2020. [Consultado en marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/nitrofurantoina>

Banco de preguntas Preevid. D-manosa para la prevención de recidivas de infección urinaria en mujeres. *Murciasalud.* 2016. [Consultado en abril de 2022]. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/preevid/21065>

Barba-Ostria CA. Los sistemas de dos componentes: circuitos moleculares versátiles. *Rev Esp Cienc Quím Biol.* 2014; 17 (1): 62-76

Barco, P. terapia fágica como alternativa a la resistencia a antibióticos. *NPunto.* 2021; 4(35): 142-146

Becerra G, Plascencia A, Luévanos A, Domínguez M, Hernández I. Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. *Enf Infecc Microbiol.* 2009;29 (2):70-76

Calvo J, Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica.* Elsevier. 2009; 27(1), 44-52

Candel FJ, Cantón R. Uso actual de la fosfomicina. *Del laboratorio a la práctica clínica.* Elsevier. 2019; 37 (1): 1-3

CIMA. Prospecto Rotercysti comprimidos, 2021. [Consultado en mayo 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/81744/P_81744.html

CIMA. Prospecto Septrin forte comprimidos, 2021. [Consultado en marzo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/58501/Prospecto_58501.html#

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHOSPAB). Protocolo de manejo de la infección urinaria, 2018. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: https://www.chospab.es/area_medica/medicinainterna/PROTOCOLOS/infecurinari.htm

Cué M, Morejón M. (1998). ANTIBACTERIANOS DE ACCION SISTEMICA. PARTE I. ANTIBIOTICOS BETALACTAMICOS. Rev cubana Med Gen Integr. 1998; 14(4), 347-261

Diez MA, Gallego MC, Méndez S, Sáenz de Buruaga S, Salinas E. fitoterapia en infecciones del tracto urinario. Elsevier. 2014; 28(4): 32-37

Elcacho E. Resistencia a antibióticos provocada por la ganadería. Bio Eco Actual, 2019. [Consultado en mayo 2022]. Disponible en: <https://www.bioecoactual.com/2019/03/19/resistencia-a-los-antibioticos-ganaderia/>

Errecalde, JO. Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Roma: Estudio FAO; 2004

Essencial. Fosfomicina trometanol en cistitis aguda no complicada en mujeres sanas, 2018. [Consultado en marzo de 2022]. Disponible en: http://essencialsalut.gencat.cat/es/detalls/Article/fosfomicina_trometamol_cistitis

Fernández F, López J, Ponce LM, Machado C. Resistencia bacteriana. Rev Cub Med Mil. 2003; 32(1)

Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections; epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015; 13(5): 269-284

Gálvez JL, Jiménez C, Portillo MM, García MO, Navarro C, Julián-Jiménez A. et al. Características y cambios epidemiológicos de los pacientes con infección del tracto urinario en los servicios de urgencias hospitalarios. Anales Sis San Navarra. 2016; 39(1): 35-46

González D. Las vacunas como parte de la solución a la resistencia a antibióticos (RAN). Gaceta Medica, 2018. [Consultado en mayo 2022]. Disponible en: <https://gacetamedica.com/investigacion/las-vacunas-como-parte-de-la-solucion-a-la-resistencia-a-antibioticos-ran/>

González D. la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos avanza con un nuevo documento del PRAN. Gaceta Medica, 2021. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en: <https://gacetamedica.com/politica/la-resistencia-a-los-antimicrobianos-avanza-con-un-nuevo-documento-del-pran/>

Guía de antibioterapia hospital universitario virgen macarena. Infecciones urinarias, 2021/2022. [Consultado en marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.hospitalmacarena.es/activos/antibioterapia/index.php/temprico/16-infecciones-urinarias>

- Guidi G, Bottiglieri MT, Zucotti A. Etiología y perfil de sensibilidad en infecciones urinarias en pediatría. *Rev Método*. 2021; 6(3): 121-126
- Heel probiotics. Cysteel[®], rico en arándano rojo. [Consultado en abril de 2022]. Disponible en: <https://www.heelprobiotics.es/cysteel-heel/>
- Jiménez JF, Broseta E, Gobernado M. Infección urinaria. *Actas Urológicas Españolas*. 2002; 26(8), 563–573
- Jiménez, G. Las porinas de *Escherichia coli* y su participación en la resistencia antibiótica. *RSI*. 2022; 3(2)
- Lozano, JA. Infecciones urinarias. clínica, diagnóstico y tratamiento. Elsevier. 2001; 20 (3): 99-109
- Mayo Clinic. Infección de las vías urinarias, 2020. [Consultado en febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/urinary-tract-infection/symptoms-causes/syc-20353447>
- Martínez, L. Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. *Rev Med Valdecilla*. 2016; 1 (1): 7-16
- Ministerio de Sanidad, 2017, *¿Cómo se propaga la resistencia a los antibióticos?*, [video], YouTube. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=GsrF-C1Da58&t=2s>
- Morejón, M. Betalactamasas de espectro extendido. *Rev cubana Med*. 2013; 52(4): 272-280
- Oliva M, García del Pozo JA. Tratamiento de la cistitis desde la farmacia comunitaria. Elsevier. 2002; 21(4): 94-99
- OMS. Resistencia a los antibióticos, 2020. [consultado en marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
- Opazo A, Mella S, Domínguez M, Bello H, González G. Bombas de expulsión multidrogas en *Acinetobacter baumannii* y resistencia a antimicrobianos. *Rev Chil Infect*. 2009; 26 (6): 499-503
- Oromí, J. Resistencia bacteriana a los antibióticos. Elsevier. 2000; 36 (10): 367-370
- Oteo J. Vigilancia activa de la resistencia a antibióticos. Elsevier. 2019; 37(Supl1): 26-31
- Palou, J., Pigrau, C., Molina, I., Ledesma, JM, Angulo, J. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer (Estudio ARESC): implicaciones en la terapia empírica. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136 (1):1–7
- PRAN. Plan nacional frente a la resistencia a los antibióticos 2019-2021, 2019. [Consultado en mayo 2022]. Disponible en: https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran_2019-2021_0.pdf?file=1&type=node&id=497&force=0

Risco E, Miguélez C, Sánchez de Badajoz E, Rouseaud A. Efecto del arándano americano (Cysticlean®), sobre la adherencia de *Escherichia coli* a células epiteliales de vejiga: Estudio in vitro y ex vivo. 2010; 63(6): 422-430.

Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. Elsevier. 2012; 30(1): 22.e1-22.e23

SEMI. Uretritis, 2022. [Consultado en febrero de 2022]. Disponible en:
<https://www.fesemi.org/informacion-pacientes/conozca-mejor-su-enfermedad/uretritis>

Vanegas JM, Jiménez JN. Resistencia antimicrobiana en el siglo XXI: ¿Hacia una era postantibiótica?. Rev. Fac. Nac. Salud Pública. 2020; 38(1)

Veganzones, J, Montero A, Maseda E. Nuevas evidencias del uso de fosfomicina en la bacteriemia y endocarditis infecciosa. Rev Esp Quimioter. 2019; 32 (Supl. 1): 25-29