

La pandemia silenciosa: resistencia bacteriana a los antibióticos

María Teresa Pérez Gracia
Catedrática de Microbiología
Facultad Ciencias de la Salud
Universidad CEU Cardenal Herrera

Universidad CEU Cardenal Herrera

A nuestros estudiantes porque ellos son
nuestra razón de ser y a la familia CEU
que con su esfuerzo y empeño hace que
lo imposible se haga posible

La pandemia silenciosa: resistencia bacteriana a los antibióticos

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© María Teresa Pérez Gracia, 2021

© de la edición, Fundación Universitaria San Pablo CEU, 2021

Maquetación: Pedro Coronado Jiménez (CEU *Ediciones*)

CEU *Ediciones*

Julián Romea 18, 28003 Madrid

www.ceuediciones.es

Depósito legal: M-27306-2021

Índice

1. Un tsunami silencioso contra la medicina moderna.....	7
2. ¿Qué es un antibiótico y cómo actúa?.....	8
3. Un poco de Historia: el descubrimiento de los antibióticos.....	9
4. Resistencia bacteriana a los antibióticos: ¿qué es?, ¿cuál es la amenaza?.....	14
5. Mecanismos de resistencia de las bacterias a los antibióticos	19
6. Uso y abuso de antibióticos	23
7. Las cifras que nos alertan.....	29
8. COVID-19, la «tormenta perfecta» para el aumento de las resistencias a los antibióticos.....	31
9. Perspectiva «One Health»: unidos, mejor	33
10. «Juntos podemos hacer grandes cosas»: estrategias para abordar la resistencia a los antibióticos	35
10.1. El papel de la ciencia: desarrollo de nuevos antibióticos, reposicionamiento de fármacos, fagoterapia	38
10.1.1. Desarrollo de nuevos antibióticos.....	38
10.1.2. Reposicionamiento de fármacos.....	41
10.1.3. Fagoterapia.....	42
10.2. La importancia de la comunicación: divulgación para concienciarnos a todos. Un ejemplo: el proyecto SWICEU	43
10.2.1. Un ejemplo: el Proyecto SWICEU.....	44
11. Conclusiones.....	46
12. Bibliografía.....	48

1. Un tsunami silencioso contra la medicina moderna

Estoy absolutamente convencido de que la ciencia y la paz triunfan sobre la ignorancia y la guerra, que las naciones se unirán a la larga no para destruir sino para edificar, y que el futuro pertenece a aquellos que han hecho mucho bien por la humanidad

Louis Pasteur (1822-1895)

La resistencia a los antibióticos (RA) desarrollada por las bacterias está considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las principales amenazas para la salud mundial¹. El alarmante incremento de esta resistencia es, sin duda, uno de los mayores problemas actuales de salud pública ya que estos compuestos constituyen una de las principales herramientas para controlar y tratar las infecciones bacterianas, tanto en medicina humana como en veterinaria. El problema es multisectorial e implica muchos desafíos complejos. Aparte de los componentes médicos, tiene dimensiones económicas, ecológicas, sociológicas y de desarrollo.

Las enfermedades infecciosas siguen siendo, en pleno siglo XXI, una de las causas más importantes de muerte en la humanidad², aunque su contribución relativa ha ido disminuyendo desde el siglo XIX. La introducción de los antibióticos en la práctica clínica en la década de los cuarenta del siglo XX supuso una de las intervenciones más importantes para su control y aumentó en varios años la esperanza de vida de la población. **Los antibióticos, como las vacunas, han salvado millones de vidas, pero además han supuesto una revolución en la medicina.**

Han contribuido de forma muy significativa al progreso en campos como los trasplantes de órganos sólidos y de progenitores hematopoyéticos, la supervivencia de prematuros e inmunodeprimidos (naturales o por terapias farmacológicas), la cirugía de material protésico y los catéteres vasculares, donde las infecciones son especialmente prevalentes e importantes³. Actualmente, los antibióticos son los medicamentos más recetados y consumidos en el mundo⁴. **La pérdida de eficacia de estos fármacos nos aboca a un tsunami silencioso que, sin ruido, invade el mundo y derrumba los pilares sobre los que se construye la medicina moderna.** La resistencia a los antibióticos no es solo una amenaza futura; está presente aquí y ahora. Por estos motivos, esta situación requiere una acción inmediata y todos debemos compartir la responsabilidad de preservar los antibióticos para las generaciones actuales y futuras.

2. ¿Qué es un antibiótico y cómo actúa?

La medicina es el arte de conservar la salud y eventualmente de curar la enfermedad ocurrida en el cuerpo

Avicena (980-1037)

Los antibióticos han sido considerados tradicionalmente como los compuestos producidos de forma natural por microorganismos (bacterias u hongos) o derivados semisintéticos de los mismos, con actividad inhibitoria o bactericida específica frente a las bacterias. En la actualidad, se utiliza con frecuencia el término antibiótico en un sentido más amplio incluyendo también a algunos antimicrobianos sintéticos con esta actividad.

Etimológicamente proviene de las palabras griegas «*anti*» y «*bios*» que significan «contra» y «vida», respectivamente, así que literalmente quiere decir «contra la vida». Según la Real Academia Española (RAE)⁵, un antibiótico es la «sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida». Por lo tanto, **los antibióticos son sustancias que matan a las bacterias o hacen que éstas dejen de crecer**, actuando en diferentes lugares de las bacterias, cada uno de los cuales sería la diana de ese antibiótico (pared celular, membrana o interfiriendo en la síntesis de proteínas o de ácidos nucleicos)⁶ (Figura 1). Los antibióticos actúan sobre las bacterias patógenas (causantes de la infección) pero también sobre las comensales, que son mayoritarias y forman parte de la microbiota, seleccionando cepas resistentes y genes de resistencia. Por tanto, la selección es por el uso tanto

apropiado como inapropiado. Es muy importante entender que son fármacos que únicamente afectan a las bacterias, no a los virus. Es decir, **si tenemos una gripe, que es provocada por un virus, un antibiótico no sirve para nada**, aunque algunos se empeñen en convencer a su médico o a su farmacéutico de lo contrario.

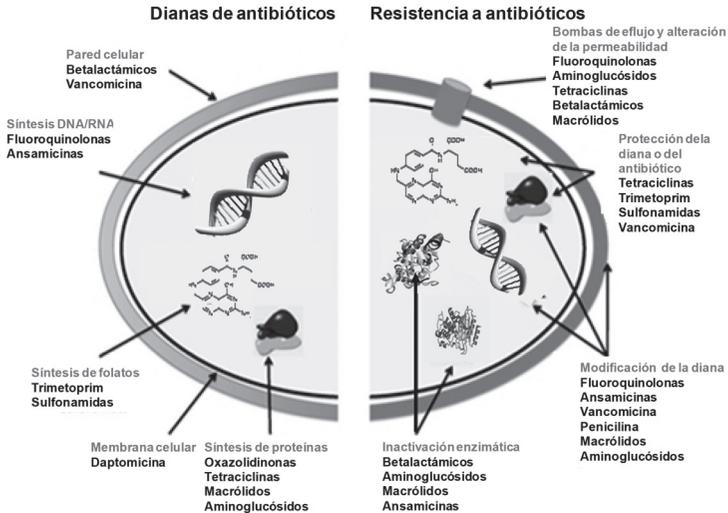


Figura 1. Dianas de acción de los antibióticos y mecanismos de resistencia⁷.

3. Un poco de Historia: el descubrimiento de los antibióticos

A veces uno encuentra lo que no busca
Alexander Fleming (1881-1955)

Desde la antigüedad el ser humano ha utilizado compuestos orgánicos para el tratamiento de enfermedades infecciosas. Así, por ejemplo, los griegos y los indios usaban mohos de algunos quesos y extracto de plantas para tratar infecciones. En Grecia y Serbia, el pan mohoso se usaba tradicionalmente para tratar heridas e infecciones. En Rusia, los campesinos usaban suelo cálido para curar heridas infectadas. Los médicos sumerios daban a los pacientes sopa de cerveza mezclada con caparazones de tortuga y pieles de serpiente; y sus homólogos babilónicos curaban los ojos con una mezcla de bilis de rana y leche agria⁶.

El primer producto antibacteriano de origen natural fue descubierto en 1888 por E. de Freudenreich al estudiar la piocianasa, un pigmento azul liberado por el «bacilo piociánico» (hoy conocido como *Pseudomonas aeruginosa*). La liberación de la piocianasa por *Pseudomonas* en cultivo impedía el crecimiento de otras bacterias. Los primeros experimentos fueron realizados por Rudolf Emmerich y Oscar Loew en 1889, y demostraron que este pigmento no solamente inhibía el crecimiento de bacterias, sino que verdaderamente podía destruir bacterias patógenas que producían enfermedades como el carbunco, abscesos cutáneos, fiebre tifoidea y peste. Sin embargo, la piocianasa era demasiado inestable y tóxica, por este motivo se desestimó su uso en seres humanos⁸.

No obstante, **el desarrollo empírico de los antibióticos y el conocimiento de su mecanismo de acción no llegó hasta el siglo xx**. A principios de ese siglo, concretamente en 1909 el científico alemán Paul Ehrlich desarrolló el principio fundamental de la quimioterapia: la toxicidad selectiva, que se define como la actividad selectiva frente a microorganismos, pero no frente a células humanas, y sintetizó el primer agente quimioterapéutico, el **salvarsán** («arsénico que salva»), un compuesto derivado del arsénico usado para el tratamiento de la sífilis. También acuñó el término de «**bala mágica**» para referirse a aquellos «agentes terapéuticos ideales» que actúan de forma específica contra un patógeno en particular sin ocasionar daños en las células del hospedador. Más tarde Gerhard Domagk, patólogo alemán, descubrió en 1932 la actividad del rojo Prontosil (precursor de **las sulfamidas**, antimicrobianos sintéticos) en el tratamiento de infecciones estreptocócicas. Por este hallazgo, publicado en 1935, le fue concedido el Premio Nobel de Medicina en 1939⁹.

Pese a estos antecedentes, se considera que la Historia de los antibióticos comienza en realidad **en 1928** cuando un científico escocés que trabajaba en el Hospital St. Mary de Londres, **Alexander Fleming, descubre de manera fortuita la penicilina**, observando que un hongo que contaminaba una de sus placas de cultivo inhibía el crecimiento de la bacteria *Staphylococcus aureus* que estaba estudiando. Fleming caracterizó el producto y como lo producía un hongo del género *Penicillium* lo denominó penicilina. Este hallazgo fue publicado en el año 1929 en la revista *British Journal of Experimental Pathology*¹⁰. Sin embargo, no fue hasta transcurridos diez años, en 1939, cuando los investigadores Howard Florey y Ernst Chain desarrollaron métodos para la producción de la penicilina. Y fue en 1941 cuando se consiguió disponer de penicilina a gran escala para su uso tanto a nivel militar como civil. En 1945, Fleming compartió el Premio Nobel de Medicina con Florey y Chain. El descubrimiento de la penicilina, que fue el primer compuesto

natural con actividad antibacteriana, supuso un hito en la historia de la Medicina y un antes y un después en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

A partir de 1944 la penicilina estuvo disponible para el público general y su aparición fue acompañada por una publicidad arrolladora (Figura 2). Era presentada como la «bala mágica» de Ehrlich o directamente como un verdadero milagro. Se trataba de una droga nueva, que actuaba contra gérmenes hasta ese momento invulnerables, presentaba una toxicidad prácticamente irrelevante en relación con la de las sulfamidas y su uso no se encontraba limitado más que por la capacidad de fabricarla. **En medio de la destrucción de la guerra, la gente, ávida de una esperanza, confiaba en la penicilina para lograr la curación de prácticamente cualquier enfermedad.** La penicilina se utilizó indiscriminadamente en distintos productos de venta libre, desde pastillas para la garganta hasta ungüentos nasales y cremas cosméticas; todo en respuesta al «clamor de la gente por su droga milagrosa». **Este uso descontrolado favoreció el desarrollo de resistencia creciente contra la penicilina,** dado que el uso apropiado o no de los antibióticos determina la aparición o la selección de gérmenes resistentes. El descubrimiento científico comenzaba a desandar su destino de mito. Ya el propio Fleming había alzado una voz de precaución, conocedor de que las dosis insuficientes o los tratamientos interrumpidos de la penicilina favorecían el desarrollo de variantes de bacterias sobre las que la penicilina no podía actuar. Fleming creía que el fenómeno de la autoprescripción de los antibióticos iría en detrimento de su eficacia. De hecho, en su discurso de recepción del Nobel, terminó con una advertencia para las generaciones futuras⁹:

... Pero me gustaría hacer una nota de advertencia. La penicilina es a todos los efectos no venenosa, por lo que no hay necesidad de preocuparse por dar una sobredosis y envenenar al paciente. Sin embargo, puede haber peligro en la infradosificación. No es difícil hacer que los microbios sean resistentes a la penicilina en el laboratorio exponiéndolos a concentraciones que no son suficientes para matarlos, y lo mismo ha sucedido ocasionalmente en el cuerpo. Puede llegar el momento en que cualquiera pueda comprar penicilina en las tiendas. Luego existe el peligro de que el hombre ignorante pueda fácilmente tomar una dosis insuficiente y, al exponer sus microbios a cantidades no letales de la droga, los haga resistentes. Aquí hay una ilustración hipotética. El Sr. X. tiene dolor de garganta. Compra un poco de penicilina y se administra a sí mismo, no lo suficiente para matar a los estreptococos, pero sí lo suficiente para educarlos para que se resistan a la penicilina. Luego infecta a su esposa. La Sra. X contrae neumonía y es tratada con penicilina. Como los estreptococos ahora son resistentes a la penicilina, el tratamiento falla. La Sra. X muere. ¿Quién es el principal responsable de la muerte de la Sra. X? Por qué el Sr. X, cuyo uso negligente de penicilina cambió la naturaleza del microbio. Moraleja: si usa penicilina, use suficiente ...

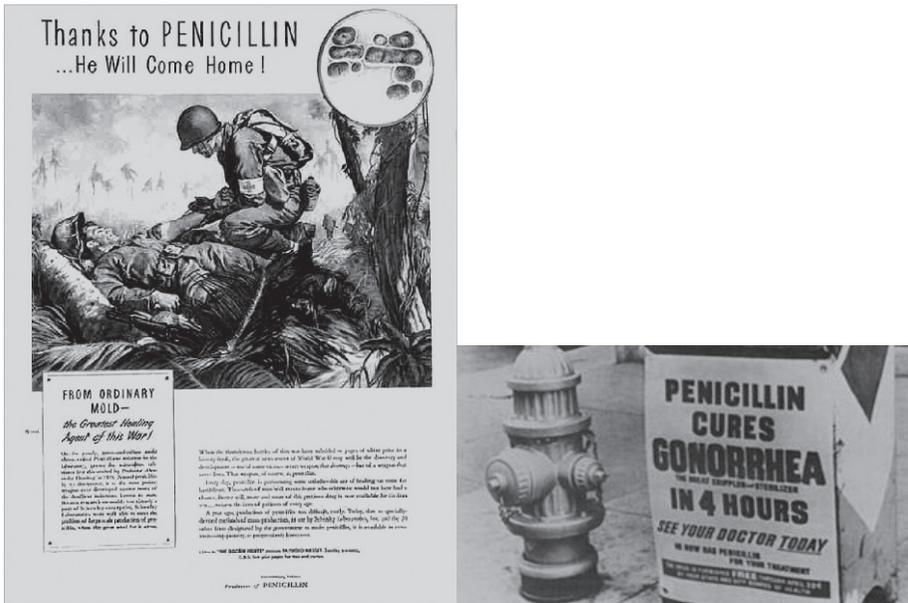


Figura 2. Carteles de los años 40 sobre el uso de la penicilina.

A Fleming le siguieron numerosos científicos, como Dubos o Waksman, que descubrieron otros antibióticos de gran importancia, como la tirotricina, la actinomicina, la estreptomycinina y la neomicina.

Desde mediados del siglo xx, la industria farmacéutica inició una carrera para obtener nuevas moléculas de antibióticos procedentes de diferentes microorganismos, preferentemente de muestras del suelo, o derivados semisintéticos de los mismos. Se descubrieron una gran variedad de estos compuestos pertenecientes a muy diversas familias (beta-lactámicos, glicopéptidos, macrólidos, aminoglucósidos, tetraciclinas, etc.). Fue la era dorada para estos fármacos y se creía que la batalla contra las enfermedades infecciosas estaba ya ganada, de hecho, la mortalidad y la morbilidad infantil disminuyeron de manera muy importante. También se investigó en el desarrollo de antimicrobianos sintéticos que fueron empleados en terapéutica humana y animal, como las fluoroquinolonas obtenidas a partir del ácido nalidíxico, otro agente sintético. Las fluoroquinolonas resultaron una familia de drogas muy difundida debido a sus cualidades farmacocinéticas, su acción bactericida sobre un gran número de agentes patógenos y su baja toxicidad¹¹. Múltiples derivados de las fluoroquinolonas aparecieron desde entonces y aún siguen llegando a ser comercializados con mínimas diferencias

respecto de sus antecesores. La exploración de nuevos compuestos continuó a un ritmo mucho más lento en los años subsiguientes. En los últimos 30 años solo han aparecido dos nuevas familias de drogas. Muchos de los nuevos agentes naturales descubiertos tras los primeros años de gran intensidad eran en realidad derivados de familias ya conocidas, y la síntesis química muchas veces produce también sustancias de características similares a las ya existentes.

En la Figura 3 se representa un diagrama de la incorporación al arsenal terapéutico de distintas familias de antibióticos de importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Como se puede observar, durante las décadas siguientes al descubrimiento de la penicilina, el ritmo en el hallazgo y desarrollo de nuevas familias de antibióticos fue muy rápido. **Pero este ritmo se ha detenido y en las últimas décadas muy pocas moléculas con actividades nuevas, o nuevas familias de antibióticos, se han incorporado al arsenal terapéutico.**

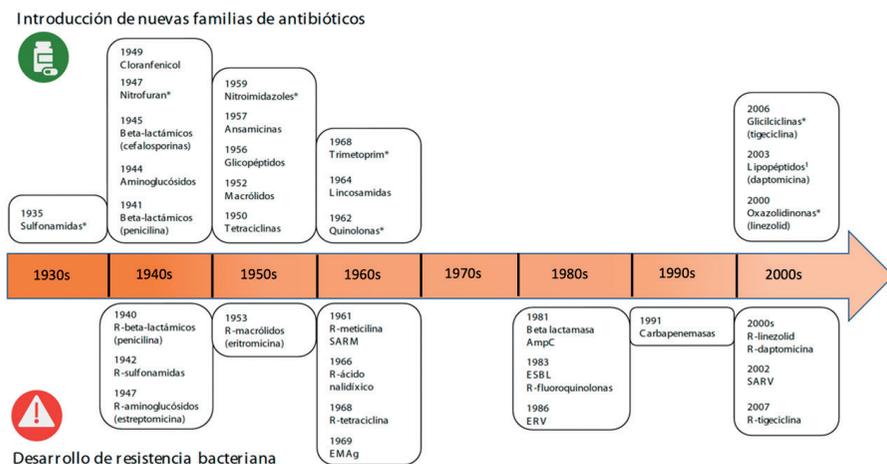


Figura 3. Relación temporal entre la introducción de nuevas familias de antibióticos y la aparición de la resistencia a los mismos (R). Se indican los diferentes mecanismos de resistencia (BLEE: beta-lactamasas de espectro extendido; ERV: enterococos resistentes a vancomicina; EMAG: enzimas modificadas de aminogluco-sídeos; SARM: *S. aureus* resistente a metilina; SARV: *S. aureus* resistente a vancomicina. ¹Antimicrobianos de naturaleza sintética. ¹El lipopéptido daptomicina se descubrió en los 80 pero no fue aprobado por la FDA hasta 2003.

4. Resistencia bacteriana a los antibióticos: ¿qué es?, ¿cuál es la amenaza?

Si no puedes volar, corre. Si no puedes correr, camina. Si no puedes caminar, gatea.
Pero hagas lo que hagas, siempre sigue hacia adelante

Martin Luther King (1929-1968)

La RA se define como la capacidad que tiene una bacteria para sobrevivir a concentraciones de antibiótico que inhiben o matan a otras de la misma especie. Como resultado, estas bacterias que son capaces de sobrevivir se multiplican y se diseminan, debido a la falta de competencia por parte de otras cepas sensibles al mismo fármaco. Esto ha llevado a la aparición de lo que llamamos «superbacterias», como por ejemplo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) o *Neisseria gonorrhoeae*, que son difíciles de tratar con los antibióticos disponibles¹²⁻¹⁶.

El desarrollo de resistencias es un fenómeno natural que ha sido observado desde el descubrimiento de los primeros antibióticos¹⁷. Es la forma que tienen las bacterias de sobrevivir ante la exposición a un medio hostil. De hecho, algunos genes que confieren resistencia en algunas bacterias surgieron millones de años antes que los antibióticos¹⁸. Sin embargo, el principal causante de la RA es el uso indebido y excesivo de los antibióticos en los seres humanos y los animales, así como en la agricultura. Las bacterias han demostrado tener gran adaptabilidad a los fármacos introducidos, observándose siempre resistencias a los pocos años de introducir un nuevo antibiótico. Como consecuencia, **nos enfrentamos a un enemigo creciente con un armamento empobrecido**.

La RA es reconocida como uno de los mayores retos para la salud de la humanidad en este siglo XXI por diferentes organismos y agencias de regulación económica y política mundiales, como la OMS, el Fondo Monetario Internacional (FMI), la Organización de las Naciones Unidas (ONU), Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), el Banco Mundial, el Grupo de los Veinte (G20) o el Grupo de los Ocho (G8). Todos ellos coinciden en que **se trata de un problema que trasciende el entorno clínico, dado que el ser humano, los animales y el medio ambiente son hábitats interconectados** que pueden estimular la emergencia, evolución y propagación de las bacterias resistentes y genes de resistencia, lo que globaliza la situación. El impacto negativo también se extiende mucho más allá de la salud, con serias implicaciones en la reducción de la pobreza y la desigualdad, el bienestar animal, el medio ambiente, la alimentación y la seguridad.

La RA ha puesto en jaque a los sistemas de salud en todo el planeta, por eso las organizaciones mundiales han emprendido diferentes acciones para combatir este problema. Así, desde el año 2008, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) organiza cada 18 de noviembre el Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos.

En mayo de 2015, la 68ª Asamblea Mundial de la Salud aprobó un **plan de acción internacional para hacer frente al creciente problema de la RA** y a otros antimicrobianos. Una de las principales metas de este plan es aumentar la concienciación y la comprensión de este problema gracias a la comunicación, la educación y la formación adecuadas. Y desde este mismo año, la OMS ha impulsado la Semana Mundial de Concienciación sobre el uso de los Antibióticos, que se celebra todos los años del 18 al 24 de noviembre. En 2020, hubo un cambio en el título de esta efeméride y pasó a denominarse Semana Mundial de Concienciación sobre el uso de los Antimicrobianos, dado que **la resistencia se está extendiendo a una gama más amplia de medicamentos, como son los antifúngicos, antivíricos y antiparasitarios.**

En 2016, la Asamblea General de las Naciones Unidas (ONU) reconoció la RA como **una prioridad de Salud Global del siglo XXI**, acordando un abordaje multisectorial y sostenible del problema que implica medidas urgentes y eficaces de vigilancia, prevención, diagnóstico y manejo apropiado. Es la cuarta vez en la historia que la ONU discute un tema de salud en la Asamblea General, el VIH, las enfermedades no transmisibles y el Ébola fueron los otros.

En ese mismo año, en 2016, una comisión independiente denominada «*Review on Antimicrobial Resistance*», formada por un grupo de expertos que se creó por la iniciativa conjunta de *Wellcome Trust* y el Departamento de Salud del Reino Unido entregó al Gobierno británico el informe «Abordar las infecciones resistentes a los medicamentos en todo el mundo: informe final y recomendaciones»¹⁹. Este informe fue el resultado de un extenso trabajo realizado por esta comisión para analizar desde un punto de vista global el aumento de la RA y proponer acciones concretas para enfrentar la resistencia a los antimicrobianos en todo el mundo²⁰. Uno de los principales datos que se desprende de este informe es que **para el año 2050, el número de muertes atribuibles a la RA se acercará a los 10 millones de personas por año; más que los accidentes de tráfico, la diabetes e incluso el cáncer** (Figura 4). Esta cifra representa el equivalente a la población de países como Suecia, República Checa, Grecia o Portugal²¹.

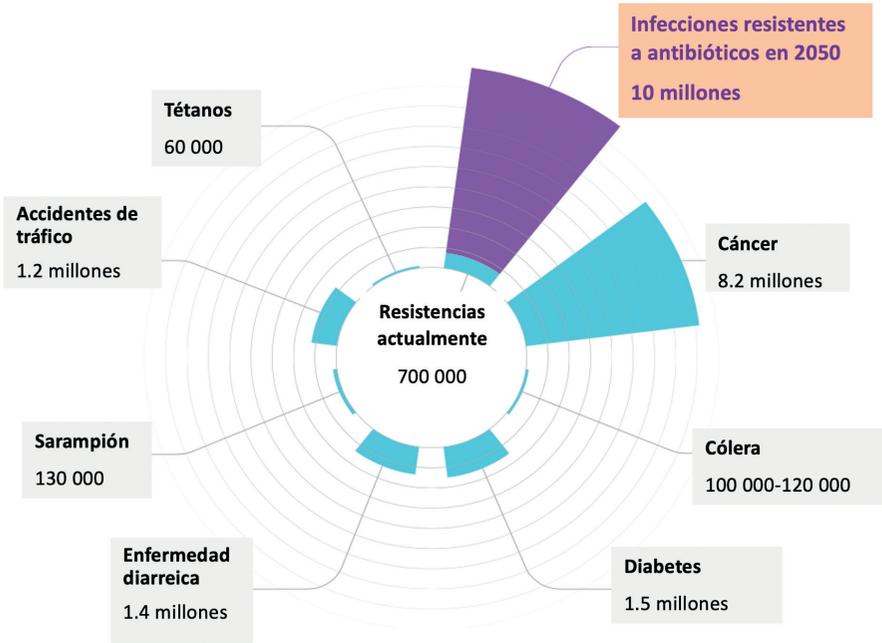


Figura 4. Causas y número de muertes en el mundo en el año 2050¹⁹.

En 2017, el Banco Mundial, en su informe anual estimó que las infecciones resistentes a los antibióticos podrían causar daños económicos similares a los de la crisis financiera de 2008, empujando a 28 millones de personas, la mayoría de países en vía de desarrollo, a la pobreza extrema para 2050. Y, a diferencia de lo que sucedió en la crisis de 2008, no habría perspectivas de una recuperación cíclica en el mediano plazo, dado que el costoso impacto de la RA persistiría²².

Ante el aumento de la concienciación global sobre el problema de las resistencias, en 2017 la OMS publicó una lista de bacterias resistentes a antibióticos para las cuales se necesita urgentemente el desarrollo de nuevos antibióticos (Tabla 1)²³. El principal objetivo de esta lista es priorizar la inversión y facilitar la coordinación global para la investigación y el desarrollo de nuevos agentes activos frente a bacterias causantes de infecciones agudas. La lista de la OMS da prioridad a un grupo de bacterias que son resistentes a múltiples antibióticos, tienen capacidad innata de encontrar nuevas formas de resistir a los tratamientos y pueden transmitir material genético que permite a otras bacterias convertirse en farmacorresistentes. Esta lista se divide en 3 categorías en función de la urgencia

en que se necesitan los nuevos antibióticos: prioridad crítica, alta o media. En el grupo de prioridad crítica se incluyen las bacterias multirresistentes que son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos y entre los pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como ventiladores y catéteres intravenosos. Estas bacterias pueden causar infecciones graves y a menudo letales, como infecciones respiratorias y septicemias (cuando pasan al torrente sanguíneo). Otras bacterias, que exhiben farmacoresistencia creciente, figuran en las categorías de prioridad alta y media y provocan enfermedades más comunes como la gonorrea o intoxicaciones alimentarias (*Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*).

Prioridad 1: CRÍTICA
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter baumannii</i>, resistente a carbapenemas • Familia <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Serratia spp.</i>, <i>Proteus spp.</i>, <i>Providencia spp.</i> y <i>Morganella spp.</i>), resistente a carbapenemas y cefalosporinas de 3ª generación • <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, multirresistente • <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, resistente a carbapenemas
Prioridad 2: ALTA
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Campylobacter spp.</i>, resistente a fluoroquinolonas • <i>Enterococcus faecium</i>, resistente a vancomicina • <i>Helicobacter pylori</i>, resistente a claritromicina • <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, resistente a cefalosporinas de 3ª generación y fluoroquinolonas • <i>Salmonella spp.</i>, resistente a fluoroquinolonas • <i>Staphylococcus aureus</i>, resistente a metilicina y resistente e intermedio a vancomicina
Prioridad 3: MEDIA
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Haemophilus influenzae</i>, resistente a ampicilina • <i>Shigella spp.</i>, resistente a fluoroquinolonas • <i>Streptococcus pneumoniae</i>, resistente a penicilina

Tabla 1. Lista de bacterias resistentes prioritarias de la OMS para la investigación y el desarrollo (I+D) de nuevos antibióticos²³.

En España, dando respuesta a la Comunicación de la Comisión Europea del 17 de noviembre de 2011 y a las Conclusiones del Consejo de la UE del 29 de mayo de 2012, en las que se instaba a los Estados miembros a desarrollar una estrategia conjunta sobre resistencias bacterianas, se aprobó por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y la Conferencia Intersectorial de Agricultura, el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN). **El PRAN es**

un plan estratégico y de acción cuyo objetivo es reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia a los antibióticos y, consecuentemente, aminorar el impacto de este problema sobre la salud de las personas y los animales, preservando de manera sostenible la eficacia de los antibióticos existentes²⁴. La coordinación de la ejecución del PRAN recae sobre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). El período de vigencia del primer PRAN fue de cinco años (2014-2018). En marzo de 2019 se aprobó el nuevo PRAN 2019-2021, que continúa avanzando sobre la base ya construida con los mismos objetivos. En la actualidad en el PRAN participan más de 300 expertos españoles en sanidad humana y animal que representan a las instituciones participantes: todas las comunidades autónomas, nueve ministerios (Sanidad, Agricultura, Economía, Educación, Ciencia, Universidades, Interior, Defensa y Transición ecológica), laboratorios de referencia, expertos externos, plataformas profesionales, representantes de sociedades y asociaciones científicas, universidades y organizaciones colegiales²⁵.

En agosto de 2021, la OIE y el Grupo de Liderazgo Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos en un comunicado conjunto han apelado a todos los países para que reduzcan considerablemente los niveles de antibióticos utilizados en los sistemas alimentarios mundiales²⁶. Ello implica dejar de utilizar antibióticos de importancia médica para fomentar el crecimiento en animales sanos y usar en general estos fármacos con más responsabilidad. El llamamiento llega antes de la Cumbre de las Naciones Unidas sobre los Sistemas Alimentarios que se celebrará en Nueva York en septiembre de 2021 y en la que los países analizarán sus opciones para transformar los sistemas alimentarios mundiales. El Grupo de Liderazgo Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos está integrado por jefes de Estado, ministros gubernamentales y dirigentes del sector privado y de la sociedad civil y se estableció en noviembre de 2020 para acelerar el impulso político mundial, el liderazgo y la acción sobre la RA.

La magnitud del impacto de la RA es ahora bien reconocida y **si no abordamos esta crisis, muchos avances médicos modernos que dependen de los antibióticos pueden verse comprometidos, como la cirugía de rutina, los trasplantes, la terapia del cáncer y el tratamiento de enfermedades crónicas**. Llama la atención que la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos no se limite a un solo campo de la Salud, ni a un solo campo de la Investigación. **La lucha contra la RA es asunto de todos**. Todos estamos preocupados y todos somos responsables de no ser un día afectados por la RA.

5. Mecanismos de resistencia de las bacterias a los antibióticos

La vida no es fácil, para ninguno de nosotros. Pero... ¡qué importa! Hay que perseverar y, sobre todo, tener confianza en uno mismo. Hay que sentirse dotado para realizar alguna cosa y que esa cosa hay que alcanzarla, cueste lo que cueste

Marie Curie (1867-1934)

La generación de resistencias se ve propiciada y amplificada por muchos factores, como el uso inadecuado de antibióticos en medicina y en veterinaria, su uso con finalidades no terapéuticas y la contaminación ambiental por estos. Este cúmulo de factores ha llevado a la aparición y diseminación de bacterias resistentes a múltiples antibióticos simultáneamente. Se conoce con el nombre de microorganismos multirresistentes a aquellos que presentan resistencia a uno o más antimicrobianos de tres o más familias. Además, las cepas multirresistentes son capaces de diseminarse cuando no se toman medidas de prevención y control de las infecciones. Hasta hace unos años, el problema de la resistencia antibiótica estaba principalmente localizado en el ámbito sanitario, ya que es donde se concentraba el mayor consumo de antimicrobianos y por lo tanto existía una mayor presión selectiva. Actualmente las bacterias resistentes se han extendido al ámbito comunitario, dificultando todavía más su control y posterior erradicación. **Son pocas las opciones terapéuticas que quedan disponibles para tratar las infecciones causadas por los microorganismos multirresistentes, y muchas veces no son óptimas**, puesto que presentan mayor toxicidad, menor eficacia, escasa biodisponibilidad y en algunos casos un precio más alto. Estas infecciones además están asociadas a alta mortalidad, estancia hospitalaria prolongada y elevado coste económico.

La resistencia de las bacterias a los antibióticos puede ser de dos tipos (Figura 5):

- **Natural o intrínseca:** la mayoría de las bacterias contienen genes propios que, de forma natural, causan algún tipo de resistencia a los antibióticos. Es un fenómeno específico de las bacterias y es utilizado como mecanismo de defensa. Su aparición es anterior al descubrimiento² y uso de los antibióticos. Como lo demuestra el aislamiento de microorganismos resistentes, de una edad estimada de 2000 años encontrados en los glaciares de Canadá. **Todas las bacterias de la misma familia son resistentes a alguna variedad de antibióticos y eso les proporciona ventajas competitivas con respecto a otras cepas y pueden subsistir en caso de que se emplee este**

fármaco. Esta puede producirse por particularidades de la pared bacteriana que impiden al antibiótico acceder al interior de la célula bacteriana, es el caso de las bacterias gramnegativas que son impermeables a la penicilina G. Si éste logra traspasarla, puede ser expelido mediante bombas de expulsión, ser degradado por enzimas inactivantes o verse incapaz de unirse a su diana, por estar ausente o ser codificada por un alelo que produce un blanco resistente. En otros casos, algunas bacterias como los micoplasmas no poseen la diana (una pared celular típica) y por lo tanto, son resistentes a las penicilinas.

- **Adquirida:** ocurre cuando la resistencia sólo aparece en algunas cepas de esa especie bacteriana. La adquirida es la forma de resistencia más habitual y puede ser por mutación o por la adquisición de nuevos genes².

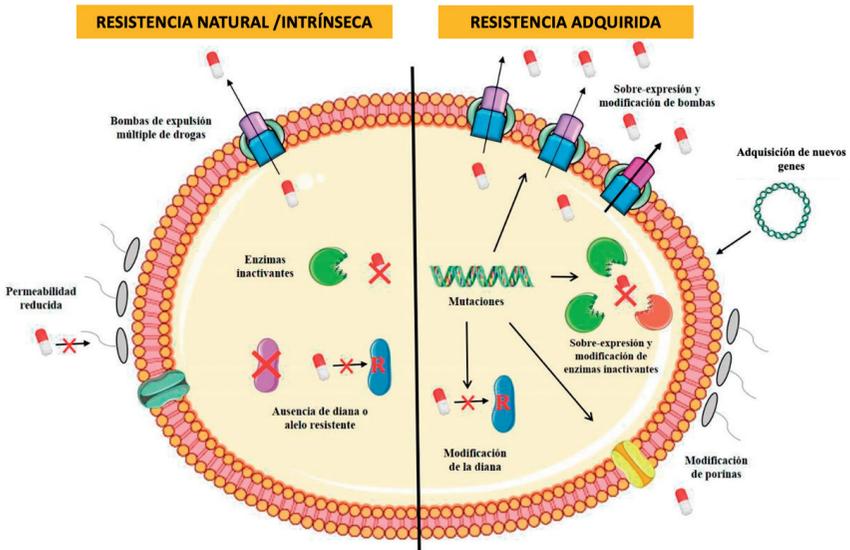


Figura 5. Principales mecanismos de resistencia natural o intrínseca y adquirida en bacterias²⁷.

- La resistencia adquirida por mutación afecta a un pequeño porcentaje, del 1 % al 2 %, de cepas aisladas en clínica. El fenómeno de la mutación aparece espontáneamente con una frecuencia de 10^{-6} a 10^{-9} , según el tipo de bacterias y las características ambientales. La contribución del antibiótico es seleccionar los mutantes que aparecen en la población bacteriana sensible. Esta resistencia se transmite

de forma vertical de generación en generación. Las mutaciones que causan resistencias alteran la actividad del antibiótico mediante 4 mecanismos: 1) modificaciones de la molécula antibiótica 2) descenso de la penetración y el eflujo, 3) cambios en la diana terapéutica, o 4) adaptación global de la célula²⁹.

- **La resistencia por adquisición de nuevos genes supone alrededor del 80 % de los casos de RA demostrados en clínica.** El mecanismo de transferencia de genes entre bacterias permite una difusión rápida y extensa de la información genética. Esta transferencia se realiza horizontalmente, ya que se da con independencia de todo mecanismo de reproducción y se realiza a otras generaciones y también a otras especies bacterianas. De esta forma una bacteria puede adquirir la resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con estos. Es la resistencia que más preocupa a la comunidad científica por ser menos predecible que la resistencia intrínseca. Los mecanismos que permiten esta transferencia horizontal son la conjugación, la transformación y la transducción²⁸.

- **La conjugación es un proceso durante el cual el ADN se transfiere de una bacteria donante a una bacteria receptora por medio de un mecanismo que implica un estrecho contacto celular.** Este modo de transferencia es el más prevalente y ha sido descrito en casi la totalidad de las especies bacterianas. Su mecanismo es singular, de modo que una sola de las dos hebras de ADN del cromosoma bacteriano se transmite de la bacteria donante a la bacteria receptora. Esta última adquiere la resistencia a través de esa hebra transferida mientras que la donante conserva esta misma propiedad a través de la información contenida en la hebra conservada. Ambas bacterias, la donante y la receptora, sintetizan de nuevo la hebra complementaria, de modo que al final de la conjugación cada uno de los microorganismos posee una doble hebra de ADN, lo que amplía notablemente la resistencia²⁸.

Aunque un amplio espectro de posibilidades de conjugación es posible, la transferencia de un gen de resistencia entre dos géneros patógenos será más eficaz cuanto menor sea la diferencia genética entre las bacterias implicadas. Aun así, se han demostrado transferencias horizontales de genes de resistencia entre bacterias grampositivas a las gramnegativas; **en la mayoría de**

los casos los genes transferidos están situados en estructuras genéticas móviles denominadas plásmidos y transposones.

Los plásmidos son fragmentos circulares de ADN bicatenario de longitud variable que contienen genes de resistencia y poseen la capacidad de replicarse de forma independiente del sistema de replicación del material genético de la bacteria. Una bacteria puede contener varios plásmidos y también es posible que un mismo plásmido posea varios genes de resistencia, en cuyo caso **un solo plásmido puede determinar en un hospedador la resistencia a cinco o seis familias de antibióticos distintas, de modo que permite a la bacteria volverse multirresistente en una sola etapa.** Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los plásmidos pueden adquirir sucesivamente diferentes genes de resistencia. Esto es posible por la existencia de transposones que son secuencias de ADN de doble cadena que albergan uno o varios determinantes de resistencia a los antibióticos y pueden ser translocados, como unidades independientes, entre un cromosoma y un plásmido o entre plásmidos distintos dentro de una bacteria. Estos elementos genéticos poseen un sistema de recombinación propio que les permite el intercambio aleatorio entre secuencias no homólogas de ADN, insertando así genes de resistencia en el cromosoma. De hecho, permiten la translocación de los genes de resistencia del cromosoma bacteriano a un plásmido o de un plásmido a otro de tal forma que se amplían enormemente las posibilidades de transferencia de la información. **El transposón participa activamente en la diseminación de genes entre bacterias filogenéticamente alejadas**²⁸.

- La **transformación** permite la adquisición y la incorporación de ADN exógeno desnudo. En este caso un fragmento de ADN presente en el medio externo es captado por la bacteria. **Cuando las bacterias mueren y su membrana ha sido más o menos destruida liberan fragmentos de ADN que pueden ser captados por otras bacterias. Este modo de transferencia de genes, denominado transformación, es bastante generalizado** y se ha descrito en algunas bacterias gramnegativas pertenecientes a los géneros *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Haemophilus* y *Neisseria* y en algunas bacterias grampositivas pertenecientes a los géneros *Bacillus* y *Streptococcus*. A diferencia de otros

mecanismos que dependen de parámetros más específicos, la información transmitida por el mecanismo de transformación es de carácter universal y puede ser asimilada por cualquier bacteria, incluso permite la creación de genes quimeras muy resistentes a los antibióticos²⁸.

- **En la transducción el vector es un virus bacteriano, es decir, un bacteriófago que es capaz de transferir un fragmento de ADN de una bacteria a otra.** El virus bacteriano, al ingresar en la bacteria susceptible, induce una nucleasa que fragmenta el cromosoma bacteriano a la vez que se forma el ADN vírico y sus proteínas de envoltura. Algunas de estas proteínas incluyen ADN fragmentado bacteriano que al infectar a una nueva bacteria puede introducir algunos nuevos genes, entre ellos los causantes de la resistencia bacteriana a los antibióticos. La transducción es un mecanismo de transferencia muy eficaz, pero debido a la estrecha especificidad de la relación virus-bacteria está limitada a intercambios entre microorganismos filogenéticamente próximos, fundamentalmente pertenecientes al mismo género²⁸.

6. Uso y abuso de antibióticos

El futuro depende de lo que hagas hoy

Mahatma Gandhi (1869-1948)

El uso de los antibióticos es requerido para el tratamiento, control y prevención de las enfermedades infecciosas de humanos y animales. Estos compuestos se emplean con estos fines principalmente en medicina humana y en veterinaria, pero se utilizan también, aunque en menor medida, en agricultura.

La explosión del uso de los antibióticos en la segunda mitad del siglo pasado tuvo repercusiones ajenas a la terapéutica humana muy diversas, y algunas de ellas hasta verdaderamente insólitas. **La mayoría de los animales criados para consumo reciben o están expuestos a algún tipo de antibiótico durante el curso de su vida.** En muchos casos los animales reciben antibióticos, como en el caso de los seres humanos, para el tratamiento de infecciones. Pero también estos fármacos son utilizados para el tratamiento de los ambientes de desarrollo de distintos animales y, durante mucho tiempo, también se emplearon como promotores del crecimiento (especialmente para el engorde de aves y de cerdos), aunque

este uso está totalmente prohibido desde 2006 en toda la Unión Europea (UE) y desde 2017 en Estados Unidos (EE. UU.); sin embargo, todavía se utilizan con este fin en países de otros continentes. Estos usos generan principalmente la difusión de concentraciones subterapéuticas, hecho que, en asociación con los tiempos prolongados de exposición, determina un incremento consecuente del riesgo de inducir el desarrollo de cepas resistentes. **Los antibióticos administrados en animales tienen asimismo más posibilidades de recircular en el medio ambiente** a través de las deposiciones, en conjunto con los gérmenes resistentes que hubieran sobrevivido al antibiótico en el tracto intestinal³⁰. La selección de resistencia constituye un problema reconocido globalmente por el uso de concentraciones subóptimas de antibióticos con fines no terapéuticos.

La capacidad de los antibióticos para mejorar las tasas de crecimiento de los animales se conoce desde finales de los años cuarenta, cuando se observó que las aves alimentadas con productos de la fermentación de *Streptomyces aureofaciens*, que contenían tetraciclina, mejoraban su desarrollo. Más tarde, esta propiedad se identificó en múltiples antibióticos cuando eran usados en dosis subterapéuticas en el pienso de los animales de abasto. Desde la década de los cincuenta, **la adición de antibióticos en pequeñas dosis al pienso de los animales fue una práctica habitual en muchos países para incrementar la producción. A finales de los sesenta, surgieron las primeras voces de preocupación sobre el incremento de la resistencia en patógenos humanos** y la posible relación con el consumo de antibióticos como promotores del crecimiento en animales. En 1969, se publicó el informe británico Swann³¹, donde se alertaba del posible riesgo de selección de bacterias resistentes en animales, que podrían ser transferidas al hombre. Dicho informe recomendaba que no se usasen como promotores del crecimiento de animales, antibióticos que estuviesen siendo utilizados en medicina humana, o antibióticos que seleccionasen resistencias cruzadas. En 1970 se publicó la Directiva Europea sobre los aditivos en la alimentación animal restringiendo el número de antibióticos que podían ser empleados con este fin, aunque todavía se permitió el uso de un grupo importante de ellos (diferentes a los usados en humanos, pero con mecanismos de acción y de resistencia similares). A mediados de la década de 1990, diferentes grupos europeos publicaron datos que permitían establecer relaciones entre el uso de antibióticos como promotores del crecimiento animal y el incremento de ciertas resistencias en bacterias de gran interés en Medicina. Se inició un enorme debate en el seno de la UE, en el que también participó la OMS, lo que motivó que, en 1997, se iniciase la prohibición de algunos antibióticos como aditivos en alimentación animal y que, **en 2006, se prohibiese en la UE el uso de todos los antibióticos con este fin, por sus posibles riesgos**

para la salud humana. En otros países, la normativa en alimentación animal ha sido más permisiva, este es el caso de EE. UU., donde se ha permitido el uso de los antibióticos en alimentación animal hasta 2017.

Un tema de gran interés es conocer la magnitud del consumo de antibióticos en humanos y en animales para poder hacer estimaciones acerca de su posible implicación en la resistencia. En la actualidad, **el consumo de antibióticos en medicina veterinaria es el triple que en humana**³², contribuyendo en ambos casos de una manera importante a la selección de bacterias resistentes a estos compuestos.

En lo que respecta al consumo de antibióticos en humanos, en España, el 90 % de los mismos se consumen en el ámbito comunitario, mientras que el 10 % restante se usan en el medio hospitalario. Según los últimos datos del ECDC, **en el ranking europeo de consumo de antibióticos en humanos, España ocupa la posición quinta en el ámbito comunitario y la decimocuarta en hospitales**³³. Destaca el mayor consumo de estos fármacos en los países mediterráneos y el menor consumo en los países del Norte de Europa, lo cual se correlaciona con los patrones y porcentajes de resistencia a antibióticos en patógenos de relevancia clínica. Por otro lado, cuando se estudia la prevalencia de automedicación y de almacenaje en el hogar, hay diferencias claras entre los países mediterráneos y los países nórdicos y centroeuropeos, siendo menor en estos últimos.

No obstante, no todos los datos son negativos y así según el informe del PRAN del 2020 presentado por la AEMPS, **el consumo de antibióticos en España ha decrecido en un 21.7 % en Atención Primaria y en un 4.1 % en hospitales con respecto al año 2019.** En lo que respecta al consumo de antibióticos en el ámbito animal, el organismo regulador español no ha ofrecido datos de 2020, pero según el informe correspondiente al 2019, ha habido una reducción del 13.65 % en las ventas de antibióticos veterinarios³⁴.

La regulación y el consumo de antibióticos en animales varía mucho según el país de que se trate y la información sobre este consumo ha sido muy escasa hasta hace muy poco tiempo, aunque ha ido mejorando. De acuerdo con algunos de los datos publicados hasta la fecha, más de la mitad de los antibióticos fueron destinados en la UE para uso no-humano, lo cual incluiría fundamentalmente el empleo en animales y una mínima cantidad que se usa en la agricultura^{35, 36}. Si consideramos sólo los antibióticos empleados en veterinaria en la UE, más del 80 % se utilizaron en animales de abasto y el resto en animales de compañía³⁴. En el caso de EE. UU. se estima que el consumo de antibióticos

en animales con fines no terapéuticos podría ser superior a la cantidad administrada para usos terapéuticos³⁷.

Una investigación del Centro de Dinámica, Economía y Políticas de Enfermedades (CDDEP) revela que **en 2013 el consumo mundial de antibióticos en animales destinados a la alimentación fue de 131 109 toneladas y se prevé que alcance las 200 235 toneladas en 2030**^{38, 39}. Los niveles de consumo varían considerablemente entre países, desde 8 mg/PCU (1 PCU equivale a 1 Kg de peso animal) en Noruega, hasta 318 mg/PCU en China. China es el mayor consumidor mundial de antimicrobianos veterinarios, tanto en términos relativos (por PCU) como absolutos. En este informe, también se indica que el consumo de antibióticos en acuicultura está aumentando a un ritmo incluso más rápido que el consumo en animales de carne y productos lácteos. El uso mundial de antibióticos en la industria de la acuicultura, en rápida expansión, se ha estimado en 10 259 toneladas en 2017 y se prevé que aumente hasta 13 600 toneladas en 2030 (Figura 6). El consumo mundial de antibióticos en acuicultura se concentra en la región de Asia-Pacífico, con más del 93 %, siendo China la principal consumidora con el 57.9 % del total⁴⁰.

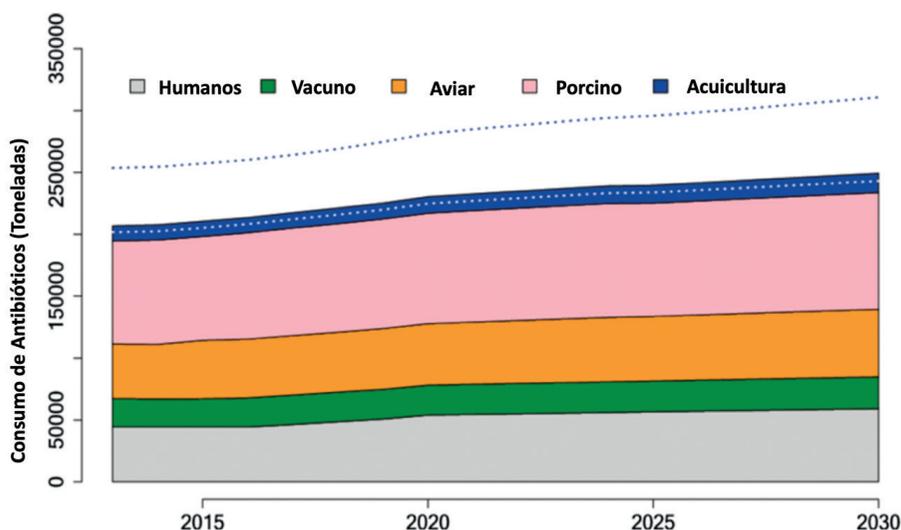


Figura 6. Consumo global de antibióticos de 2013 a 2030⁴⁰.

Las líneas puntuadas representan el intervalo de incertidumbre del 95 % para las estimaciones del consumo de antibióticos en acuicultura.

Debido a la dificultad para disponer de datos claros y precisos sobre el consumo de antibióticos en animales, la Comisión Europea de Vigilancia del Consumo de Antimicrobianos en Veterinaria (ESVAC), dependiente de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), inició en 2009 un proyecto para la obtención de dichos datos en los países de la UE. En el último informe realizado por la ESVAC y publicado en 2020, con datos de 31 países de la UE, **se observa una tendencia a la baja en el total de ventas de antibióticos para uso veterinario** en el periodo analizado, **reduciéndose entre 2011 y 2018 en más del 33 % de media en los países de la UE y del 48 % en España**, si bien es cierto que España partía de unos niveles muy altos⁴¹. Además, las ventas totales de ciertos agentes antimicrobianos veterinarios que pertenecen a clases de antibióticos que se consideran de importancia crítica en la medicina humana disminuyeron notablemente en este periodo de tiempo estudiado. Estas clases incluyen antibióticos utilizados para tratar infecciones graves en humanos causadas por bacterias resistentes a la mayoría de los demás tratamientos con antibióticos. En este sentido, las ventas de cefalosporinas de tercera y cuarta generación se redujeron en un 24 %, las polimixinas (colistina) en un 70 %, las fluoroquinolonas en un 4 % y las de otras quinolonas en un 74 %. El informe recuerda que el uso de estos antibióticos en animales debe restringirse para mitigar el riesgo para la salud pública, de acuerdo con la categorización del Grupo de Expertos *ad hoc* de Asesoramiento Antimicrobiano (AMEG) (Figura 7)⁴¹.

Categoría A Evitar		Categoría B Limitar			
<ul style="list-style-type: none"> Los antibióticos en esta categoría no están autorizados como medicamentos veterinarios en la UE. No deben usarse en animales productores de alimentos. Pueden administrarse a animales de compañía en circunstancias excepcionales. 		<ul style="list-style-type: none"> Los antibióticos en esta categoría tienen una importancia trascendental en la medicina humana y su uso en animales deberá limitarse a fin de mitigar el riesgo para la salud pública. Se considerarán únicamente cuando no haya antibióticos de las Categorías C o D que puedan ser clínicamente eficaces. Su uso se basará en pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, siempre que sea posible. 			
Categoría C Precaución		Categoría D Prudencia			
<ul style="list-style-type: none"> Para los antibióticos en esta categoría existen alternativas en la medicina humana. Para algunas indicaciones veterinarias, no hay alternativas pertenecientes a la Categoría D. Se considerarán solo cuando no haya antibióticos de la Categoría D que puedan ser clínicamente eficaces. 		<ul style="list-style-type: none"> Se usarán como tratamientos de primera línea, siempre que sea posible. Como siempre, se usarán con precaución, y solo cuando sea necesario desde el punto de vista médico. 			
A	Aminopenicilinas mediclina pivmeciclina	Carbapenems meropenem doripenem	Fármacos utilizados exclusivamente para tratar la tuberculosis u otras enfermedades micobacterianas. isoniazida etambutol pirazinamida etionamida	Glucopéptidos vancomicina	EVITAR
	Ketólidos telitromicina	Lipopeptidos daptomicina	Otras cefalosporinas y penems (Código ATC J01DI), incluidas las combinaciones de cefalosporinas de 3ª generación con inhibidores de las beta-lactamasas. ceftriaxol ceftriaxona cefotaxima-tazobactam faropenem	Glicilicilinas tigeciclina	
	Monobactámicos aztreonam	Oxazolidinonas linezolid		Derivados del ácido fosfónico fosfomicina	
	Rifamicinas (excepto rifaximina) rifampicina	Riminofofenazinas dofazimina	Ácidos pseudomónicos mupirocina	Sustancias nuevas autorizadas para medicina humana tras la publicación de la clasificación del AHEG. por determinar	
Carboxipenicilina y ureidopenicilina, incluidas las combinaciones con inhibidores de beta-lactamasas. piperacilina-tazobactam	Sulfonas dapsona	Estreptograminas pristinamicina virginiamicina			
B	Cefalosporinas, de 3ª y 4ª generación, excepto las combinaciones con inhibidores de beta-lactamasas cefoperazona cefovecina cefquinoma ceftriaxol	Polimixinas colistina polimixina B	Quinolonas: fluoroquinolonas y otras quinolonas cinoxacina danofloxacina difloxacina enrofloxacina flumequina ibafloxacina	Marfloxacinos marfloxacina norfloxacina orbifloxacina ácido oxolinico pradofloxacina	LIMITAR
	C	Aminoglicósidos (excepto espectinomina) amikacina apramicina dihidroestreptomicina framicina gentamicina kanamicina neomicina paromomicina estreptomina tobramicina	Aminopenicilinas, en combinación con inhibidores de la beta-lactamasa amoxicilina-ácido clavulánico ampicilina + sulbactam	Antenólicos cloranfenicol florfenicol tianfenicol	Macrólidos eritromicina gamtromicina oleandomicina espiramicina tildipirosina tilmicosina tulatromicina tiosina tilvalosina
		Cefalosporinas, de 1ª y 2ª generación, y cefamicinas cefacetrolo cefalexina cefalonio cefalotina cefapirina cefazolina	Lincosamidas clindamicina lincomicina pirimicina	Pleuromutinas tiarnulina valnemulina	Rifamicinas: rifaximina en monoterapia rifaximina
D	Aminopenicilinas, sin inhibidores de la beta-lactamasa amoxicilina ampicilina metampicilina	Aminoglicósidos, espectinomina en monoterapia espectinomina	Sulfonamidas, inhibidores de la dihidrofolato reductasa y combinaciones formosulfatiazol Italisulfatiazol sulfacetamida sulfacorpiridazina sulfacina sulfafazina sulfadimetoxina sulfadimidina sulfafoxina sulfafurazol sulfaguandina	Sulfalenos sulfamerazina sulfametozol sulfametoxazol sulfametoxipiridazina sulfamonometoxina sulfanilamida sulfapiridina sulfafuroxosina sulfafazol trimetoprima	CAUTELA
	Tetraciclinas clortetraciclina doxiciclina oxitetraciclina tetraciclina	Penicilinas antiestafilocócicas (penicilinas resistentes a beta-lactamasas) doxacilina dicloxacilina nafcilina oxacilina	Polipéptidos cíclicos bacitracina	Nitroimidazoles metronidazol	
	Penicilinas naturales de espectro reducido (penicilinas sensibles a beta-lactamasas) benicilpenicilina benzatina fenoximetilpenicilina benzatina benicilpenicilina penetamato hidróido	Feneticilinas fenoximetilpenicilina benicilpenicilina procaína	Esteroides antibacterianos ácido fusídico	Derivados de nitrofurano furaltadona furazolidona	

Figura 7. Clasificación de los antibióticos sobre la base de las posibles consecuencias para la salud pública de un aumento de la RA cuando se usan en animales y la necesidad de su uso en medicina veterinaria⁴¹.

7. Las cifras que nos alertan

No temas a las dificultades: lo mejor surge de ellas

Rita Levi-Montalcini (1909-2012)

La RA es un problema global que afecta tanto a la salud humana como a la sanidad animal, así como a la ganadería, la agricultura, el medioambiente, el comercio y, por tanto, a la economía mundial.

A nivel económico, la relevancia de la RA se refleja en las conclusiones del informe realizado por el Banco Mundial, que hace las siguientes predicciones para el año 2050 si no se toman medidas de carácter urgente²⁰:

- **Impacto en el PIB:** el PIB anual mundial se reduciría un 1.1 % en el escenario de RA de bajo impacto y un 3.8 % en el de alto impacto. El PIB de los países de ingresos bajos se reduciría progresivamente cada año y, en el segundo escenario, la pérdida para estos países superaría el 5 % del PIB en 2050.
- **Impacto en la pobreza mundial:** la RA generaría un aumento pronunciado de la pobreza. De los 28.3 millones de personas que caerían en la pobreza extrema en 2050, en el escenario de RA de alto impacto, la gran mayoría, 26.2 millones, viviría en países de ingreso bajo. Actualmente, el mundo está bien encaminado, en términos generales, para eliminar la pobreza extrema (calculada en función de un umbral de 1.90 dólares al día) a más tardar en 2030, dado que se está aproximando a la meta de lograr que menos del 3 % de personas vivan en esas condiciones. Esa meta que está a punto de conseguirse podría volverse inalcanzable debido a la RA.
- **Impacto en el comercio mundial:** el volumen de exportaciones reales a nivel mundial se reduciría un 1.1 % en el escenario de bajo impacto y un 3.8 % en el de alto impacto.
- **Impacto en los costes de salud:** actualmente el tratamiento de las infecciones resistentes a los antibióticos supone un coste añadido de 1 500 millones de euros anuales en la UE, y de 150 millones en España. En 2050, el aumento en los costes de salud a nivel mundial podría variar entre 300 000 millones y más de 1 billón de euros al año.
- **Impacto en la producción ganadera:** la caída de la producción ganadera mundial podría variar entre un mínimo del 2.6 % y un máximo del 7.5 % al año.

En cuanto a los datos relacionados con la salud humana podemos destacar los siguientes:

- Se estima que, en 2050, el número de muertes atribuibles a las infecciones multirresistentes alcanzará los 10 millones anuales en el mundo 390 000 en Europa y 40 000 en España (Figura 8)⁴².
- En la actualidad **alrededor de 700 000 personas fallecen cada año en el mundo por infecciones resistentes a los antibióticos**⁴³.
- En Estados Unidos, en 2019, las bacterias multirresistentes infectaron a unos 2.8 millones de personas al año, de las que al menos 35 900 fallecieron⁴⁴.
- **En Europa**, en 2015 se calcularon más de 670 000 infecciones por bacterias multirresistentes y 33 000 muertes⁴⁵. Esta cifra **supone un impacto similar** en la salud pública **al que resulta tras sumar los casos de muerte por gripe, SIDA y tuberculosis**.
- **En España**, en 2018, en un estudio realizado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) extrapolaron que el número de pacientes ingresados con infecciones por bacterias resistentes fue de 180 600 y el número de fallecidos de 35 400⁴⁶. Estas cifras representan que **la mortalidad por la RA es 30 veces superior a la de los accidentes de tráfico**. Solo en ese año 2018, la RA causó en España casi la mitad de las muertes que ha causado la pandemia de COVID-19, que ya supera la cifra de 85 000 fallecimientos oficialmente registrados.
- **Alrededor de 214 000 recién nacidos mueren cada año en el mundo por infecciones de la sangre (septicemia) causadas por bacterias resistentes, lo que representa al menos el 30 % de todas las muertes en recién nacidos**.
- El pronóstico de los pacientes con tuberculosis ultrarresistente a antibióticos es malo a los 24 meses (46 % de mortalidad) y a los 60 meses (73 % de mortalidad)⁴⁷.

Y en lo que respecta a las bacterias estos son algunos datos importantes:

- **En España, actualmente, el 90-95 % de las cepas de *Staphylococcus aureus* son resistentes a la penicilina y alrededor del 35 % de las cepas de *Escherichia coli* son resistentes a las fluoroquinolonas**⁴⁸.
- En EE. UU. en 2019, se detectó un aumento del 315 % de *Streptococcus* del grupo A (produce faringoamigdalitis) resistentes a la eritromicina, un aumento del 124 % de *Neisseria gonorrhoeae* (produce la gonorrea, una enfermedad de transmisión sexual) multirresistente y un 50 % de enterobacterias que producían b-lactamasas de espectro extendido (enzimas que degradan los antibióticos de la familia de beta-lactámicos, como la penicilina)⁴⁴.
- En más del 60 % de los individuos de algunas áreas del mundo, como India y China, se detectan bacterias multirresistentes en su microbiota.

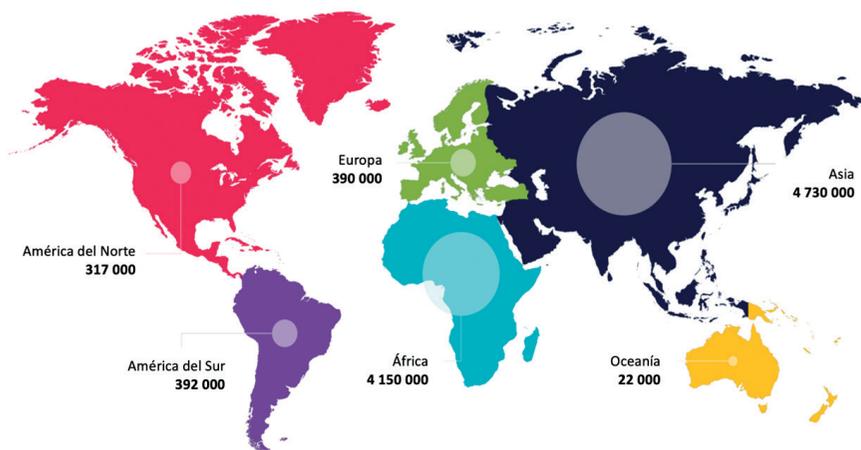


Figura 8. Estimación de la distribución de muertes anuales por la RA por continentes en 2050⁴².

8. COVID-19, la «tormenta perfecta» para el aumento de las resistencias a los antibióticos

Todo trabajo sobresaliente, tanto en el arte como en la ciencia, resulta del inmenso celo aplicado a una gran idea

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

La pandemia de COVID-19 ha complicado la batalla contra la amenaza mundial de las superbacterias⁴⁹. Al inicio de la crisis sanitaria se realizó un uso excesivo de antibióticos en las hospitalizaciones por la urgencia y la falta de consenso científico, lo que ha supuesto un caldo de cultivo perfecto para empeorar la resistencia de las bacterias a los antibióticos. Las consecuencias sanitarias de la pandemia por el virus SARS-CoV-2 son muy diversas y van mucho más allá de los efectos directos de la COVID-19 y de los confinamientos y restricciones aplicados para contener las muertes y evitar el colapso de los servicios sanitarios. Así, la atención médica del resto de enfermedades se ha resentido considerablemente, las listas de espera quirúrgicas se han incrementado y la incidencia de trastornos mentales ha experimentado un ascenso notable. Además de estos efectos negativos, **la crisis sanitaria global causada por la COVID-19 ha complicado aún más la lucha contra esta otra pandemia, silenciosa e inexorable, que se lleva gestando desde hace casi un siglo: el incremento de las resistencias de las bacterias a los tratamientos antibióticos.**

La pandemia de COVID-19 nos ha dejado en una situación aún más vulnerable frente a las bacterias, debido a la sobreutilización de antibióticos por miedo a coinfecciones bacterianas y al uso indiscriminado de antibióticos motivado por la desesperación y por una evidencia científica controvertida y débil. Al comienzo de la pandemia, algunos estudios sugerían que la azitromicina podía ser útil para el tratamiento de la COVID-19, por su supuesto efecto antiviral. La azitromicina es un antibiótico de amplio espectro (útil para bacterias muy diferentes) que se encuentra en el grupo de los macrólidos. **La urgencia y la desesperación por tratar a los pacientes afectados por el SARS-CoV-2 motivó el empleo masivo de la azitromicina en muchos lugares del mundo, aunque su respaldo científico era muy débil.** Este antibiótico se utilizó con mucha frecuencia en los hospitales con los pacientes más graves. En España, hasta el 30 de junio de 2020, más del 60 % de los pacientes con COVID-19 hospitalizados habían recibido azitromicina⁵⁰. También se usó asiduamente en pacientes más leves, fuera del hospital, como una posible opción para evitar la evolución de la enfermedad a una forma más grave.

Los grandes y rigurosos ensayos clínicos (como el estudio RECOVERY) mostraron, varios meses después, que el uso indiscriminado de azitromicina no mejoró la evolución de la enfermedad ni la supervivencia en los pacientes con COVID-19⁵¹.

Además del uso de la azitromicina y del miedo a que los pacientes hospitalizados con COVID-19 desarrollaran infecciones bacterianas secundarias⁵² que complicaran su situación (con sepsis y neumonías), junto **con la dificultad para distinguir una infección bacteriana de la infección por este coronavirus, llevó también a una utilización excesiva de diversos antibióticos** dentro del amplio grupo de los beta-lactámicos. Así, en España, hasta finales de junio de 2020, casi el 74 % de los pacientes hospitalizados había recibido antibióticos de este tipo⁵⁰. En EE. UU., más de la mitad de los hospitalizados por COVID-19 recibieron antibióticos durante los seis primeros meses de la pandemia y en el 96 % de los casos se administraron estos fármacos antes de que se confirmara la infección bacteriana⁵³. Varios estudios clínicos detectaron que menos del 15 % de estos pacientes hospitalizados y menos del 32 % de los ingresados en las UCI llegaban a desarrollar coinfecciones bacterianas⁵⁴. En otras palabras, **la mayor parte de los antibióticos empleados en personas afectadas por la COVID-19 se administraron a pacientes que no los necesitaban.**

Un artículo publicado en la revista *British Medical Journal*⁵⁵ en noviembre de 2020 alertaba de que la desinformación sobre cómo tratar la COVID-19 y la idealización del efecto de los antibióticos para esta enfermedad habían contribuido

al abuso de antibióticos y que esto, a su vez, podía explicar por qué se estaba observando un 10 % de aumento de resistencias a varios tipos de antibióticos en una misma institución sanitaria, comparados con el año 2019.

Los Centros para el Control de Enfermedades de EE. UU. (CDC) avisaron en septiembre de 2020 de **que la COVID-19 creaba una «tormenta perfecta» para la aparición de infecciones resistentes a antibióticos**⁵⁶ en el ámbito sanitario produciendo estancias de larga duración, uso de antibióticos, muchos pacientes enfermos, hacinamiento, problemas para controlar las infecciones, etc. De hecho, los CDC ya han empezado a detectar una mayor frecuencia de resistencias a antibióticos entre los pacientes con COVID-19, especialmente entre aquellos que fueron hospitalizados⁵⁷.

Sin lugar a dudas, en el futuro próximo diferentes investigaciones nos aclararán hasta qué punto la pandemia de COVID-19 ha acelerado este problema crítico e inminente para la humanidad. Porque si hay algo seguro es que **nuevos virus y bacterias surgen cada cierto tiempo para provocar pandemias y que las bacterias están constantemente mutando, generando nuevas resistencias a los antibióticos.**

9. Perspectiva «One Health»: unidos, mejor

La educación es el arma más poderosa que
puedes usar para cambiar el mundo

Nelson Mandela (1918-2013)

La RA genera una amenaza de salud global con una epidemiología compleja y rápidamente evolutiva, en la cual no solo está implicado el ser humano, sino también el medio ambiente, la cadena alimentaria y los animales, tanto domésticos y de granja⁵⁸⁻⁵⁹ como salvajes⁶⁰⁻⁶². Por tanto, para abordar este problema se requiere una aproximación amplia e integrada con un **enfoque denominado «One Health» (una sola salud), que consiste en plantear este tema como una estrategia global que une las disciplinas de salud humana, veterinaria y ambiental**⁶³. Este concepto se define como «los esfuerzos de colaboración de múltiples disciplinas, como personal médico, veterinario, investigador, etc., que trabajan local, nacional y globalmente para lograr una salud óptima para las personas, los animales y nuestro medio ambiente».

Aunque el vínculo entre la salud humana y la salud animal es conocido desde tiempos de Aristóteles⁶⁴, el término «One Health» no fue empleado hasta la

conferencia de la Wildlife Conservation Society «One World, One Health» en el año 2004⁶⁵. Entre las conclusiones más destacables de dicha reunión está el reconocimiento del nexo que existe entre los seres humanos, los animales domésticos y la fauna salvaje y el riesgo que suponen las enfermedades de todos y cada uno de ellos para el suministro de alimentos, para la economía y para la biodiversidad⁶⁶. Esta fuerte unión entre la salud animal y humana también alcanza al uso responsable de los antibióticos, para evitar así la aparición de resistencias⁶⁷.

De hecho, hoy sabemos que **el 60 % de los agentes patógenos peligrosos para el ser humano son de origen animal. Por lo tanto, hombres y animales tienen en común bacterias patógenas**, de tal modo que es indispensable combatirlas y prevenirlas a nivel regional, nacional y mundial. Así pues, para reducir la aparición de fenómenos de resistencia, se precisa una armonización mundial e intersectorial de las estrategias y las medidas con vistas a coordinar mejor las políticas de la salud pública, la sanidad animal y el medioambiente.

Es necesario e imprescindible que el uso de antibióticos en los animales disminuya y se haga un uso responsable y prudente para conservar su eficacia terapéutica. De hecho, uno de los puntos importantes que aborda el PRAN es el relativo a la sanidad animal⁶⁸. En este sentido hay que señalar que se ha mejorado el sistema nacional de recogida de datos de ventas de antibióticos de uso veterinario. Además, se está trabajando en la implementación de un sistema nacional de recogida de datos de prescripción veterinaria de antibióticos y se han puesto en marcha los Programa REDUCE en distintos sectores ganaderos. En este contexto, el Acuerdo para la Reducción del Uso de Colistina en Porcino, firmado por empresas que representan el 80 % del sector, ya ha conseguido una reducción del consumo de colistina del 97.18 % (2015-2018)⁶⁹.

El enfoque *One Health* requiere una gran coordinación, una gobernanza fuerte y asociaciones efectivas, como se priorizó en la Agenda 2030 sobre el Desarrollo Sostenible⁷⁰, que reúne los 17 Objetivos, los ODS, de Naciones Unidas. Los desafíos complejos multifacéticos de la RA no pueden ser abordados por una sola persona, institución o gobierno. Requiere un esfuerzo integral y coherente por parte de todos nosotros (Figura 9).

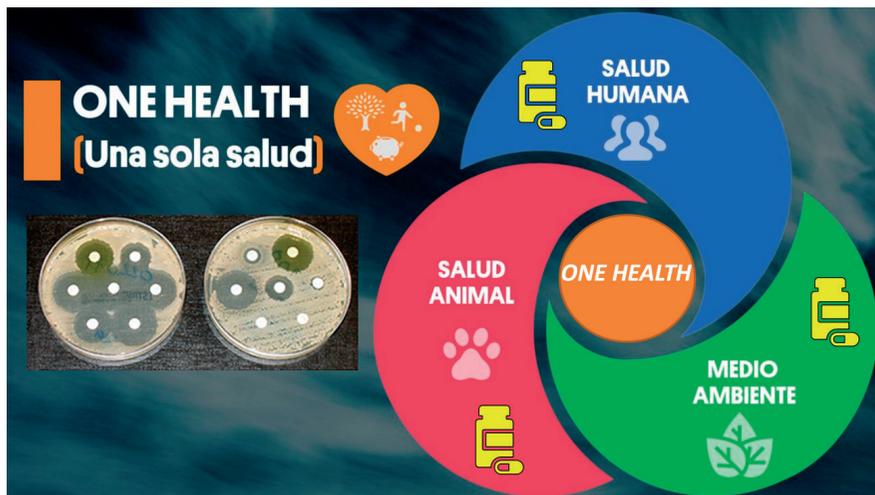


Figura 9. Esquema de la perspectiva «One Health» para el problema de la resistencia a antibióticos.

10. «Juntos podemos hacer grandes cosas»: estrategias para abordar la resistencia a los antibióticos

Yo puedo hacer cosas que tú no puedes, tú puedes hacer cosas que yo no puedo;
juntos podemos hacer grandes cosas
Santa Teresa de Calcuta (1910-1997)

Diversos gobiernos y organismos internacionales han reconocido la gravedad del problema de la RA y han elaborado diferentes planes para combatirla. Así, la OMS ha advertido que, **si no se toman medidas, el mundo está abocado a una era post-antibiótica, es decir, una era sin antibióticos eficaces y, por tanto, muy similar a la previa a su descubrimiento y desarrollo.** Para combatir estos microorganismos multirresistentes es imprescindible disponer de más recursos y que haya una mayor concienciación de la gravedad del problema⁷¹. Para ello, la OMS ha propuesto llevar a cabo las siguientes medidas concretas a nivel mundial⁷²:

- Reforzar los sistemas de vigilancia y monitorización de la resistencia antimicrobiana ya implementados y establecer nuevos sistemas en países de renta baja y media.

- Promover el uso racional de los antibióticos, también en el ámbito veterinario.
- Mejorar la prevención y control de infecciones.
- Fomentar la innovación, investigación y desarrollo de herramientas diagnósticas y nuevos medicamentos para combatir los patógenos resistentes.

En el Reino Unido, en el documento «Abordar las infecciones resistentes a los medicamentos en todo el mundo: informe final y recomendaciones», además de predecir la importancia de la RA en 2050, también **han identificado 10 acciones o frentes importantes para luchar contra la RA**¹⁹:

- Realizar campañas de concienciación pública masiva y global;
- Mejorar la higiene y prevenir la propagación de infecciones;
- Reducir el uso (innecesario) de antimicrobianos en la agricultura y su diseminación en el medioambiente;
- Mejorar la vigilancia mundial de (i) la resistencia a los antimicrobianos y (ii) el consumo de antimicrobianos en humanos y animales;
- Promover pruebas de diagnóstico nuevas y rápidas para detener el uso de antibióticos innecesarios lo antes posible;
- Promover el desarrollo y uso de vacunas y alternativas (terapéuticas);
- Mejorar el número, la remuneración y el reconocimiento de las personas que trabajan en enfermedades infecciosas;
- Establecer un fondo de innovación global para la investigación preclínica y no comercial;
- Promover una mejor inversión en nuevos medicamentos y mejorar los existentes;
- Construir una coalición global para la acción real, a través del G20 y la ONU.

En julio de 2021, **el Grupo de Liderazgo Mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos ha apelado en una declaración a todos los países y dirigentes de diferentes sectores para que tomen medidas audaces que permitan hacer frente a la farmacoresistencia**⁷³. Ha hecho un llamamiento a la acción frente al problema de la RA abogando por:

- Una acción política sostenida sobre la RA aprovechando las oportunidades críticas, incluida la respuesta a la pandemia de COVID-19 y la recuperación, integrándola en la aplicación de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) y promoviendo un enfoque de «One Health».
- La transformación de los ecosistemas de la salud humana, la salud animal, los alimentos, las plantas y el medioambiente, centrándose en la

prevención y el control de las infecciones y en el uso responsable y sostenible de los antimicrobianos.

- La mejora de la vigilancia y el seguimiento del uso de los antimicrobianos y la resistencia en todos los sectores para informar sobre objetivos e intervenciones ambiciosos, basados en la ciencia y el riesgo, a nivel mundial y nacional, para abordar las deficiencias en la respuesta a la RA.
- Una mayor movilización de recursos financieros internos y externos, centrándose en los países de ingresos bajos y medios, para apoyar el desarrollo y la aplicación de planes de acción nacionales ambiciosos y multisectoriales en todos los países.
- Un aumento de las innovaciones eficaces y asequibles en todos los sectores y partes interesadas para garantizar una reserva sostenible de nuevos antimicrobianos (en particular, antibióticos), vacunas, diagnósticos, herramientas de gestión de residuos y alternativas seguras y eficaces a los antimicrobianos, y favorecer un acceso equitativo a los mismos.
- Una mejor comprensión de las vías ambientales para el desarrollo y la transmisión de la RA.

En España, el PRAN ha estructurado su plan para el abordaje de la RA en seis líneas estratégicas comunes para la salud humana y la sanidad animal⁷⁴:

- La vigilancia de la aparición de resistencias y del consumo de antibióticos en nuestro país, tanto en hospitales, explotaciones ganaderas, centros de atención primaria como en la población general. Para ello se crearán sistemas de vigilancia del consumo de antibióticos utilizando datos provenientes de la receta electrónica y se creará un sistema nacional de vigilancia de las resistencias mediante la creación de una red de laboratorios de apoyo.
- El control de la aparición de resistencias, mediante la promoción de programas de uso prudente de los antibióticos y la creación de guías de prescripción.
- La prevención, basada en el fomento de las buenas prácticas de higiene y de otras medidas que permitan la prevención de infecciones en consultorios de atención primaria, hospitales y explotaciones ganaderas, así como el uso de herramientas que faciliten el diagnóstico rápido de las infecciones.
- La investigación para mejorar el conocimiento de las causas y las consecuencias de la aparición y diseminación de la resistencia a antibióticos, además de impulsar el desarrollo de nuevos antibióticos y alternativas a los mismos para el tratamiento de enfermedades infecciosas. Esta tarea se realizará de forma común y estratégicamente alineada con el resto de Europa.

- La formación, con el objetivo de fomentar el conocimiento sobre un uso responsable de los antibióticos y sobre todos los aspectos relacionados con la resistencia a los antibióticos. Esta línea debe ser una constante para todos los profesionales de la salud en todas las etapas de su carrera.
- La comunicación, siempre imprescindible, para concienciar y sensibilizar al consumidor acerca de la problemática de la resistencia a los antibióticos y el buen uso de estos mediante campañas de comunicación integral enfocadas a la población en general y sectores específicos de la población: niños, jóvenes, ancianos, dueños de mascotas, productores del sector primario...

Pero para llevar a cabo estas estrategias es necesaria la aportación de toda la sociedad. Y, en concreto, desde la comunidad científica es urgente avanzar en tres líneas: el desarrollo de nuevos antibióticos, el reposicionamiento de fármacos ya conocidos y la fagoterapia.

10.1. El papel de la ciencia: desarrollo de nuevos antibióticos, reposicionamiento de fármacos, fagoterapia

10.1.1. Desarrollo de nuevos antibióticos

Un país sin investigación es un país sin desarrollo

Margarita Salas (1938-2019)

La RA es un fenómeno complejo y relativamente antiguo que es consecuencia de varios factores. Uno de ellos es la paulatina disminución en la investigación y el desarrollo de nuevos antibacterianos a lo largo de los años⁷⁵. De hecho, podemos ver que, **desde principios de la década de 1980, el número de nuevos antibióticos puestos en el mercado ha ido disminuyendo constantemente hasta alcanzar en el período 2008-2012, el número crítico de solo 2 especialidades aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA), el ente regulador de los medicamentos en Estados Unidos⁷⁶. Así, la FDA ha ido aprobando un promedio anual de 2.9 nuevos antibióticos en los años 60, 2.2 en los 90 y 1.6 a partir del año 2000⁷⁷.**

Hasta principios de la década de 2010, había muy pocas moléculas nuevas, pero la situación parece estar mejorando en los últimos años y de hecho **entre 2018 y 2020, la FDA ha aprobado 9 antibióticos** (Figura 10).

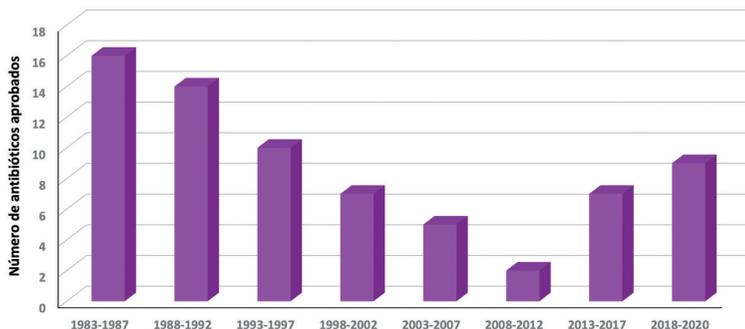


Figura 10. Evolución de antibióticos aprobados por la FDA desde 1983⁷⁸.

Un nuevo informe de la asociación estadounidense de la industria farmacéutica innovadora, PhRMA, muestra que existe un fuerte compromiso del sector por dar respuesta a este problema para la salud pública mundial⁷⁸. **En la actualidad, cerca de 90 antimicrobianos están en desarrollo para combatir las infecciones resistentes a los tratamientos actuales.** Estos potenciales fármacos están dirigidos a combatir 17 patógenos distintos y la utilidad de muchos de ellos se está estudiando en varios de estos microorganismos a la vez (Figura 11).

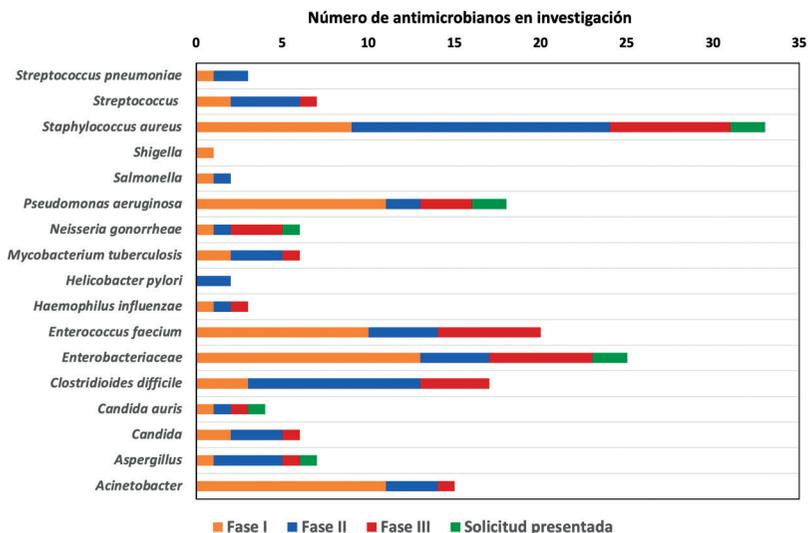


Figura 11. Antimicrobianos en investigación para enfermedades infecciosas producidas por diferentes patógenos⁷⁹.

El desarrollo de nuevos medicamentos es un proceso largo, complejo y arriesgado que requiere entre 10 y 15 años y una inversión media de 2500 millones de euros. Si hablamos de antibióticos, este proceso implica un riesgo aún mayor y el desarrollo de nuevos antimicrobianos puede oscilar entre 10 y 20 años.

Al mismo tiempo, se da la paradoja de que, a pesar de los enormes costes sociales que implican las resistencias antimicrobianas, **los nuevos antibióticos no resultan comercialmente viables dado su uso moderado para preservar su efectividad.** Esta es la razón por la que en los últimos años varias compañías centradas en este campo se han visto abocadas al cierre y otras han abandonado la investigación debido a la falta de viabilidad de los proyectos, lo que ha dado como resultado una importante pérdida de conocimiento y recursos valiosos, así como una carencia de productos en las fases clínicas⁸⁰.

Para abordar los desafíos del desarrollo clínico temprano y las fases posteriores de nuevos medicamentos antimicrobianos se han concretado alianzas e iniciativas innovadoras entre los sectores público y privado. La industria biofarmacéutica, en particular, está tomando diferentes medidas, entre ellas las llevadas a cabo a través del Fondo de Acción AMR⁸¹. Este fondo, dotado con 1000 millones de dólares, tiene como objetivo hacer llegar al mercado de 2 a 4 nuevos antimicrobianos para 2030, centrándose en medicamentos innovadores que aborden las necesidades de salud pública más prioritarias. Este esfuerzo inversor impulsado por la industria también está propugnando a la vez reformas políticas integrales para promover nuevos modelos de reembolso y establecer incentivos que permitan un acceso adecuado de los pacientes, creando un ecosistema sostenible para la I+D y la comercialización de antimicrobianos.

El fondo también proporcionará apoyo técnico a empresas emergentes, dándoles acceso a la amplia experiencia y los recursos de las grandes farmacéuticas para fortalecer y acelerar el desarrollo de nuevos antibióticos. El éxito de este proceso investigador logrará así que la sociedad esté más preparada para la próxima emergencia de salud pública.

10.1.2. Reposicionamiento de fármacos

Comprender las cosas que nos rodean es la mejor preparación
para comprender las cosas que hay más allá

Hipatía de Alejandría (360-415)

En el actual contexto de la creciente aparición de resistencia a los antibióticos conocidos, son necesarios métodos rápidos y económicos para la ampliación inmediata del arsenal terapéutico del que disponemos en la actualidad. En este marco, ha surgido la estrategia del reposicionamiento de fármacos, que consiste en usar medicamentos que ya están comercializados y que tienen otros fines terapéuticos para tratar infecciones por bacterias multirresistentes⁸².

En este sentido, hay que destacar el diseño y desarrollo de modelos matemático-topológicos de predicción de actividad antibacteriana, que permiten la obtención de nuevos fármacos con capacidad antibacteriana y que son herramientas alternativas ante la reducción de las inversiones por parte de la industria farmacéutica en este ámbito. Así dentro de estos métodos estarían los denominados QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationships*) que desempeñan un papel importante, ya que aportan información útil para el diseño racional de nuevas moléculas con un coste mínimo. La gran ventaja de estos métodos QSAR es que son capaces de predecir la actividad farmacológica de un compuesto sin la necesidad de obtenerlo o sintetizarlo previamente. Esto ha hecho que la llamada Química Computacional y la Química Combinatoria Virtual hayan tenido un gran auge en los últimos años. En concreto, en nuestro grupo de investigación en Microbiología Clínica en la Universidad CEU Cardenal Herrera, utilizamos el Método de Conectividad Molecular, que consiste en la obtención de una serie de índices topológicos que se calculan a partir de la estructura de una molécula. De esta forma, podemos clasificar un compuesto como activo o no activo frente a una determinada actividad farmacológica utilizando técnicas de reconocimiento de patrón como el análisis lineal discriminante, las redes neuronales o el análisis de componentes principales⁸³⁻⁸⁶.

Actualmente, comercializar una nueva molécula cuesta entre 2000 y 3000 millones de euros y es un proceso que conlleva entre 10 y 20 años, como hemos comentado anteriormente. Esto es un importante factor disuasorio para la industria farmacéutica, ya que no interesa realizar una inversión así en un antibiótico que, además de ser un tratamiento agudo de corta duración, puede empezar a generar resistencias a los pocos años de estar comercializado y, por lo tanto, no ser rentable. Sin embargo, se estima que reutilizar un fármaco que ya ha pasado

los ensayos preclínicos supone una inversión de 300 millones de euros y 6-7 años. Por esta razón, **el reposicionamiento de fármacos es una buena alternativa para acelerar la llegada de nuevas terapias al mercado. Este campo ofrece un método alternativo y económico para la rápida identificación de nuevos agentes antibacterianos.**

10.1.3. Fagoterapia

Una persona inteligente resuelve un problema.

Una persona sabia lo evita

Albert Einstein (1879-1955)

Otro método alternativo al uso de antibióticos para tratar infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos es la terapia con bacteriófagos, la fagoterapia⁸⁷. Los bacteriófagos son virus que infectan y parasitan exclusivamente a las bacterias. Fueron descubiertos hace un siglo en la Unión Soviética. Se considera que son los microorganismos más ubicuos y abundantes del planeta, responsables de regular de forma natural las poblaciones bacterianas. Tienen un tamaño que varía entre 20 y 200nm, unas 10 veces inferior al de una bacteria. Los bacteriófagos tienen la capacidad de replicarse en el sitio de infección (en presencia de su hospedador), algo que viene condicionado por una de sus características más importantes, la especificidad. Aunque entre la biodiversidad tan masiva que tienen estos microorganismos hay excepciones, estos virus tienden a ser específicos para un determinado género bacteriano o incluso para una sola especie dentro del mismo. Esto, al aplicarlo como terapia dirigida y al contrario que con los antibióticos, permite respetar la microbiota ya que no se atacaría indiscriminadamente a todas las poblaciones bacterianas presentes en el organismo. Aparte de su actividad bactericida, poseen baja toxicidad y pueden penetrar y degradar biofilms, lo que lo convierte en un candidato ideal para atacar bacterias que utilizan este mecanismo y que suelen ser además resistentes a los antibióticos.

Además de todas estas estrategias que hemos citado, los investigadores de **las compañías farmacéuticas están trabajando para desarrollar fármacos nuevos y efectivos, lo que incluye tratamientos antibacterianos innovadores, superando las vías de I+D tradicionales**, como el uso de inhibidores de factores de virulencia, de la adherencia, del *quorum sensing* (comunicación intracelular bacteriana), de los sistemas de secreción y de toxinas; el desarrollo de moléculas que tengan acción sobre la bacteria y sobre el sistema inmune, como los péptidos antimicrobianos; y la búsqueda de anticuerpos monoclonales y vacunas. Otra investigación

prometedora es el sistema CRISPR⁸⁸, para la edición de genomas bacterianos que puede permitir reducir su actividad virulenta y diseñar antibióticos basados en nucleasas CRISPR-Cas 9 programables contra dianas específicas, además de poder combinarse con la fagoterapia, lo que puede representar un prometedor camino en el estudio de nuevas alternativas con alto potencial para eliminar la RA de bacterias altamente patógenas.

10.2. La importancia de la comunicación: divulgación para concienciarnos a todos. Un ejemplo: el proyecto SWICEU

Solo hay dos legados duraderos que podemos dejar a nuestros hijos.

Uno de ellos son raíces, el otro, alas

Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832)

Las causas de esta «era post-antibiótica» a la que nos acercamos son diversas⁸⁹. Tal y como hemos comentado anteriormente, el uso y abuso de antibióticos es el principal responsable de este aumento de las resistencias. Otra causa que favorece la aparición de la RA es que **gran parte de la población desconoce para qué sirven los antibióticos**. Según el Eurobarómetro de la Comisión Europea realizado en 2018, el 48 % de la población europea encuestada pensaba que los antibióticos actúan frente a virus, y un 19 % afirmaba tomar antibióticos para tratar afecciones víricas, como la gripe y el resfriado⁹⁰. Además, el 66 % de los encuestados decía que no recordaba haber recibido información acerca de no tomar antibióticos en los casos de padecer alguna de estas dos enfermedades.

Esta misma encuesta fue realizada en España, obteniendo resultados similares. Los valores referentes al consumo de antibióticos en España son, según el ECDC⁹¹, de los más altos de la Unión Europea, debido según indica el Eurobarómetro, al desconocimiento del uso racional de estos medicamentos. Esta falta de conocimiento sobre el uso de los antibióticos contribuye al incumplimiento de la prescripción facultativa, la pérdida de la adhesión al tratamiento, la automedicación, la falta de medidas higiénico-sanitarias como el lavado de manos o las vacunas, factores clave para una adecuada profilaxis y, en consecuencia, para una disminución del consumo de antimicrobianos⁹².

Unido a todo esto, se añade un bajo nivel de concienciación del problema entre los profesionales sanitarios, desde la prescripción hasta la dispensación⁸⁸. **Los profesionales sanitarios dedican poco tiempo a la formación continuada sobre**

el correcto uso de antimicrobianos y no contribuyen lo suficiente a la formación del ciudadano en el adecuado consumo de estos medicamentos. Esta afirmación quedó reflejada en el Eurobarómetro⁹⁰, donde el 72 % de los encuestados recibió información acerca de no tomar antibióticos de manera innecesaria de otras fuentes no relacionadas con un profesional sanitario, lo que podría desencadenar en un error de conceptos sobre el uso racional de estos medicamentos por no recurrir a un profesional cualificado⁹³. Además, el 56 % declaró que no les realizaron ninguna prueba para descubrir qué causaba la enfermedad antes de recetarles antibióticos. Por tanto, con todos estos datos se observa una necesidad en mejorar la prescripción y la dispensación de antibióticos, pues según la SEIMC⁹², **una de cada dos prescripciones es inadecuada.** Todo ello supone un aumento de las estancias en hospitales y de los costes sanitarios, **ya que las infecciones cada vez son más graves y los tratamientos más prolongados en el tiempo**⁹⁴.

Por todos estos motivos, además de dedicar recursos a la investigación, es muy importante concienciar a la población sobre el uso adecuado de los antibióticos que ya tenemos para que, en la medida de lo posible, no se cumplan las predicciones de fallecimientos por la RA. En este sentido hay varias estrategias puestas en marcha. Una de ellas es el proyecto MicroMundo, auspiciado por la Sociedad Española de Microbiología (SEM), en el que hay involucradas más de 30 universidades en España y Portugal. Este proyecto nace a partir de una iniciativa de la Universidad de Yale en 2012, denominada *Small World Initiative* (SWI)⁹⁵, que se refundó en 2018 como *Tiny Earth*⁹⁶, y en la que actualmente están involucradas más de 200 universidades a nivel mundial, entre ellas nuestra Universidad CEU Cardenal Herrera⁹⁷.

10.2.1. Un ejemplo: el Proyecto SWICEU

Lo que haces marca la diferencia y tienes que decidir
qué tipo de diferencia quieres marcar

Jane Goodall (1934)

En el curso académico 2017-18, la Universidad CEU Cardenal Herrera implantó el proyecto SWICEU que fue llevado a Centros de Educación Secundaria y Bachillerato (CESB) de la provincia de Valencia⁹⁸. Desde ese curso, **hemos involucrado a 80 estudiantes universitarios de la CEU UCH de los grados de Salud, Comunicación e Ingeniería de Diseño; y a 320 estudiantes preuniversitarios pertenecientes a 7 CESBs, en una estrategia de aprendizaje-servicio (ApS) ante el reto de salud global que plantea la RA.**

La metodología pedagógica del ApS implica a los estudiantes universitarios en proyectos de aprendizaje activo con proyección social, de servicio a la comunidad, con una doble dimensión pedagógica y solidaria, vinculando así de manera directa a la Universidad con la ciudadanía, en este caso, en dos vertientes⁹⁹:

- La implicación de jóvenes en un proyecto de ámbito internacional que estimula la vocación de los estudiantes preuniversitarios por la investigación científica, motivándolos para que realicen su formación universitaria en Ciencias Experimentales y de la Salud.
- La concienciación de la sociedad sobre un problema de salud acuciante: la creciente resistencia de las bacterias a los antibióticos y la necesidad de financiar la investigación para el descubrimiento de nuevos antimicrobianos.

En el último curso, 2020-21, a la metodología de aprendizaje-servicio se sumó la gamificación como metodología divulgativa¹⁰⁰. **Hemos desarrollado diversos soportes lúdicos para la divulgación, contando con la colaboración de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT)-Ministerio de Ciencia e Innovación**, en la convocatoria en régimen de concurrencia competitiva para el Fomento de la Cultura Científica, Tecnológica y de la Innovación 2019 (FCT-19-1473). Estos soportes de gamificación para la divulgación han sido de tres tipos:

- Guías para elaborar «microhistorias con microbios», usando bacterias y antibióticos como personajes en audiovisuales, cómics, canciones y otros soportes narrativos. Se han editado dos ediciones de la Guía «Crea tu microhistoria» / Guidelines «*Create your microstory*»¹⁰¹⁻¹⁰².
- Infografías y vídeos con un decálogo de recomendaciones sobre el uso correcto de los antibióticos, en más de 20 idiomas, compartidas a través de la web y las redes sociales (Twitter, Instagram y YouTube)¹⁰³.
- Barajas de cartas «2050: ¡Infección!» y «Superbugs», cuya mecánica se basa en el reto científico de la búsqueda de nuevos antibióticos frente a las bacterias resistentes¹⁰⁴.

Con este proyecto internacional de ciencia ciudadana y aprendizaje-servicio hemos pretendido involucrar a toda la sociedad en el reto de salud que supone la búsqueda de nuevos antibióticos en el entorno natural, pero especialmente a los más jóvenes, universitarios y preuniversitarios, promoviendo en ellos la vocación científica y, al mismo tiempo, hemos trabajado para concienciar sobre el buen uso de los antibióticos ya existentes entre la población, para frenar el avance de las resistencias que las bacterias desarrollan frente a ellos.

El impacto inmediato del proyecto radica en los efectos formativos de una experiencia docente participativa y expansiva, integrada en un proyecto internacional, con una importante proyección social y que integra varios niveles educativos y titulaciones. Desde el punto de vista académico, **el proyecto ha demostrado a los estudiantes de las Ciencias de la Salud y de la Comunicación la importancia de trabajar juntos para contribuir a un desafío de trascendencia global.** Han descubierto que su colaboración es indispensable y que su trabajo bien hecho puede contribuir verdaderamente a mejorar el mundo que les rodea. Nada más universitario y motivador que esto. Además, les ha planteado retos que refuerzan sus competencias transversales, como formar a otros jóvenes, mejorar su capacidad de comunicación y responsabilizarse del desarrollo de su tarea para que la del equipo salga adelante.

Desde el punto de vista comunicativo, **para la Universidad en su conjunto, el carácter internacional del proyecto y lo innovador de su planteamiento han reforzado la imagen de la institución como un referente** entre los colegios participantes y entre los preuniversitarios que valoran su vocación. Y también en los medios de comunicación y, por extensión, ante la sociedad en su conjunto, por el liderazgo y compromiso de la Universidad con un reto de salud y de concienciación como es la RA.

11. Conclusiones

Así es la esperanza, sorprende y abre horizontes,
nos hace soñar lo inimaginable, y lo realiza

Papa Francisco (1936)

La magnitud del impacto de la RA es ahora bien reconocida. Numerosos informes y publicaciones intentan alertarnos sobre la necesidad que tenemos de reaccionar. El abordaje del problema de la RA implica un nuevo reto para la humanidad, porque debe trascender y reflejar la influencia social, cultural, política y económica del siglo XXI, que determina las desigualdades en salud y, por tanto, la persistencia de enfermedades infecciosas, como las causadas por bacterias resistentes.

La implementación de medidas para el control de la RA es imprescindible, pero, para que esta sea eficaz y rentable, debe ser guiada por el conocimiento previo del problema, un conocimiento lo más actualizado, real y completo posible. Ninguna iniciativa individual, de un país, región o grupo profesional puede lograr este objetivo sin una extensa colaboración y coordinación a todos los niveles.

La RA está siendo un tsunami silencioso y puede no parecer tan urgente como la pandemia de COVID-19, pero es igual de peligroso. La crisis de los antibióticos se ha instalado de forma lenta y progresiva, casi inadvertida hasta convertirse en una grave amenaza para la salud pública mundial. En los hospitales de países desarrollados como el nuestro, están ingresados pacientes con infecciones graves producidas por bacterias multirresistentes que ya son intratables, y su diseminación hasta ahora está siendo imparable. La mortalidad, el sufrimiento y el coste de las infecciones producidas por estas bacterias son muy elevadas. **De seguir así las estimaciones de lo que sucederá en el año 2050 son aterradoras, porque las infecciones por bacterias multirresistentes producirán más muertes anuales que el cáncer y el doble de las que ha causado esta pandemia, cada año.**

En cualquier caso, la guerra contra la RA no está perdida. Debemos continuar la lucha y las dos medidas clave son la formación/concienciación y la investigación. Debemos hacer un uso adecuado de los antibióticos, lo que implica un cambio de mentalidad frente a ellos y promover la I+D de nuevos antibacterianos porque necesitamos nuevas moléculas con nuevas estructuras químicas. La comunidad científica debe aprovechar las lecciones aprendidas con la COVID-19 para unir al mundo académico, la industria, y los responsables políticos con el fin de preservar los beneficios de la medicina moderna. De esta forma, quizás finalmente veamos el final del túnel.

Queda mucho camino por delante, la ciencia debe seguir dedicando esfuerzo y tiempo y la administración destinar recursos económicos para que la multi-resistencia bacteriana no se convierta en la principal causa de muerte. Juntos podemos afrontar con posibilidades de éxito la crisis de los antibióticos y de las resistencias bacterianas, pero para ello es imprescindible cambiar el escenario actual, y que las palabras y los planes den paso a la confianza profesional, los recursos, los datos y los resultados, porque de seguir así, la amenaza de volver a la era pre-antibiótica de la medicina estará más cerca. Se trata de un desafío tan complejo y ambicioso como necesario.

Es imprescindible conocer el pasado para comprender el presente e impedir que en el futuro la RA produzca una muerte cada 3 segundos en el mundo. Si llegamos a ese punto todos seremos responsables, porque avisados estamos. **La COVID-19 nos cogió por sorpresa; permitir que la RA se convierta *de facto* en la segunda pandemia del siglo XXI dependerá de nosotros.**

12. Bibliografía

Lo que la mano hace, la mente lo recuerda

María Montessori (1870-1952)

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2018. 13º Programa General de Trabajo 2019-2023. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/328843/WHO-PRP-18.1-spa.pdf>
2. ALÓS, J. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33:692. DOI: 10.1016/j.eimc.2014.10.004
3. PAGALILAUAN, G. L., LIMAYE, A. P. Infections in transplant patients. *Med Clin North Am* 2013; 97:581-600. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2013.03.002>
4. MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.); [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/antibiotics.html>
5. Real Academia Española (RAE). [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es/antibi%C3%B3tico>
6. HANI, D. R. (2010). History of Antibiotics. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: Experiment Resources: <http://www.experiment-resources.com/history-of-antibiotics.html#ixzz1UEqTyt2x>
7. WRIGHT, G. D. Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biol* 2010; 8:123.
8. BELLOSO, W. Historia de los antibióticos. *Revista Hospital Italiano* 2009; 29:102-110. https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/7482_102-111-belloso.pdf
9. FLEMING, A. Nobel Lecture, December 11, 1945. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf>
10. FLEMING, A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol* 1929; 10:226-236.
11. PHAM, T. D. M., ZIORA, Z. M., BLASKOVICH, M. A. T. Quinolone antibiotics. *Medchemcomm* 2019; 10:1719-1739. DOI:10.1039/c9md00120d
12. PÉREZ-GRACIA, M. T., SUAY-GARCÍA, B. (2021). *Neisseria gonorrhoeae* Infections. MDPI. Basel, Switzerland. ISBN 978-3-0365-0790-3 (Hbk) ISBN 978-3-0365-0791-0 (PDF). https://www.mdpi.com/journal/pathogens/special_issues/Neisseria_gonorrhoeae_Infections.

13. SUAY-GARCÍA, B., PÉREZ-GRACIA, M. T. Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: latest developments. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36:1065-1071. DOI: 10.1007/s10096-017-2931-x.
14. SUAY-GARCÍA, B., PÉREZ-GRACIA, M. T. Future Prospects for *Neisseria gonorrhoeae* Treatment. *Antibiotics (Basel)* 2018; 7. pii: E49. DOI: 10.3390/antibiotics7020049.
15. SUAY-GARCÍA, B., PÉREZ-GRACIA, M. T. *Neisseria gonorrhoeae* infections. *Pathogens* 2020, 9:647. DOI: 10.3390/pathogens9080647.
16. PÉREZ-GRACIA, M. T., SUAY-GARCÍA, B. Gonorrhoea. En: *Diagnostics to Pathogenomics of Sexually Transmitted Infections*. S. K. Singh (Ed.). Ed. John Wiley & Sons/Wiley-Blackwell Press. 2018:181-209. ISBN: 9781119380849. DOI: 10.1002/9781119380924.ch10
17. ABRAHAM, E. P., CHAIN, E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Rev Infect Dis* 1940; 10:677-678.
18. DAVIES, J., DAVIES, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010; 74:417-433. DOI: 10.1128/MMBR.00016-10
19. Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
20. Review on Antimicrobial Resistance. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://amr-review.org/>
21. Eurostat. Statistics Explained. 2016. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/File:Demographic_balance,_2016_%28thousands%29.png
22. A Threat to Our Economic Future March 2017. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/pdf/final-report.pdf>
23. World Health Organization. Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf
24. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. 2015. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/plan_nacional_resistencia_antibioticos.pdf

25. Plan Nacional frente a la resistencia a los antibióticos 2019-2021. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran_2019-2021_0.pdf?file=1&type=node&id=497&force=0
26. Antimicrobial use in Food systems. 2021. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/ghg-statement-on-amu-in-food-systems-\(final-pre-meeting-version-23-aug\).pdf?sfvrsn=f993a93b_5](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/ghg-statement-on-amu-in-food-systems-(final-pre-meeting-version-23-aug).pdf?sfvrsn=f993a93b_5)
27. SANZ GARCÍA, F. (2020). Predicción de la resistencia a antibióticos, intrínseca y adquirida, en *Pseudomonas aeruginosa*. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/693859>
28. OROMÍ DURICH, J. Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Medicina integral* 2000, 36: 367-370
29. DAVIES, J., DAVIES, D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010; 74:417-433. DOI: 10.1128/MMBR.00016-10.
30. SUAY-GARCIA, B., GALAN, F., RODRIGUEZ-IGLESIAS, M. A., PÉREZ-GRACIA, M. T. Detection and Characterization of Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Producing *Escherichia coli* in Animals. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 2019; 19:115-120. DOI: 10.1089/vbz.2018.2333.
31. Report of the Joint Committee of the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. Swann Committee Report. London: HMSO, 1969.
32. Princeton University. Antibiotic resistance in food animals nearly tripled since 2000 ScienceDaily. (2019). [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/10/191009132321.htm>
33. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA). Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA, JIACRA III. 2016–2018. Stockholm, Parma, Amsterdam: ECDC, EFSA, EMA; 2021. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/JIACRA-III-Antimicrobial-Consumption-and-Resistance-in-Bacteria-from-Humans-and-Animals.pdf>
34. Informe Anual PRAN. Junio 2019-Junio 2020. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: https://resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/informe_anual_pran_2019_2020_0.pdf?file=1&type=node&id=577&force=0

35. GRAVE, K., TORREN-EDO, J., MACKAY, D. Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:2037-2040.
36. UNGEMACH, F. R., MÜLLER-BAHRDT, D., ABRAHAM, G. Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *Int J Med Microbiol* 2006; 296:33-38.
37. MARSHALL, B. M., LEVY, S. B. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24:718-733.
38. KLEIN, E. Y., VAN BOECKEL, T. P., MARTINEZ, E. M., PANT, S., GANDRA, S., LEVIN, S. A., *et al.* Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115:E3463-E3470. DOI: 10.1073/pnas.1717295115
39. VAN BOECKEL, T. P., PIRES, J., SILVESTER, R., ZHAO, C., SONG, J., CRISCUOLO, N. G., *et al.* Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. *Science* 2019; 365:eaaw1944. DOI: 10.1126/science.aaw1944
40. SCHAR, D., KLEIN, E. Y., LAXMINARAYAN, R., GILBERT, M., VAN BOECKEL, T. P. Global trends in antimicrobial use in aquaculture. *Sci Rep.* 2020; 10:21878. DOI: 10.1038/s41598-020-78849-3.
41. Categorisation antibiotics in the European Union. 2019. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_es.pdf https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf
42. 2020 Progress Report. January 2020. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.amrindustryalliance.org/wp-content/uploads/2020/01/AMR-2020-Progress-Report.pdf>
43. Lack of access to antibiotics is a major global health challenge. *Science Daily*. Web. April 2019. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/04/190409135849.htm>
44. Antibiotic resistance threats in the United States 2019. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>

45. CASSINI, A., HÖGBERG, L. D., PLACHOURAS, D., QUATTROCCHI, A., HOXHA, A., SIMONSEN, G. S., *et al.*; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019, 19:56-66. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4
46. Más de 35.000 personas mueren cada año con infecciones causadas por bacterias multirresistentes. 2018. SEIMC. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: https://seimc.org/contenidos/noticias/2018/seimc-nt-180517-presentacion_del_registro_de_pacientes_BMR_SEIMC.pdf
47. PIETERSEN, E., IGNATIUS, E., STREICHER, E. M., MASTRAPA, B., PADANILAM, X., POORAN, A., *et al.* Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: A cohort study. *Lancet* 2014; 383:1230-1239 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62675-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62675-6)
48. ResistanceMap. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://resistancemap.cddep.org/>
49. FOUNOU, R. C., BLOCKER, A. J., NOUBOM, M., TSAYEM, C., CHOUKEM, S. P., DONGEN, M. V., *et al.* The COVID-19 pandemic: a threat to antimicrobial resistance containment. *Future Sci OA* 2021, 10;7:FSO736. DOI: 10.2144/fsoa-2021-0012. PMID: 34290883; PMCID: PMC8204817.
50. CASAS-ROJO, J. M., ANTÓN-SANTOS, J. M., MILLÁN-NÚÑEZ-CORTÉS, J., LUMBREERAS-BERMEJO, C., RAMOS-RINCÓN, J. M., ROY-VALLEJO, E., *et al.*; Grupo SEMI-COVID-19 Network. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19 *Rev Clin Esp* 2020; 220:480-494. DOI: 10.1016/j.rce.2020.07.003.
51. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021; 397:605-612. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00149-5.
52. ZHOU, E, YU, T, DU, R., FAN, G., LIU, Y., LIU, Z., *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
53. Could Efforts to Fight the Coronavirus Lead to Overuse of Antibiotics?. 2021. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2021/03/could-efforts-to-fight-the-coronavirus-lead-to-overuse-of-antibiotics>

54. RAWSON, T. M., MOORE, L. S. P., ZHU, N., RANGANATHAN, N., SKOLI-MOWSKA, K., GILCHRIST, M., *et al.* Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2459-2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530.
55. ARSHAD, M., MAHMOOD, S. E., KHAN, M., HASAN, R. Covid -19, misinformation, and antimicrobial resistance. *BMJ* 2020; 371:m4501. DOI: 10.1136/bmj.m4501.
56. The Intersection of Antibiotic Resistance (AR), Antibiotic Use (AU), and COVID-19 for the Presidential Advisory Council on Combating Antibiotic-Resistant Bacteria 2020. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/srinivasan-covid-and-amr-overview.pdf>
57. COVID-19 & Antibiotic Resistance. 2021. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>
58. MONTORO DASÍ, L., VILLAGRA GARCIA, A., SEVILLA-NAVARRO, S., PÉREZ GRACIA, M. T., VEGA, S., MARÍN ORENGA, C. The dynamic of antibiotic resistance in commensal *Escherichia coli* throughout the growing period in broiler chickens: fast-growing *vs* slow-growing breeds. *Poultry Science* 2019; 99: 1591-1597. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.10.080>.
59. MONTORO DASÍ, L., VILLAGRA GARCIA, A., SEVILLA-NAVARRO, S., PÉREZ-GRACIA, M. T., VEGA, S., MARÍN ORENGA, C. Commensal *Escherichia coli* Antimicrobial Resistance and Multidrug-Resistance Dynamics During Broiler Growing Period: Commercial *vs.* Optimal Farm Conditions. *Animals* 2021; 11:1005. <https://doi.org/10.3390/ani11041005>.
60. MARTÍN-MALDONADO, B., MONTORO-DASI, L., PÉREZ-GRACIA, M. T., JORDÁ, J., VEGA, S., MARCO-JIMÉNEZ, F., *et al.* Wild Bonelli's eagles (*Aquila fasciata*) as carrier of antimicrobial resistant *Salmonella* and *Campylobacter* in Eastern Spain. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2019; 67:101372. DOI: 10.1016/j.cimid.2019.101372.
61. SUAY-GARCÍA, B., PÉREZ-GRACIA, M. T. Present and Future of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) Infections. *Antibiotics (Basel)* 2019; 8:122. DOI: 10.3390/antibiotics8030122.
62. WOODFORD, N., WAREHAM, D. W., GUERRA, B., TEALE, C. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and non-*Enterobacteriaceae* from animals and the environment: an emerging public health risk of our own making?. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:287-291. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt392>

63. ROBINSON, T. P., BU, D. P., CARRIQUE-MAS, J., FÈVRE, E. M., GILBERT, M., GRACE, D., *et al.* Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2016; 110:377-380. <http://dx.doi.org/10.1093/trstmh/trw048>
64. MAYOR ZARAGOZA, F., FARIÑAS GUERRERO, F., VEGA GARCÍA, S. (2019). *One Health. Cambio climático, contaminación ambiental y el impacto sobre la salud humana y animal.* Zaragoza (España) Amazing Books. ISBN: 978-84-17403-52-2
65. DOMÉNECH ZAPATA, C. (2020). El problema de la resistencia a antibióticos: la colistina en el ganado porcino. Trabajo Fin de Grado en Veterinaria. Universidad CEU Cardenal Herrera.
66. KARESH, W. B., COOK, R. A. One world--one health. *Clin Med (Lond)* 2009; 9:259-260. DOI: 10.7861/clinmedicine.9-3-259.
67. EVANS, B. R., LEIGHTON, F. A. A history of One Health. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* 2014; 33:413-20. DOI:10.20506/rst.33.2.2298
68. Programas de reducción en sanidad animal. PRAN. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/control/programas-reduccion-sanidad-animal>
69. Primer informe programa reduce colistina. 2017. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: https://resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/primer_informe_programa_reduce_colistina.pdf?file=1&type=node&id=386&force=0
70. Objetivos de Desarrollo Sostenible. 2015. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
71. SUAY-GARCIA, B., PÉREZ-GRACIA, M. T. The antimicrobial therapy of the future: combating resistances. *Journal of Infectious Diseases and Therapy* 2014; 2:146. <http://dx.doi.org/10.4172/2332-0877.1000146>
72. Call to Action on Antimicrobial Resistance (AMR)-2021. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.un.org/pga/75/wp-content/uploads/sites/100/2021/04/Call-to-Action-on-Antimicrobial-Resistance-AMR-2021.pdf>
73. Priorities of the global leaders group on AMR for 2021-2022. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/alg-action-plan-july-2021_final.pdf?sfvrsn=daa1bd02_5&download=true

74. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/folleto_pran.pdf
75. DUVAL, R. E., GRARE, M., DEMORÉ, B. Fight Against Antimicrobial Resistance: We Always Need New Antibacterials but for Right Bacteria. *Molecules* 2019; 24:3152. <https://doi.org/10.3390/molecules24173152>
76. U.S. Food & Drug Administration. Drug Approvals and Databases. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/default.htm>
77. Center Watch. FDA Approved Drugs for Infections and Infectious Diseases. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs/therapeutic-area/25/infections-and-infectious-diseases>
78. ANDREI, S., DROC, G., STEFAN, G. FDA approved antibacterial drugs: 2018-2019. *Discoveries (Craiova)* 2019; 31:e102. DOI: 10.15190/d.2019.15.
79. PhRMA. Medicines in Development for Antimicrobial Resistance (AMR) 2021 Drug List. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: https://phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/MID-Reports/MID_Antimicrobial_Resistance_Drug-List_2021.pdf
80. PhRMA. Fact Sheet on Challenges with AMR. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: https://phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/A-C/AMR-Ecosystem-Challenges-Background-der_PhRMA.pdf
81. AMR action fund. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.amractionfund.com>
82. SUAY GARCÍA, B. (2019). Desarrollo de modelos matemático-topológicos a partir de quinolonas para predecir actividad antibacteriana frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). Búsqueda y obtención de nuevos antibacterianos. Universidad CEU Cardenal Herrera. Tesis Doctoral. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.ceu.es/handle/10637/10110>
83. BUESO-BORDILS, J. I., PEREZ-GRACIA, M. T., SUAY-GARCIA, B., DUART, M. J., MARTIN ALGARRA, R. V., LAHUERTA ZAMORA, L., *et al.* Topological pattern for the search of new active drugs against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Med Chem* 2017; 138:807-815. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.07.010

84. SUAY-GARCÍA, B., ALEMÁN-LÓPEZ, P., BUESO-BORDILS, J. I., FALCÓ, A., PÉREZ-GRACIA, M. T., ANTÓN-FOS, G. M. Topological Index *Nclass* as a factor determining the antibacterial activity of quinolones against *Escherichia coli*. *Future Medicinal Chemistry* 2019; 11: 2255-2262. DOI: 10.4155/fmc-2019-0073
85. SUAY-GARCIA, B., BUESO-BORDILS, J. I., FALCÓ, A., PÉREZ-GRACIA, M. T., ANTÓN-FOS, G., ALEMÁN-LÓPEZ, P. Quantitative structure–activity relationship methods in the discovery and development of antibacterials. *WIREs Computational Molecular Science* 2020: e1472. <https://doi.org/10.1002/wcms.1472>
86. SUAY-GARCIA, B., FALCÓ, A., BUESO-BORDILS, J. I., ANTÓN-FOS, G., PÉREZ-GRACIA, M. T., ALEMÁN-LÓPEZ, P. Tree-based QSAR model for drug repurposing in the discovery of new antibacterial compounds against *Escherichia coli*. *Pharmaceuticals* 2020; 13:431; <https://doi.org/10.3390/ph13120431>
87. LIN, D. M., KOSKELLA, B., LIN, H. C. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017; 8:162-173. DOI:10.4292/wjgpt.v8.i3.162
88. GHOLIZADEH, P., KÖSE, Ş., DAO, S., GANBAROV, K., TANOMAND, A., DAL, T., *et al.* How CRISPR-Cas System Could Be Used to Combat Antimicrobial Resistance. *Infect Drug Resist* 2020; 13:1111-1121. DOI:10.2147/IDR.S247271
89. KWON, J. H., POWDERLY, W. G. The post-antibiotic era is here. *Science* 2021; 373:471. DOI: 10.1126/science.abl5997. <https://science.sciencemag.org/content/373/6554/471>
90. European Commission. Special Eurobarometer 478 – November 2018. Final report. Brussels (BE). “Antimicrobial Resistance” Report. 2018. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <http://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/index.cfm/ResultDoc/download/DocumentKy/84386>. DOI: 10.2875/92205
91. KLEIN, E. Y., VAN BOECKEL, T. P., MARTINEZ, E. M., PANT, S., GANDRA, S., LEVIN, S. A., *et al.* Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *PNAS* 2018; 115:E3463-E3470. DOI: 10.1073/pnas.1717295115
92. CISNEROS HERREROS, J. M., PEÑALVA MORENO, G. La crisis de los antibióticos: profesionales sanitarios, ciudadanos y políticos, todos somos responsables. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018; 36:259-261. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.02.002
93. DYAR, O. J., BEOVIĆ, B., VLAHOVIĆ-PALČEVSKI, V., VERHEI, T., PULCINI, C. How can we improve antibiotic prescribing in primary care? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14:403-413. DOI: 10.1586/14787210.2016.1151353

94. TARÍN PELLÓ, A. (2019). Estudio de la biodiversidad y actividad antimicrobiana de microorganismos aislados en suelo. Trabajo Fin de Grado en Farmacia. Universidad CEU Cardenal Herrera.
95. Small World Initiative@Crowdsourcing Antibiotic Discovery™. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <http://www.smallworldinitiative.org/>
96. Tiny Earth. [Consultado 8 septiembre 2021]. Disponible en: <https://tinyearth.wisc.edu/>
97. SWICEU UCH. 2017-2021. <https://medios.uchceu.es/actualidad-ceu/etiqueta/swiceu/>
98. PÉREZ GRACIA, M. T., GALIANA ROSELLÓ, C., SUAY GARCÍA, B., BUESO BORDILS, J. I., MARCO, E. (2018). Descubrimiento de nuevos antibióticos: implantación del proyecto Small World Initiative en la Universidad Cardenal Herrera-CEU (SWI@CEU). En: VII Jornada de Innovación y Mejora de la Docencia. Universidad CEU Cardenal Herrera, 89-104. ISBN 978-84-09-03231-0.1.
99. BUESO-BORDILS, J. I., SUAY-GARCÍA, B., GALIANA-ROSELLÓ, C., MARCO-CRESPO, E., PÉREZ-GRACIA, M. T. Evaluation of the Impact of the Tiny Earth Project on the Knowledge About Antibiotics of Pre-university Students in the Province of Valencia on Three Different School Years (2017–2020). *Frontiers in Microbiology* 2020; 11:2921. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2020.576315>
100. PÉREZ GRACIA, M. T., GALIANA, C., BUESO, J. I., SUAY GARCÍA, B., MARCO CRESPO, E. La estrategia ‘overall winner’ del equipo CEUMicroMundo/SWI-CEU”. *Revista SEM@FORO Microbiología SEM* 2020; 69.
101. PÉREZ GRACIA, M. T., BUESO, J. I., GALIANA, C., MARCO CRESPO, E., SUAY GARCÍA, B. (2021). Crea tu microhistoria. Guía para creadores de microhistorias con microbios. 2.^a Edición. ISBN 978-84-09-29508-1. Universidad CEU Cardenal Herrera.
102. PÉREZ GRACIA, M. T., BUESO, J. I., GALIANA, C., MARCO CRESPO, E., SUAY GARCÍA, B. (2021). Create your microstory. Guidelines for microbe inspired microstories. 2nd Edition. ISBN 978-84-09-29509-8. Universidad CEU Cardenal Herrera.
103. Microhistorias SWI@CEU. (2017-2020). <https://www.youtube.com/playlist?list=PLDt-M0gErNrzKnKU9FjvIUtRuURX0nSBm>
104. SUAY, B. DE JUAN, J., TARÍN, A., FERNÁNDEZ, M., MARCO, E., PÉREZ GRACIA, M. T. (2019). 2050 ¡Infección! Universidad CEU Cardenal Herrera.

