

OBSERVATORIO SALUD Y MEDIO AMBIENTE

LA RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS DESDE LA PERSPECTIVA “ONE HEALTH”



DKV
Salud y bienestar

Activistas de la salud

**ONE
HEALTH**
UNA SOLA SALUD

**LA RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS
DESDE LA PERSPECTIVA “ONE HEALTH”**

Noviembre 2022

Dirección

MIGUEL GARCÍA LAMIGUEIRO, DKV

Coordinación

ANA LAPEÑA LAIGLESIA, ECODES
PATRICIA SÁNCHEZ MARTÍNEZ, DKV

Asesoría técnica

EVA GONZÁLEZ LASHERAS, ECODES

Apoyo técnico

ESTEFANÍA LANGARITA GRACIA, ECODES
JAVIER MONTERDE SERRANO, ECODES

Diseño y maquetación

JOSEP TURON TRIOLA

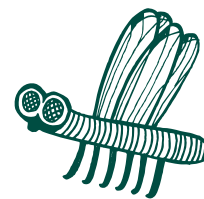
Octubre 2022

ISBN 978-84-09-46839-3

Agradecimientos

A todas las personas expertas que han redactado artículos en esta publicación.

ÍNDICE



PRESENTACIÓN

10 Josep Santacreu. Consejero delegado de DKV.

INTRODUCCIÓN

11 Víctor Viñuales Edo. Director ejecutivo de ECODES.

BLOQUE 1

INTRODUCCIÓN: LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS, UN PROBLEMA DE SALUD GLOBAL

- 14 Resistencia a los antibióticos. Concepto, causas y modos de propagación.
- 19 Impactos de la resistencia a los antimicrobianos sobre la salud humana e implicación en el sistema de salud
- 23 La implicación del COVID-19 en el desarrollo y propagación de la resistencia a los antimicrobianos
- 27 La resistencia a los antimicrobianos bajo el enfoque “One Health”

BLOQUE 3

RELACIÓN DE LA SANIDAD ANIMAL, LA PRODUCCIÓN VEGETAL Y LA SEGURIDAD ALIMENTARIA EN LA EVOLUCIÓN DEL PROBLEMA DE LA RAM Y EN LA BÚSQUEDA DE SOLUCIONES

- 52 La producción de alimentos y diseminación de resistencias a los antimicrobianos
- 55 Controlar la salud animal para controlar las resistencias antimicrobianas
- 60 Cómo optimizar el uso de los antimicrobianos en producción animal y no morir en el intento
- 69 Las resistencias se vuelven salvajes, la fauna como centinela
- 72 Fauna silvestre y animales de compañía. Reservorios “olvidados” de la resistencia a los antimicrobianos

BLOQUE 2

EL MEDIO AMBIENTE COMO RESERVORIO DE RESISTENCIAS Y CONECTOR DE LOS DISTINTOS ECOSISTEMAS BACTERIANOS

- 34 La dimensión medioambiental de la resistencia a los antimicrobianos
- 38 Contaminantes emergentes y la co-selección
- 42 Las EDAR y los vertederos puntos clave de interacción entre humanos y medio ambiente
- 45 El cambio climático y la resistencia a los antimicrobianos

BLOQUE 4

INVESTIGANDO: NUEVOS ANTIMICROBIANOS Y BACTERIÓFAGOS ALIADOS EN LA LUCHA CONTRA LA RAM

- 78 El desarrollo de nuevos antimicrobianos. Una tarea difícil. Una tarea de todos.
- 83 Resistencias a los antibióticos: el papel de la industria farmacéutica de salud animal
- 86 ENTREVISTA - César de la Fuente Núñez: “Antibióticos descubiertos y creados por ordenador en nuestro laboratorio ya son capaces de combatir a bacterias superresistentes.”
- 88 Terapia fágica: virus que infectan bacterias como agentes terapéuticos

BLOQUE 5 **PLANIFICACIÓN Y ACCIÓN FRENTE A LA RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS**

- 96 Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos
- 100 Guías de Terapéutica Antimicrobiana del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos
- 102 Las resistencias a los antimicrobianos: ¿a qué nos enfrentamos?
- 110 Medidas de prevención y control de la infección en el ámbito sanitario, sociosanitario y en la comunidad para hacer frente a la RAM
- 119 Condicionantes de la prescripción de antimicrobianos por los profesionales sanitarios
- 124 Medidas para promover el uso responsable de los antimicrobianos por los profesionales sanitarios
- 130 El rol de la enfermería ante la resistencia bacteriana a los antibióticos
- 134 El farmacéutico comunitario y las resistencias a los antimicrobianos
- 140 El papel de SIGRE en la lucha contra la resistencia a los antibióticos



BLOQUE 6 **CIENCIA CIUDADANA: PROMOViendo LA FORMACIÓN Y PARTICIPACIÓN ANTE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS**

- 144 SAFE - Superbug Awareness For Education
- 146 MicroMundo. Ciencia ciudadana contra resistencia bacteriana a los antibióticos desde la comunidad educativa

BLOQUE 7 **CÓMO AFECTAN LOS FACTORES SOCIOECONÓMICOS A LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS**

- 154 Los grupos más vulnerables en resistencia a los antimicrobianos
- 157 La promoción de la salud como acción determinante para abordar la resistencia a los antimicrobianos
- 162 Los impactos de la resistencia a los antimicrobianos en los Objetivos de Desarrollo Sostenible



MENSAJES CLAVE: DATOS Y CIFRAS



—**LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)** ha declarado que la resistencia a los antimicrobianos - grupo de fármacos que luchan contra una serie de infecciones, como las causadas por bacterias (antibióticos), virus (antivirales), hongos (antifúngicos) y parásitos (antiparasitarios) - es una de las 10 principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad.



—**LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS (RAM)** es un proceso natural que ocurre cuando los microorganismos que causan la infección (por ejemplo, las bacterias) sobreviven a la exposición a un fármaco (como los antibióticos) que normalmente los mataría o detendría su proliferación. Esto permite que las cepas que sean resistentes a un medicamento crezcan y se propaguen.



—**LAS RESISTENCIAS** pueden originarse en multitud de reservorios pudiéndose transmitir desde personas, animales, alimentos, aguas (de consumo y residuales), superficies... por vía oral, área o por contacto. Estos mecanismos de diseminación de resistencia a los antimicrobianos y las propuestas para evitarla se tratan en detalle en este Observatorio.



—**EL USO INADECUADO** de antimicrobianos en plantas, animales y humanos; la falta de higiene, agua limpia, saneamiento y de acceso equitativo a recursos sanitarios; la liberación de contaminantes en el medio ambiente y el cambio climático han aumentado la presencia de bacterias resistentes a los antibióticos hasta tal punto que están comprometiendo la eficacia de estos fármacos como herramienta terapéutica. Los expertos advierten que si no se toman medidas urgentes podríamos estar ante una era post-antibiótica.



—**ADEMÁS, LA RAM** no está comprometiendo únicamente la lucha contra las enfermedades infecciosas, también está poniendo en riesgo la lucha contra enfermedades crónicas como el cáncer, las cardiopatías y la diabetes, donde los antibióticos son cruciales para evitar infecciones. Intervenciones quirúrgicas rutinarias como cesáreas o trasplantes de órganos de relativo bajo riesgo podrían convertirse en una pesadilla en un escenario de bacterias resistentes.

—**SEGÚN UN RECIENTE ESTUDIO** publicado en The Lancet, a nivel mundial en 2019 hubo 4,9 millones de muertes asociadas indirectamente con las resistencias bacterianas, incluidas 1,27 millones de muertes atribuibles directamente a las resistencias bacterianas. En Europa, en 2015, las infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos causaron 33.100 muertes (un impacto similar en la salud pública al que resulta tras sumar gripe, SIDA y tuberculosis). Para España, según el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos, se estiman en unas 4.000 muertes (cuatro veces más que las provocadas por accidentes de tráfico).



—**EL GRUPO DE COORDINACIÓN INTERORGANISMOS SOBRE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS** de las Naciones Unidas advierte: si no se toman medidas las enfermedades farmacorresistentes podrían causar 10 millones de defunciones anuales en 2050 ¡Una persona cada tres segundos! Incluso ese periodo podría haberse acortado por el uso masivo de antibióticos durante la actual pandemia por COVID-19.



—**EL IMPACTO ECONÓMICO** también es importante. Solo en EE.UU., más de dos millones de infecciones al año están causadas por bacterias resistentes, lo que supone un coste al sistema sanitario estadounidense de 20.000 millones de dólares cada año. Naciones Unidas alerta de posibles daños a la economía hasta un nivel catastrófico como la crisis financiera mundial de 2008 que podría empujar a unos 24 millones de ciudadanos a la pobreza extrema.



—**EN LA BÚSQUEDA DE SOLUCIONES**, el desarrollo de nuevos antimicrobianos es especialmente complicado, arriesgado, requiere mucho tiempo (entre 8 y 18 años) y un enorme soporte económico (>100-500 millones de euros). Nos comenta César de la Fuente: “Hoy en día desarrollar un medicamento cuesta más que llevar un cohete a la Luna...”.



—**SEGÚN LA OMS**, sobre los antibióticos que se encuentran actualmente en desarrollo existen 77 antibióticos y/o combinaciones de antibióticos en la fase clínica, de los cuales 45 (58 %) son moléculas tradicionales y 32 (42 %) lo que denominan antibióticos no tradicionales entre los que se incluyen anticuerpos, bacteriófagos, enzimas derivadas de fagos, agentes moduladores del microbioma y fármacos inmunomoduladores.



—**UNA NUEVA VÍA** en la investigación en nuevos antibióticos es la aplicación de técnicas de inteligencia artificial sobre el genoma humano. Han sido capaces de encontrar 2.603 péptidos antimicrobianos encriptados en proteínas no relacionadas con el sistema inmune y con capacidad para destruir bacterias patógenas por distintos mecanismos.



—**EL INTENSO Y DINÁMICO PROCESO** evolutivo de los fagos como parásitos de las bacterias ha llevado, además, a la existencia de una inmensa variabilidad de fagos diferentes, lo que implica que hoy podamos aislar fácilmente fagos adecuados para tratar gran variedad de bacterias infecciosas de lugares tales como los océanos, el suelo o las aguas residuales. El actual estado de estos desarrollos tecnológicos permite prever que los fagos permitirán si no solventar definitivamente, al menos aliviar el problema de las resistencias.



—**ESPAÑA** fue uno de los países pioneros en la Unión Europea, y a nivel mundial, en poner en marcha un sistema para la recogida y tratamiento ambiental de los medicamentos sobrantes o caducados (incluidos antibióticos) a través de los Puntos SIGRE existentes en las farmacias de toda la geografía española. Su sistema permite mantener estos residuos dentro del control del canal farmacéutico, hasta su entrega a los correspondientes gestores de residuos autorizados. Se consiguen ventajas socio-sanitarias (evita accidentes, sustracciones, tráfico ilícito y falsificaciones) y medioambientales (menor impacto ambiental asociado al transporte de los residuos). Desde el punto de vista sanitario, es muy importante que los restos del medicamento se lleven a la farmacia y se depositen en el Punto SIGRE, evitándose así la tentación de una automedicación incontrolada.

—**EN ESTE DOCUMENTO** también mostramos dos iniciativas de ciencia ciudadana como herramienta para promover el conocimiento y la participación en la acción ante la RAM. La iniciativa SAFE - Superbug Awareness For Education empodera a estudiantes universitarios y preuniversitarios como piezas claves en la transferencia de conocimiento a nuestra sociedad despertando su interés por la temática y sobre todo promoviendo a desarrollar sus habilidades comunicativas. El segundo proyecto, MicroMundo, es una iniciativa



educativa y colaborativa para el descubrimiento de nuevos antibióticos. Se pretende que sean los más jóvenes los responsables de la transmisión del conocimiento a la comunidad. Su segundo objetivo es el de generar y potenciar vocaciones STEM (Science, Technology, Engineering, Mathematics, por sus siglas en inglés) e interés por el I+D en Biomedicina.



—**EN ESPAÑA** no se ha infravalorado el problema de la RAM. En 2014 nació el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el que participan los 10 ministerios, todas las comunidades autónomas, 70 sociedades científicas, organizaciones colegiales, asociaciones profesionales, universidades y más de 300 colaboradores expertos. Se han elaborado más de 60 documentos de consenso que están sirviendo como base para la implementación de un total de 80 medidas en todo el ámbito nacional. Todas estas acciones se han traducido en una muy notable reducción del consumo de antibióticos. Desde la creación del PRAN hasta 2020 inclusive, el consumo en salud humana registró una bajada del 32,4 %, mientras que las ventas de antibióticos veterinarios se redujeron casi un 57 %.



—**LA LUCHA CONTRA LA RAM** es un fenómeno inherente a los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). El aumento de la RAM dificulta la consecución de muchos de los ODS, pero los avances hacia su logro (por ejemplo, un mejor acceso a agua salubre y saneamiento, la producción y consumo de alimentos más sostenible y el uso adecuado de los antimicrobianos en seres humanos y animales) ayudarán a resolver la crisis mundial que supone la RAM. En este Observatorio mostramos las maneras en las que la RAM impide alcanzar los ODS y cómo el avance en los ODS beneficia a la reducción de la RAM.



—**LA RAM ES UNA CUESTIÓN** que también genera problemas ecológicos que se distinguen por interacciones complejas en las que intervienen diversas poblaciones microbianas que afectan a la salud de las personas, los animales y el medioambiente. El medioambiente representa un papel muy importante en el proceso de diseminación de las resistencias, ya que actúa como reservorio y vía de propagación.



—**LA NATURALEZA COMPLEJA** de la diseminación de la resistencia a los antibióticos requiere una perspectiva holística que tenga en cuenta las interacciones estructurales e intrínsecas entre salud humana, ambiental y animal las cuales conforman entidades inherentes. Tal y como señala la OMS, “la RAM es un problema complejo que requiere un enfoque multisectorial unificado. El enfoque “Una salud” (One Health) reúne a diferentes sectores y partes interesadas que intervienen en la salud de los seres humanos, los animales acuáticos y terrestres y las plantas, en la producción de alimentos humanos y piensos, y en el medio ambiente para establecer lazos de comunicación y colaborar en el proyecto y puesta en marcha de programas, políticas, legislación e investigaciones para lograr mejores resultados de salud pública.



—**ADEMÁS, LA VISIÓN “UNA SALUD”** permite abordar la salud humana desde una perspectiva más amplia que considere también los determinantes socioeconómicos y ecológicos, apoyando acciones de promoción de la salud y el estilo de vida saludable. El problema de las bacterias resistentes a los antibióticos no afecta del mismo modo a toda la población, las personas con patologías crónicas, los ancianos y los grupos más vulnerables son aquellos que se ven más perjudicados.



—**SI NO ACTUAMOS** de manera urgente para frenar la resistencia a los antimicrobianos las bacterias volverán a ser la primera causa de muerte para la humanidad. La vida de 10 millones de personas anualmente para 2050 está en peligro, e incluso antes según diferentes investigaciones. **TODAS Y TODOS DEBEMOS ACTUAR YA, TÚ ERES PARTE DE LA SOLUCIÓN.**

“La resistencia a los antimicrobianos es como una pandemia a cámara lenta. Debemos unirnos para hacer frente a esta amenaza mundial. Es un enemigo letal y silencioso, y por eso debemos prestarle más atención para poder mantener la eficacia de los tratamientos médicos”.

Mia Mottley, Primera Ministra de Barbados, durante la reunión inaugural del Grupo de liderazgo mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos.

RECOMENDACIONES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD PARA PREVENIR Y CONTROLAR LA PROPAGACIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS



La población general puede:

- Tomar antibióticos únicamente cuando los prescriba un profesional sanitario certificado.
- No pedir antibióticos si los profesionales sanitarios dicen que no son necesarios.
- Seguir siempre las instrucciones de los profesionales sanitarios con respecto al uso de los antibióticos.
- No automedicarse con los antibióticos que le hayan sobrado a otras personas.
- Prevenir las infecciones lavándose frecuentemente las manos, preparando los alimentos en condiciones higiénicas, evitando el contacto cercano con enfermos, adoptando medidas de protección en las relaciones sexuales y manteniendo las vacunaciones al día.
- Preparar los alimentos en condiciones higiénicas tomando como modelo las cinco claves para la inocuidad de los alimentos de la OMS (mantener la limpieza; separar alimentos crudos y cocinados; cocinar completamente; mantener los alimentos a temperaturas seguras; y usar agua y materias primas inocuas), así como elegir alimentos para cuya producción no se hayan utilizado antibióticos con el fin de estimular el crecimiento ni de prevenir enfermedades en animales sanos.



Los planificadores de políticas pueden:

- Poner en práctica planes nacionales de acción para hacer frente a la resistencia a los antibióticos.
- Mejorar la vigilancia de las infecciones resistentes a los antibióticos.
- Reforzar las políticas, los programas y la aplicación de las medidas de prevención y control de las infecciones.
- Reglamentar y fomentar el uso y la eliminación apropiada de medicamentos de calidad garantizada.
- Informar sobre el impacto de la resistencia a los antibióticos.



Los profesionales de la salud pueden:

- Evitar las infecciones velando por la limpieza de las manos, el instrumental y el entorno.
- Prescribir y dispensar antibióticos solo cuando sean necesarios, de conformidad con las directrices en vigor.
- Notificar las infecciones resistentes a los antibióticos a los equipos de vigilancia.
- Informar a los pacientes sobre cómo tomar los antibióticos correctamente, la resistencia a estos fármacos y los peligros de su uso indebido.
- Informar a los pacientes sobre cómo se pueden prevenir las infecciones (por ejemplo, vacunándose, lavándose las manos, velando por la seguridad de las relaciones sexuales o cubriéndose la boca y la nariz al estornudar).



El sector de la salud puede:

- Invertir en la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, vacunas, productos diagnósticos y otros instrumentos.



El sector agrícola puede:

- Administrar antibióticos a los animales únicamente bajo supervisión veterinaria.
- No utilizar antibióticos para estimular el crecimiento ni para prevenir enfermedades en animales sanos.
- Vacunar a los animales para reducir la necesidad de antibióticos y utilizar alternativas a estos siempre que las haya.
- Fomentar y aplicar buenas prácticas en todos los eslabones de la producción de alimentos de origen animal y vegetal.
- Fomentar la seguridad biológica en las granjas para prevenir las infecciones mediante la mejora de la higiene y el bienestar de los animales.



Josep Santacreu,
Consejero delegado de DKV

PRESENTACIÓN

Con la pandemia de la COVID-19 hemos visto lo frágil que es el planeta y se ha puesto en evidencia que cuando somos agresivos con los ecosistemas en lugar de protegerlos, se pueden producir situaciones tan críticas como la que hemos vivido.

La crisis climática es el resultado de la sobreexplotación de los recursos naturales de nuestro planeta; la deforestación masiva para ganadería, minería o hábitat humano, junto con el consumo irracional de combustibles fósiles. Es la misma sobreexplotación que ha afectado a los animales salvajes de nuestro planeta. La actividad humana ha alterado casi el 75 % de la superficie terrestre y ha empujado a la flora y fauna silvestre y a la naturaleza a un rincón del planeta cada vez más pequeño. Les hemos reducido las zonas de vida salvaje y no hemos dejado de comerciar con todo tipo de especies, incluso con animales vivos. El origen del brote del coronavirus se relaciona cada vez más con esta situación.

En 2016, el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) alertó de que un aumento mundial de las epidemias zoonóticas era motivo de preocupación. En concreto, señaló que el 75 % de todas las enfermedades infecciosas nuevas en humanos son zoonóticas y que dichas enfermedades están estrechamente relacionadas con la salud de los ecosistemas. Y en 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) señaló la resistencia a los fármacos antimicrobianos como uno de los desafíos de salud humana y animal más urgentes a los que nos enfrentamos.

Hace casi 15 años, cuando decidimos poner en marcha el Observatorio Salud y Medio Ambiente y empezar a editar trabajos sobre cómo el medio ambiente incide en la salud humana este era un tema poco tratado: no había demasiada literatura ni demasiado interés.

A largo de estos años, el interés sobre la materia ha ido aumentando y hoy en día nadie se atrevería a negar que la salud humana está vinculada a la salud del planeta; que los humanos no podemos estar bien en un planeta enfermo.

Los cambios socioeconómicos que hemos experimentado en las últimas décadas han transformado, a su vez, la manera de relacionarse de personas, plantas, animales y medio ambiente y estos cambios han favorecido la transmisión de enfermedades entre animales y personas. De ahí que

las áreas en las que el enfoque "One Health" se centra son la inocuidad de los alimentos, el control de zoonosis y la lucha contra la resistencia a los antibióticos, algunos de los aspectos que abordamos en este informe.

Para prevenir, detener y revertir la degradación de los ecosistemas de todo el mundo, las Naciones Unidas han declarado la Década para la Restauración de los Ecosistemas (2021-2030). En línea con esta declaración, DKV ha definido principios y requisitos técnicos para guiar los proyectos de restauración forestal de nuestra iniciativa "Un Millón de Árboles", unos requisitos que velan por cuidar la biodiversidad y las fronteras de los ecosistemas forestales. Sabemos que la conservación de la biodiversidad reduce el riesgo de enfermedades zoonóticas cuando proporciona hábitats adicionales para las especies y reduce el contacto potencial entre la vida silvestre, el ganado y los humanos.

El **Observatorio DKV de Salud y Medio Ambiente** nació con la vocación de acercar contenidos científicos al gran público y de aportar materiales para el debate apoyados en el trabajo de expertos en salud y el medio ambiente.

Este proyecto encarna nuestro compromiso especial, por la actividad y la naturaleza de nuestra compañía, con tres de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS): la promoción de la salud y el bienestar de las personas (Nº3), la lucha contra el cambio climático (Nº13) y la creación de alianzas para llevar a cabo los objetivos (Nº17), en este caso, con ECODES.

La pandemia que ha sacudido los cimientos de nuestro mundo ha puesto de manifiesto nuestra vulnerabilidad como especie y la acuciante necesidad de tener unos comportamientos más responsables y conscientes con el medio ambiente desde todos los ámbitos: empresa, individuos y administraciones públicas.

Esta publicación pretende ser un instrumento para remover las conciencias y movilizar en esta dirección para garantizar el uso responsable de los antimicrobianos bajo el enfoque "One Health".

El cambio climático nos pone en peligro a todos. Nos jugamos nuestra propia supervivencia, la de la especie humana. Las empresas debemos dejar de decir que queremos ser parte de la solución y serlo realmente.

Como compañía activista de la salud, desde DKV queremos poner el foco sobre este problema y dar pautas para, desde nuestro compromiso individual y colectivo, contribuir a mejorar la salud del planeta entre todos.



Víctor Viñuales,
Director ejecutivo de ECODES

INTRODUCCIÓN

Ante las pandemias urgentes la humanidad ha demostrado que reacciona bastante bien. Ante el COVID se paró la economía del mundo. Los gobiernos, en general, reaccionaron con diligencia y la Ciencia produjo una vacuna en muy poco tiempo. Hubo fallos, como en todo lo humano, pero el balance general creo que fue positivo.

Pero ante una epidemia “a cámara lenta” como la resistencia antimicrobiana estamos fallando. El problema sigue creciendo de forma exponencial. En la actualidad mueren al menos 700.000 personas cada año debido a enfermedades resistentes a los medicamentos y, según advierte Naciones Unidas, se podrían alcanzar los 10 millones de defunciones anuales en el mundo en 2050. Son cifras que asustan. Son cifras que hablan de la gravedad de lo que ya ocurrió y que hablan también de la gravedad de lo que va a ocurrir. Y son cifras que hablan de la velocidad a la que está creciendo el problema.

La pandemia de la resistencia antimicrobiana es una de las 10 principales amenazas de salud pública mundial y, como suele ocurrir con los grandes desafíos, sus causas son complejas y sus soluciones también.

La interacción de los seres humanos, de los animales terrestres y marinos, de las plantas, de la producción de animales y piensos explica lo que está ocurriendo. Y en lo que está ocurriendo encontramos determinantes socioeconómicos y ecológicos, factores vinculados a la promoción de la salud y está, como casi siempre, nuestro estilo de vida.

En la resistencia antimicrobiana hemos comprobado, una vez más, que todo está ligado con todo, que la salud del planeta, de los animales domésticos y salvajes y de los seres humanos es UNA SALUD (One Health). Este enfoque, anterior a la pandemia del coronavirus, adquirió más relevancia con la enorme crisis económica y sanitaria provocada por el COVID. Y ante esta nueva pandemia se vuelve a constatar su pertinencia y su importancia para explicar lo que ocurre y para construir soluciones para remediarlo.

Esta complejidad del problema marca el camino de las soluciones. Deben cambiar algunas políticas públicas (¿es razonable comprar una caja de antibióticos, si solo tenemos que emplear parte?) Deben cambiar algunas prácticas de la ganadería (¿es razonable suministrar antibióticos a animales sanos?) Deben cambiar algunos usos y costumbres de algunos profesionales sanitarios y deben cambiar también las demandas de los pacientes que valoran a los médicos por la cantidad de medicamentos “fuertes” que prescriben. Deben cambiar muchas cosas...

Una señal de esperanza son los resultados alcanzados por el Plan Nacional de Resistencia Antimicrobiana de nuestro país. Ese enfoque multiactor es clave para tener éxito. Y deben combinarse, desde mi punto de vista acciones de **coerción** y control, con acciones de **conveniencia** económica y de **convicción**. En esas tres Cs está la clave para afrontar esta “epidemia de cámara lenta” como la definió con gran acierto la primera ministra de Barbados, Mia Mottley.

Este nuevo número del **Observatorio de Salud y Medio Ambiente** apunta, como en todos los anteriores, a un gran asunto que se afronta con grandes decisiones.

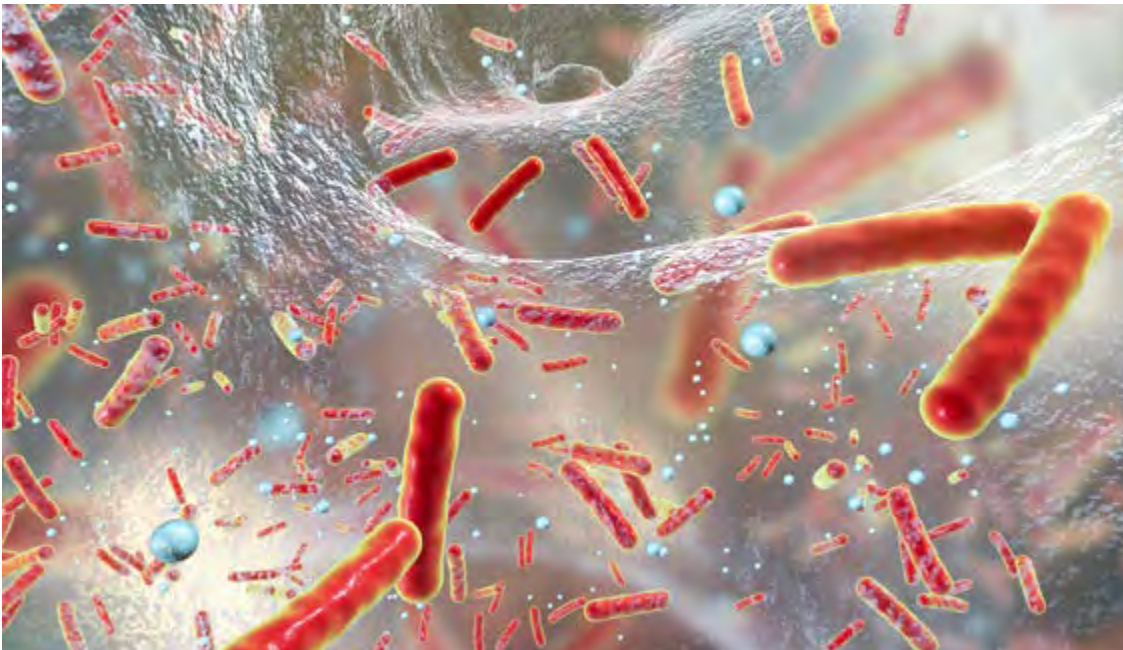


BLOQUE I

INTRODUCCIÓN: LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS, UN PROBLEMA DE SALUD GLOBAL

RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS. CONCEPTO, CAUSAS Y MODOS DE PROPAGACIÓN.

La resistencia a los antibióticos es un mecanismo natural de defensa de las bacterias. El uso indiscriminado de antibióticos y la liberación de contaminantes en el medio ambiente ha aumentado la presencia de bacterias resistentes a los antibióticos hasta tal punto que están comprometiendo la eficacia de estos fármacos como herramienta terapéutica. Los expertos advierten que si no se toman medidas urgentes podríamos estar ante una era post-antibiótica.



Los microorganismos llevan en el planeta mucho antes que los humanos, son seres fascinantes capaces de prosperar en entornos límite carentes de oxígeno, con un alto contenido de azufre, bajo temperaturas extremas, etc. Esto es posible gracias a su pequeño tamaño y su alta velocidad de reproducción que les permite adaptarse rápidamente a los cambios del entorno. Una clara muestra de su capacidad adaptativa es el hecho de que todos los años nos debemos vacunar contra la gripe, el virus muta y evoluciona en poco tiempo y la inmunidad adquirida por la vacuna del año anterior es insuficiente para combatir las nuevas variantes.

Algunos microorganismos son patógenos y pueden causar enfermedades infecciosas en personas, animales y/o plantas. Sin embargo, la mayoría de microorganismos no son infecciosos en cualquier situación. Desde que nacemos estamos en contacto con miles de millones de microorganismos, de hecho, nuestro cuerpo contiene más microorganismos que células propias y estos microorganismos en condiciones normales no representan una amenaza para nosotros, todo lo contrario, nos protegen frente a otros posibles agentes patógenos. A lo largo de la historia los humanos nos hemos beneficiado de muchos de los procesos metabólicos de los microorganismos

utilizándolos para crear quesos, cerveza, pan e incluso antibióticos (subclase de antimicrobiano).

Los **antimicrobianos** son sustancias de origen natural o sintético que eliminan o inhiben el crecimiento de virus, bacterias, hongos y protozoos. Los antibióticos, los antifúngicos, antirretrovíricos, desinfectantes y esterilizantes son antimicrobianos.

Los **antibióticos** son una subclase de antimicrobianos que tienen como objetivo específico las bacterias. Dado que los antibióticos son un tipo de antimicrobiano, a menudo se utiliza el término antimicrobiano para referirse a los antibióticos.



Los antibióticos son compuestos químicos naturales o sintéticos que inhiben el crecimiento o eliminan las bacterias. Algunas especies de bacterias y hongos pueden producirlos de forma natural, por ejemplo, la penicilina la generan hongos del género *Penicillium* comúnmente conocidos como mohos. Aunque en medicina humana y veterinaria, los antibióticos son utilizados para combatir infecciones bacterianas, determinar su función en el entorno natural es más complejo, en particular algunos autores creen que los antibióticos forman parte de la comunicación entre comunidades microbianas e incluso entre diferentes tipos de microorganismos.

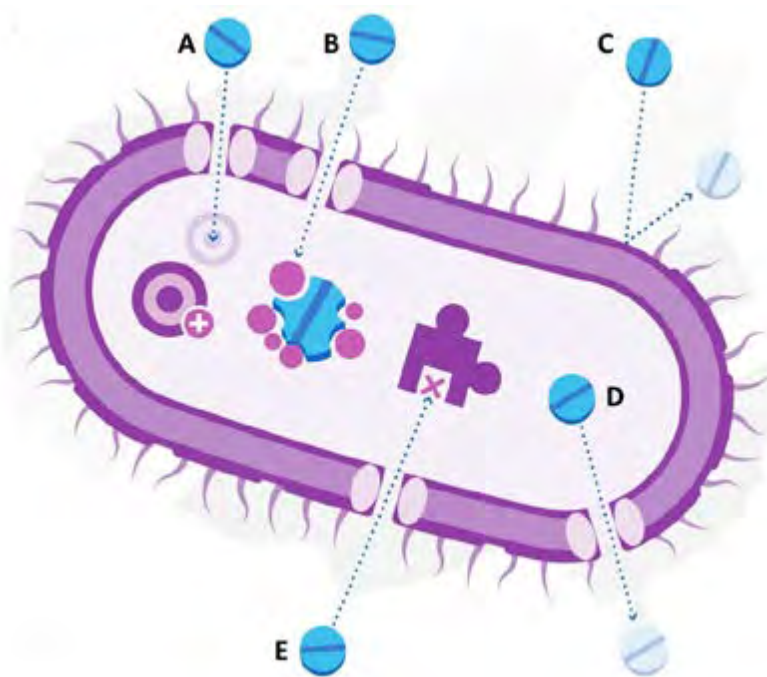
Las bacterias tienen la capacidad de generar resistencia a los antibióticos de forma natural. En las últimas décadas la resistencia a los antibióticos se ha convertido en una de las mayores amenazas para la salud pública. El uso excesivo e indebido de antibióticos y la liberación de contaminantes

como metales y desinfectantes ha enriquecido la resistencia a los antibióticos, hasta tal punto que su eficacia está comprometida. Según varios informes recientes, en el año 2050 más de 10 millones de personas podrían morir cada año a causa de infecciones por bacterias resistentes.

¿Cuáles son los principales mecanismos de resistencia?

Como hemos mencionado previamente los microorganismos cambian y se adaptan al entorno, así las bacterias desarrollan estrategias de defensa contra los antibióticos, llamadas mecanismos de resistencia. Estos son codificados mediante genes de resistencias. Los genes indican al microorganismo cómo formar medios de resistencia a los antibióticos. **Existen múltiples mecanismos de resistencia, de los cuales destacamos cinco** (Figura 1).

Figura 1. Mecanismos principales de la resistencia a antibióticos.



- A) evitar el objetivo de los antibióticos,
- B) cambiar o destruir el antibiótico,
- C) restringir el acceso al antibiótico,
- D) deshacerse del antibiótico y
- E) cambiar las dianas del antibiótico.

Fuente: figura modificada de CDC, Centre for Disease Control and Prevention (2021).

- A. Evitar el objetivo del antibiótico: los antibióticos** suelen tener objetivos celulares concretos, las bacterias pueden desarrollar nuevos procesos celulares que evitan utilizar el objetivo del antibiótico.
- B. Cambiar o destruir el antibiótico:** las bacterias son capaces de modificar o destruir los antibióticos mediante enzimas, proteínas que destruyen el fármaco.
- C. Restringir el acceso del antibiótico:** las bacterias restringen el acceso cambiando o reduciendo el número de vías de entrada.
- D. Deshacerse del antibiótico:** las bacterias se deshacen de los antibióticos mediante bombas de achique (proteínas de membrana encargadas del transporte de distintos compuestos desde el interior de las bacterias al exterior. Funcionan como canales de expulsión de ciertos antibióticos).
- E. Cambiar las dianas del antibiótico:** las bacterias pueden modificar la diana del antibiótico por lo que ya no puede encajar y hacer su trabajo.

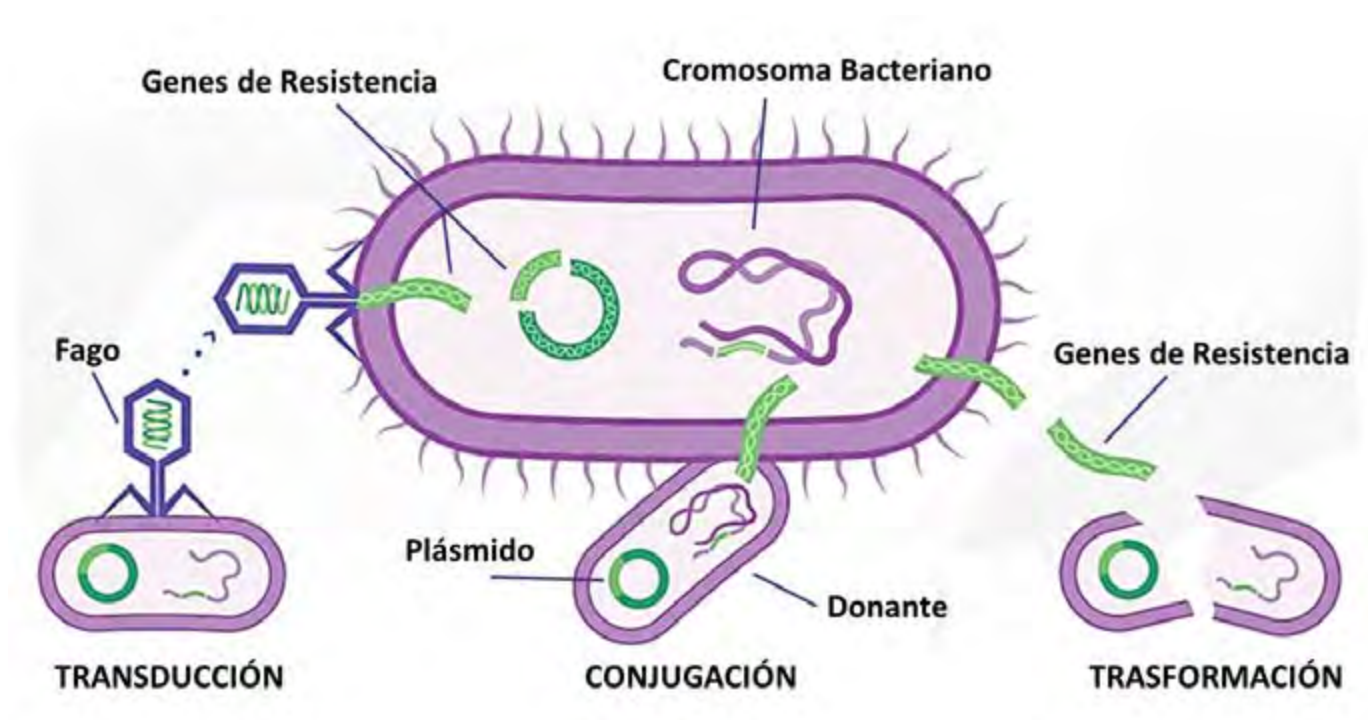
La resistencia a los antibióticos puede ser intrínseca o adquirida. La resistencia intrínseca es aquella que confieren las características propias de cada especie de bacteria a cada clase de antibiótico. Por ejemplo, las bacterias gram-negativas no son sensibles a la vancomicina a causa de la estructura de su pared celular. Por el contrario, la resistencia adquirida es aquella que se debe a la variabilidad genética, es decir depende de las mutaciones y de la adquisición de material genético externo. Los genes de resistencia pueden aparecer en las bacterias a causa de mutaciones o mediante el intercambio de material genético. Las mutaciones son espontáneas y pueden afectar tanto a los genes cromosómicos como a plásmidos (cadenas circulares de ADN extra cromosómico que pueden replicarse de forma independiente y transferirse de un microorganismo a otro). Las bacterias pueden sufrir mutaciones en presencia o ausencia de antibióticos, sin embargo, es la presencia de antibióticos la que favorece la selección de microorganismos resistentes. Es decir, en ausencia de antibióticos, tanto las bacterias resistentes como las susceptibles sobreviven, pero en presencia del fármaco solo aquellas bacterias que sean resistentes serán capaces de prosperar y reproducirse promoviendo la evolución de resistencias.

¿Cómo se propaga la resistencia?

La información genética se puede transferir mediante la replicación de bacterias parentales a bacterias progenitoras. Por otro lado, la transferencia horizontal de genes permite transportar genes de resistencia también entre bacterias no emparentadas.

Existen tres tipos de mecanismos de transferencia horizontal de genes (Figura 2).

Figura 2. Mecanismos de transferencia horizontal de genes, de izquierda a derecha, transducción, conjugación y transformación.



Fuente: figura modificada de CDC, Centre for Disease Control and Prevention (2021).

1. **Conjugación:** una bacteria donadora transfiere los genes de resistencia a otra receptora, el proceso es mediado por plásmidos y se requiere el contacto físico entre ambas bacterias.
2. **Transformación:** ocurre cuando las bacterias adquieren ADN extracelular y la integran en su genoma.
3. **Transducción:** el material genético se transfiere de una bacteria a otra mediante fagos.

Los **bacteriófagos** o **fagos** son virus que infectan exclusivamente a las bacterias. Tienen la capacidad de transferir material genético a las células que infectan.



Los antibióticos son fármacos indispensables para la medicina humana y veterinaria. Sin embargo, el ritmo de desarrollo de nuevos antibióticos se ha ralentizado y no pasa mucho tiempo desde que se descubre un antibiótico hasta que se identifican bacterias resistentes al mismo. Por ejemplo, en el año 2018 se encontraron bacterias resistentes a la ceftarolina, un antibiótico aprobado por la Agencia del Medicamento en el año 2010. A pesar de la necesidad de desarrollar nuevos antibióticos, son cada vez son menos los antibióticos nuevos que llegan al mercado. Una de las razones es que descubrir y sacar al mercado antibióticos nuevos no suele ser rentable para las empresas farmacéuticas, los ingresos siendo insuficientes para impulsar inversiones a largo plazo. Para hacer frente a esta situación, es necesario entre otras cosas replantear la economía del mercado de los antibióticos y estimular la inversión en nuevos antibióticos.



ESTIBALIZ BAROJA

Asistente de Investigación en el grupo Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

INMACULADA BATALLA

Investigadora Postdoctoral en el grupo Agricultura, Uso del Suelo y Silvicultura. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

ALINE CHIABAI

Profesora en Investigación y coordinadora del grupo de investigación Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

Fuentes y más información:

Baires Vázquez, A. L. (2012). Resistencia antibiótica. In Farmacología y Terapéutica en Odontología. Editorial Médica Panamericana.

CDC. (2021, noviembre 9). How do germs become resistant? Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/drugresistance/about/how-resistance-happens.html>

Gaze, W., & Depledge, M. (2017). Resistencia a los antimicrobianos: Investigar la dimensión ambiental. In Fronteras 2017. Nuevos temas de interés ambiental (pagg. 12–20). PNUMA.

Shiner, E. K., Rumbaugh, K. P., & Williams, S. C. (2005). Interkingdom signaling: Deciphering the language of acyl homoserine lactones. FEMS Microbiology Reviews, 29(5), 935–947. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2005.03.001>

IMPACTOS DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS SOBRE LA SALUD HUMANA E IMPLICACIÓN EN EL SISTEMA DE SALUD



La resistencia a los antibióticos es un problema que no está únicamente comprometiendo la lucha contra las enfermedades infecciosas, sino también está poniendo en riesgo la lucha contra las enfermedades que requieren antibióticos como tratamiento secundario, como es el caso de las intervenciones quirúrgicas. La carga total de muertes atribuibles a la resistencia antimicrobiana (RAM) es equivalente al impacto de la gripe, tuberculosis y VIH. Por lo que es más imperativo que nunca luchar contra este problema de salud de escala global.

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) se ha convertido en una preocupación mundial. Los antimicrobianos son un grupo de fármacos que luchan contra una serie de infecciones, como las causadas por bacterias (antibióticos), virus (antivirales), hongos (antifúngicos) y parásitos (antiparasitarios). Los microorganismos que causan infecciones se adaptan y se amoldan a su entorno. La RAM es un proceso natural que ocurre cuando los microorganismos que causan la infección (por ejemplo, las bacterias) sobreviven a la exposición a un fármaco (como los antibióticos) que normalmente los mataría o detendría

su proliferación. Esto permite que las cepas que sean resistentes a un medicamento crezcan y se propaguen. En los últimos tiempos ha aumentado el ritmo de desarrollo y propagación de resistencia a los antibióticos provocando la aparición de las denominadas "superbacterias". Bacterias que son difíciles o imposibles de tratar con los medicamentos existentes, como el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM) o las enterobacterias productoras de carbapenemasas (CBPs). Esto hace que nos enfrentemos a un enemigo cada vez más fuerte, cuando los recursos para combatirlo son cada vez menores. Si los antibióticos habituales fallan, como se suelen utilizar los "antibióticos de última generación", no habría más opciones de tratamiento en el estante. En la última década los pacientes con infecciones bacterianas gram-negativas están siendo especialmente difíciles de tratar. Nuestra capacidad de curar infecciones que antes se consideraban benignas se está reduciendo a pasos agigantados.

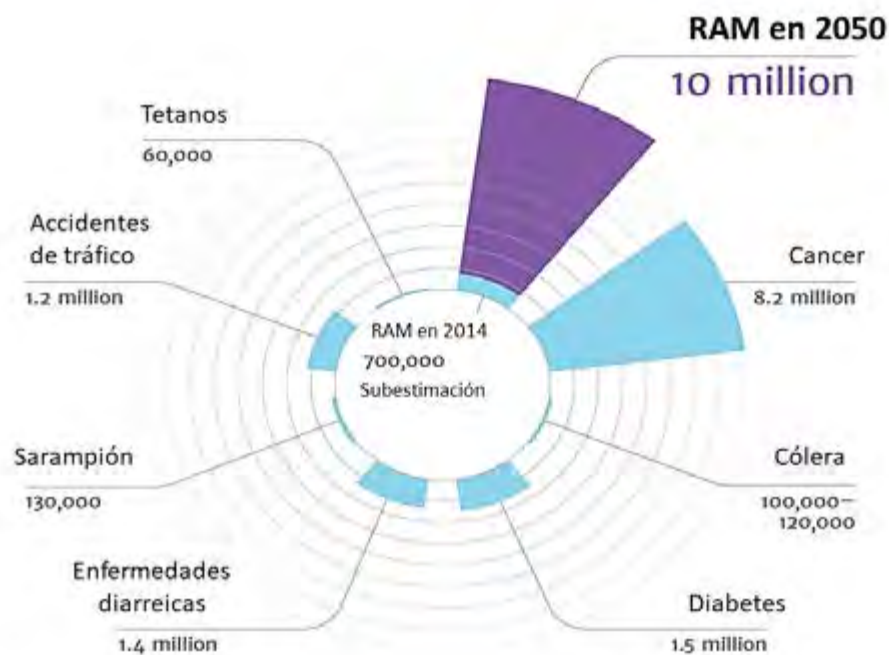
Además, la RAM no está únicamente comprometiendo la lucha contra las enfermedades infecciosas, sino también está poniendo en riesgo la lucha contra enfermedades

crónicas como el cáncer, cardiopatías y la diabetes, donde los antibióticos son cruciales para evitar infecciones. Asimismo, intervenciones quirúrgicas rutinarias como cesáreas o trasplantes de órgano de relativo bajo riesgo podrían convertirse en una pesadilla en un escenario de bacterias resistentes.

Según uno de los informes más famosos en relación a la RAM, el informe O'Neill (2016), cerca de 700.000 personas mueren cada año de infecciones resistentes. En la India, las infecciones neonatales resistentes a los antibióticos causan la muerte de casi 60.000 recién nacidos cada año. De hecho, según estimaciones de este mismo informe, para el año 2050, casi 10 millones de personas morirán cada año a causa de la resistencia. Esto es una persona cada tres segundos (Figura 1).

El impacto económico también es importante. Sólo en EE.UU., más de dos millones de infecciones al año están causadas por bacterias resistentes, lo que supone un coste al sistema sanitario estadounidense de 20.000 millones de dólares cada año.

Figura 1. Número de muertes atribuibles a la RAM para el año 2014 y estimación para el año 2050.



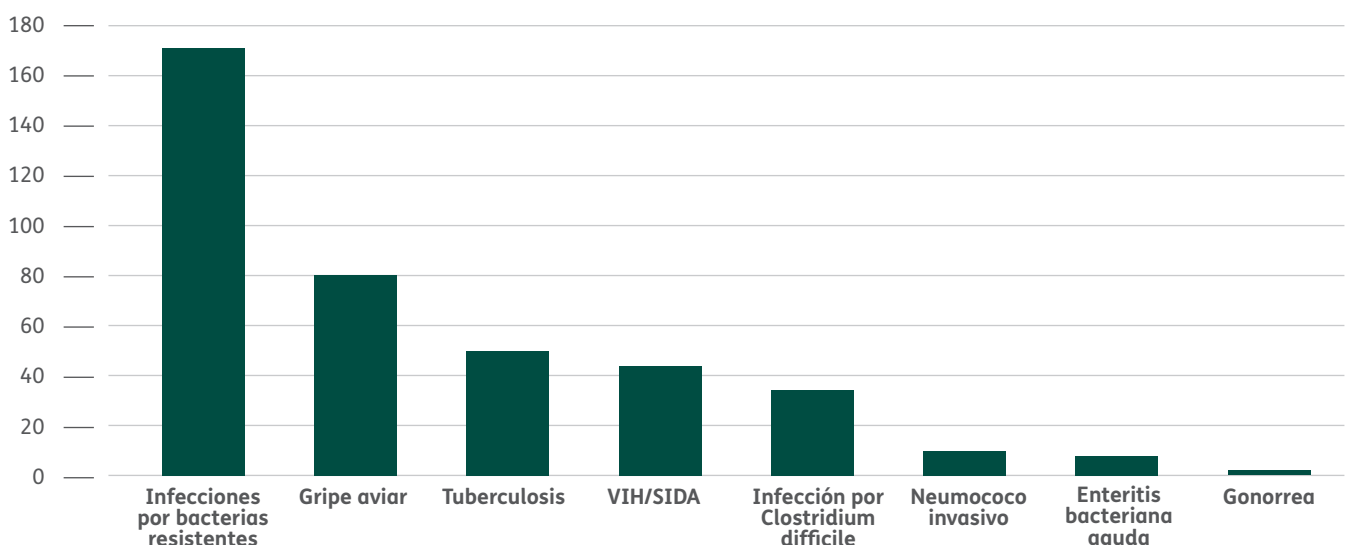
Tras la Segunda Guerra Mundial fue la “era dorada” de descubrimiento de antibióticos, con un flujo constante de nuevos productos desde finales de la década de los 40 hasta principios de los 70. Pero este ritmo de descubrimientos ha disminuido drásticamente desde los años 80 cuando se descubrió la última clase de antibióticos totalmente original. Tras este periodo no se han identificado apenas nuevos antibióticos. Una de las razones es que el descubrimiento de nuevos antibióticos es hoy más difícil que antes, especialmente contra las infecciones gram-negativas resistentes a los medicamentos (motivo de gran preocupación). El otro motivo es que descubrir antibióticos y comercializarlos no es rentable para las empresas farmacéuticas. La economía tiene un papel importante en la falta de llegada de antibióticos al mercado. En 2017 se estimó que el coste de desarrollo de un nuevo antibiótico podría rondar los 1.500 millones de dólares, mientras que los ingresos podrían rondar sobre los 46 millones de dólares al año. Por ello, muchas empresas farmacéuticas han abandonado el mercado de los antimicrobianos y se han centrado en líneas más rentables, como los tratamientos contra el cáncer. Además, se necesita mucho tiempo desde el descubrimiento del antibiótico hasta su comercialización (10-20 años aproximadamente), por lo que muchas empresas privadas realizan una inversión inicial pero después la financiación rara vez continua.

El impacto de las infecciones resistentes a los antibióticos suele ser peor en entornos sanitarios como los hospitales,

ya que son espacios de alto riesgo para la propagación de infecciones bacterianas de todo tipo. Según datos del 2011, en países desarrollados, el 7-10 % de todos los pacientes hospitalizados contraen alguna forma de infección hospitalaria, cifra que se eleva a uno de cada tres pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Estos niveles de incidencia son aún mayores en los países de ingresos bajos y medios, donde los centros sanitarios pueden carecer de servicios fundamentales como el acceso al agua corriente para la limpieza y el lavado de manos.

Al igual que las infecciones adquiridas en la comunidad, las infecciones hospitalarias o infecciones nosocomiales aumentan el riesgo de la propagación de la resistencia, y suponen una mayor carga humana y económica en términos de resultados clínicos y costes sanitarios. Por ejemplo, una “superbacteria” común adquirida en los hospitales, SARM, puede tener una tasa de mortalidad de más del doble que las cepas de la misma especie susceptibles y su tratamiento supone el doble de coste. Según estimaciones (Cassini, A. et al., 2019; Cassini, A. et al., 2018), alrededor del 75 % de la carga total de infecciones con bacterias resistentes a los antibióticos en los países de la UE y el EEE estaban asociados a la atención sanitaria. En el mismo informe, se destacó que la carga total de salud atribuibles a la RAM (en término de mortalidad, enfermedad y discapacidad) era equivalente al impacto conjunto de tres grandes enfermedades infecciosas (gripe, tuberculosis y VIH) y la mayoría de los fallecidos eran niños y mayores de 65 años (Figura 2).

Figura 2. Carga sanitaria (AVAD por 100.000 habitantes) de las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos (en 2015) en comparación con otras enfermedades transmisibles (media 2009-2013), UE/EEE.



Nota: AVAD es una medida de carga de la enfermedad global, expresado como el número de años perdidos debido a enfermedad, discapacidad o muerte prematura.

Fuente: figura modificada de OECD (2019).



El problema de la resistencia a los antibióticos está cobrando tal envergadura que es necesario tomar medidas urgentes y coordinadas, tanto a nivel global como a nivel local. Desde identificar la amenaza de la RAM, como desarrollar una estrategia concertada en varios frentes y/o desarrollar infraestructuras.

ESTIBALIZ BAROJA

Asistente de Investigación en el grupo Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

INMACULADA BATALLA

Investigadora Postdoctoral en el grupo Agricultura, Uso del Suelo y Silvicultura. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

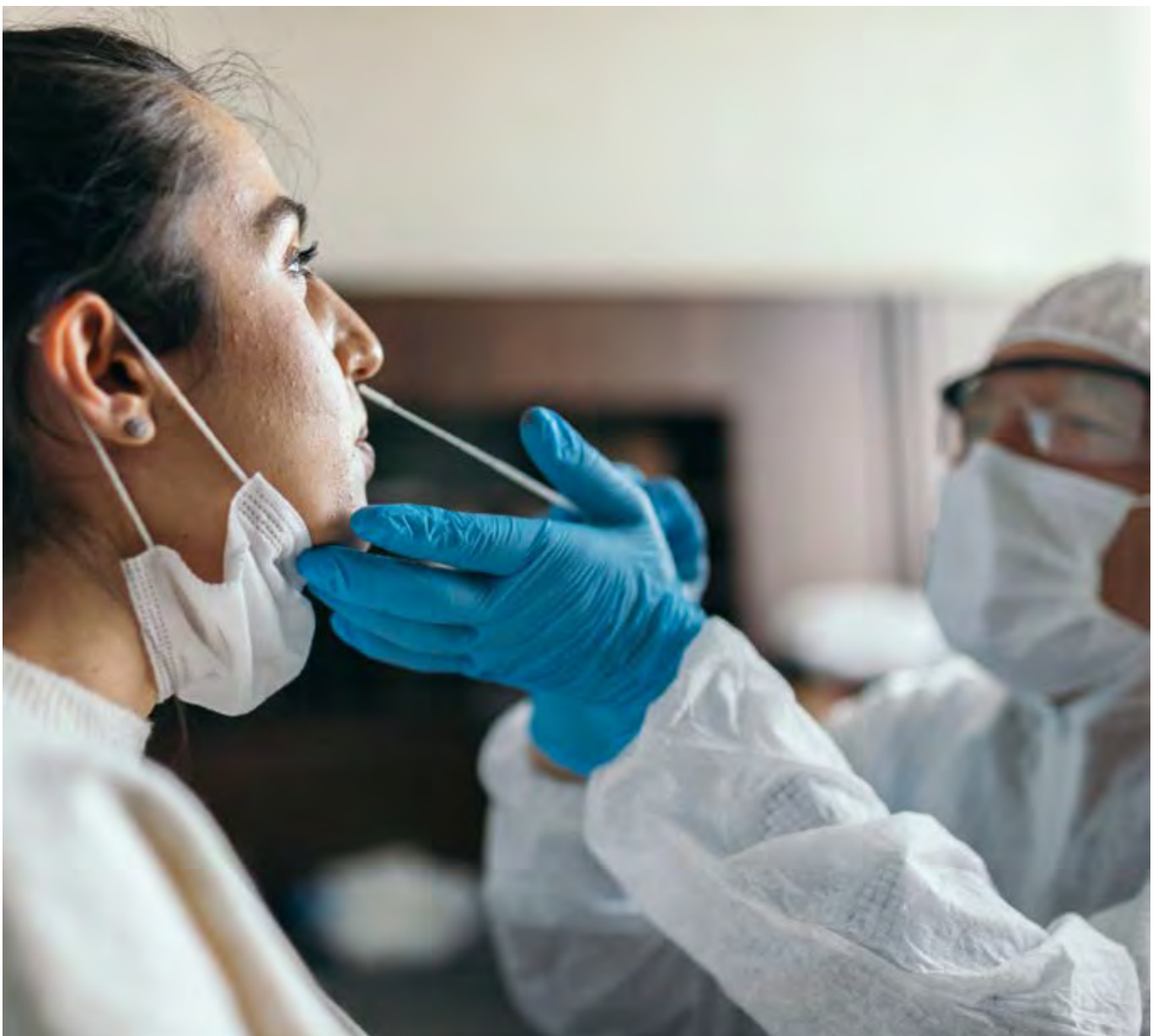
ALINE CHIABAI

Profesora en Investigación y coordinadora del grupo de investigación Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

Fuentes y más información:

- Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M. E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D. A., Oliveira, T. C., Struelens, M. J., Suetens, C., Monnet, D. L., & Burden of AMR Collaborative Group (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 19(1), 56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
- Cassini, A., Colzani, E., Pini, A., Mangen, M.J., Plass, D., McDonald, S.A., Maringhini, G., van Lier, A., Haagsma, J.A., Havelaar, A.H., Kramarz, P., Kretzschmar, M. E., on behalf of the BCoDE consortium. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill.* 2018;23(16):pii=17-00454. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>
- Jindal, A. K., Pandya, K., & Khan, I. D. (2015). Antimicrobial resistance: A public health challenge. *Medical Journal Armed Forces India*, 71(2), 178–181. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2014.04.011>
- O’Neil, J. (2016). Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. UK Government. https://www.biomerieuxconnection.com/wp-content/uploads/2018/04/Tackling-Drug-Resistant-Infections-Globally_-Final-Report-and-Recommendations.pdf
- OECD. (2019). AMR - Tackling the Burden in the European Union. <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf>

LA IMPLICACIÓN DE LA COVID-19 EN EL DESARROLLO Y PROPAGACIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS



La pandemia de COVID-19 ha abrumado al mundo entero, convirtiéndose en una de las amenazas más letales de la historia reciente. Durante casi dos años el mundo entero se detuvo y la vida de millones de personas cambió por completo. Las consecuencias del coronavirus no solo se han limitado al desarrollo de su propia enfermedad, sino que también ha afectado a multitud de problemas sanitarios existentes como la resistencia a los antimicrobianos.

La primera vez que el mundo escuchó la palabra coronavirus fue a finales del 2019 en relación con unos casos sospechosos de neumonía causados por el virus SARS-COV-2 que aparecieron en personas que frecuentaban el mercado de Huanan en Wuhan, China. Pocas semanas más tarde, con más de 118.000 casos en 114 países y 4.291 fallecidos, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que la COVID-19 podía considerarse una pandemia global. Este hecho conmocionó al mundo entero y cambió la realidad en la que vivíamos en ese momento. Gobiernos de todo el mundo pusieron en marcha intervenciones para frenar la pandemia: se cerraron escuelas, lugares de trabajos, servicios no esenciales y se establecieron medidas de distancia social y uso de mascarillas. Todas estas acciones cambiaron por completo el sistema sanitario afectando a su vez a otros problemas de salud pública como la resistencia a los antimicrobianos (RAM).

Para entender cómo las respuestas para combatir la COVID-19 han afectado al desarrollo y la propagación de la resistencia a los antibióticos, primero debemos retroceder hasta el comienzo de la pandemia, cuando se desconocía el comportamiento del virus y tanto los centros de atención primaria como los hospitales estaban completamente desbordados (Figura 1). Durante este periodo, el coronavirus tuvo efectos directos e indirectos en el uso de terapias antimicrobianas. Por un lado, más del 70 % de los pacientes con COVID-19 recibieron antibióticos, a pesar de que estos fármacos sean específicos para tratar infecciones bacterianas y no virales. Principalmente fueron dos razones las que fomentaron el uso de antibióticos en pacientes con coronavirus: (1) la similitud entre los síntomas de la COVID-19 y la neumonía bacteriana, además de la urgencia, en muchas ocasiones, promovió la administración empírica de antibióticos (aquel que se inicia basado en los síntomas del paciente, antes de disponer los resultados de las pruebas microbiológicas que confirmen el tipo de germen de la infección bacteriana); y (2) la influencia de los primeros informes de Wuhan, que indicaban que el 50 % de los pacientes que morían por COVID-19 tenían infecciones bacterianas secundarias, por lo que como medida preventiva se prescribieron antibióticos aunque la tasa de coinfección bacteriana confirmada fuera muy baja (1-10 % según estimaciones).

Por otro lado, existen múltiples ejemplos de cómo la pandemia ha alterado indirectamente los patrones de uso de antimicrobianos. Por ejemplo, la interrupción de la fabricación y el transporte de antimicrobianos ha generado una falta de suministros de antibióticos, en especial en países donde los antibióticos son mayoritariamente importados (por ejemplo, Alemania). Los expertos advierten sobre el incremento del uso de antibióticos de amplio espectro observado durante la pandemia, debido a la escasez de antibióticos habituales y/o recomendados. Asimismo, el aumento de tratamientos prolongados, las largas estancias hospitalarias y las intervenciones invasivas requeridas en pacientes con COVID-19 podrían estar promoviendo el riesgo de adquirir bacterias resistentes comunes en entornos hospitalarios, como, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM), *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida auris*, y *Acinetobacter baumannii*. Del mismo modo, en el caso de padecer secuelas permanentes, como por ejemplo daños pulmonares, los "ex-pacientes" de coronavirus podrían necesitar prolongadas terapias antibióticas que podrían favorecer el desarrollo de resistencias a los mismos.



Los **antibióticos de amplio espectro** son aquellos antibióticos que son eficaces contra una amplia gama de bacterias. Se deben utilizar en situaciones médicas muy concretas ya que pueden alterar el microbiota normal humana y promover el desarrollo de resistencias a los antibióticos. La amoxicilina/ácido clavulánico es un ejemplo de antibiótico de amplio espectro.

Además del uso de antibióticos, las intervenciones para frenar la COVID-19 también han generado cambios en la cadena de transferencia de patógenos y en los sistemas de salud. En parte, las medidas de distanciamiento social han reducido notablemente la transmisión de patógenos resistentes en colegios, centros de ocio o trabajo; sin embargo, se ha observado un incremento de la transferencia de bacterias resistentes entre los miembros de los hogares. También se cree que la COVID-19 ha provocado cambios en el comportamiento de búsqueda de atención médica, contribuyendo a la prescripción telefónica de antibióticos sin confirmación bacteriológica.

Es bien sabido que la higiene y el saneamiento inadecuados en los entornos domésticos y hospitalarios pueden favorecer la transmisión de las resistencias a los antibióticos. En contrapartida, se cree que las medidas de higiene de manos fomentadas durante la pandemia han reducido la transmisión de bacterias, incluidas las resistentes. Sin embargo, el excesivo uso de diferentes tipos de biocidas en hogares y hospitales, y su posterior liberación en el medio ambiente, puede dar lugar a un enriquecimiento de la resistencia a los antibióticos.

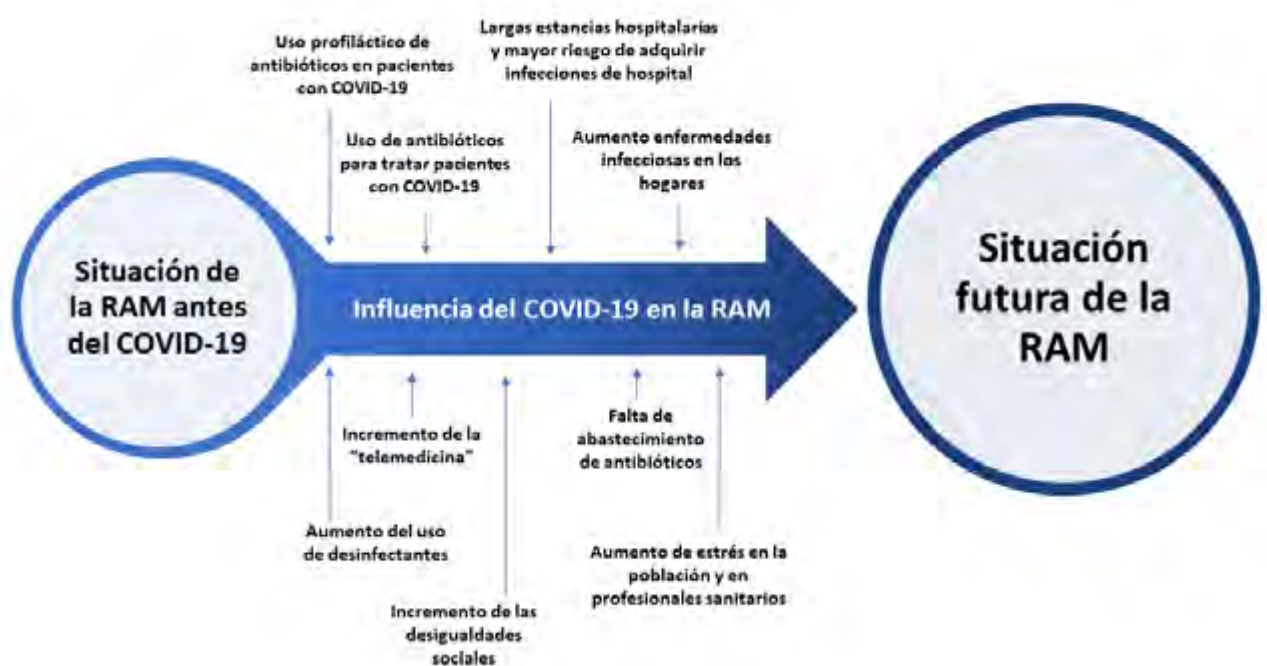
A medida que los test rápidos y las campañas de vacunación avanzan la pandemia se está estabilizando. No

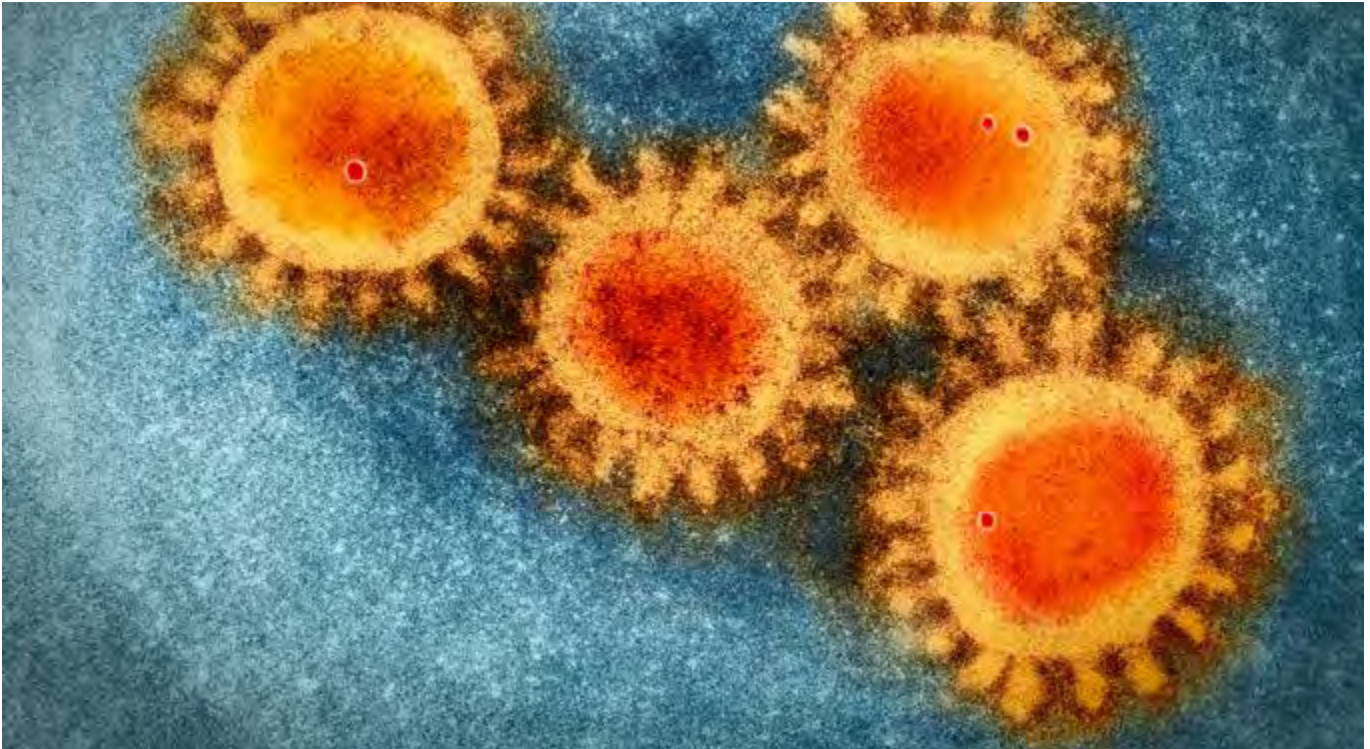
obstante, algunas de las heridas que la COVID-19 ha dejado en nuestra sociedad, sistema financiero y de salud tardarán mucho tiempo en recuperarse. Uno de los impactos más destacables del coronavirus es el agravamiento de las desigualdades sociales y sus resultados en materia de salud. Más allá de la salud física, la COVID-19 ha repercutido en la salud mental de muchas personas, lo que puede aumentar la gravedad de la enfermedad y sus consecuencias. Asimismo, la enfermedad COVID-19 y algunas políticas de salud pública han causado situaciones de tensión y estrés, sobre todo en familias y niños, con efectos sobre el comportamiento, la ansiedad y la calidad de vida.

Además, la pandemia ha puesto en manifiesto cómo las condiciones sociales de los ciudadanos (los recursos económicos, la edad, la raza, el género...) influyen sobre el impacto sanitario. Todos estos factores se verían implicados también en la lucha contra las infecciones causadas por bacterias resistentes.

Debido a la interacción entre las intervenciones para frenar la COVID y el desarrollo y propagación de la RAM, los expertos señalan la necesidad de destacar los impactos sinérgicos y multiplicativos entre las prácticas de gestión para prevenir y controlar la RAM y la COVID-19.

Figura 1. Factores durante la pandemia de la COVID-19 que promueven el incremento de la RAM.



**ESTIBALIZ BAROJA**

Asistente de Investigación en el grupo Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

INMACULADA BATALLA

Investigadora Postdoctoral en el grupo Agricultura, Uso del Suelo y Silvicultura. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

ALINE CHIABAI

Profesora en Investigación y coordinadora del grupo de investigación Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

Fuentes y más información:

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

Knight, G. M., Glover, R. E., McQuaid, C. F., Oлару, I. D., Gallandat, K., Leclerc, Q. J., Fuller, N. M., Willcocks, S. J., Hasan, R., van Kleef, E., & Chandler, C. I. (2021). Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications. *eLife*, 10, e64139. <https://doi.org/10.7554/eLife.64139>

Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J., & Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International journal of antimicrobial agents*, 55(3), 105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>

Lobie, T. A., Roba, A. A., Booth, J. A., Kristiansen, K. I., Aseffa, A., Skarstad, K., & Bjørås, M. (2021). Antimicrobial resistance: A challenge awaiting the post-COVID-19 era. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 111, 322–325. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.003>

Lucien, M. A. B., Canarie, M. F., Kilgore, P. E., Jean-Denis, G., Fénélon, N., Pierre, M., Cerpa, M., Joseph, G. A., Maki, G., Zervos, M. J., Dely, P., Boncy, J., Sati, H., Rio, A. del, & Ramon-Pardo, P. (2021). Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *International Journal of Infectious Diseases*, 104, 250–254. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.087>

OMS. (2022, marzo 11). Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

Rezasoltani, S., Yadegar, A., Hatami, B., Asadzadeh Aghdai, H., & Zali, M. R. (2020). Antimicrobial Resistance as a Hidden Menace Lurking Behind the COVID-19 Outbreak: The Global Impacts of Too Much Hygiene on AMR. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2020.590683>

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS BAJO EL ENFOQUE ONE HEALTH



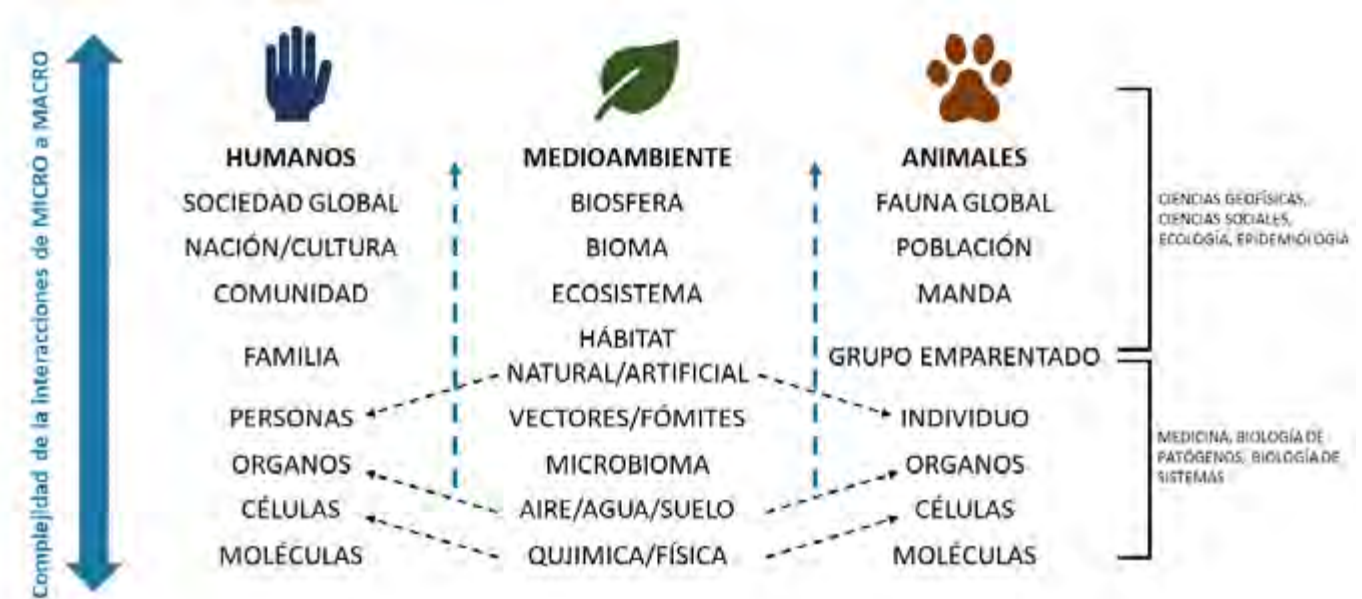
La resistencia a los antimicrobianos es una cuestión de relevancia global que está generando múltiples consecuencias sanitarias, económicas, ecológicas y sociales. Durante los últimos años numerosos organismos internacionales han incluido el enfoque de One Health en sus planes de acción para hacer frente a la resistencia a los antimicrobianos.

El aumento de la población humana, la urbanización y la globalización están causando importantes daños a la biodiversidad, un gran deterioro de los ecosistemas y considerables movimientos migratorios tanto del hombre como de las especies en general. Esto contribuye a un creciente desequilibrio medioambiental que está relacionado con la aparición y reaparición de enfermedades infecciosas (por ejemplo, el coronavirus y la malaria) y no infecciosas (por ejemplo, enfermedades cardiovasculares y la diabetes) causadas por la globalización de estilos de vida no saludables. De hecho, en los últimos años, la pandemia de COVID-19 ha dejado muy claro lo conectados que estamos los humanos, animales y ecosistemas. Las interacciones del interfaz humano-animal-ecosistema han sido de gran interés a lo largo de la historia y han suscitado el desarrollo de diferentes marcos conceptuales que buscan una comprensión más amplia del concepto salud.

Las culturas antiguas entendían la enfermedad como una condición de desequilibrio más que como una patología. Los primeros sistemas de salud fueron procedentes de dinastías chinas hace miles de años y ya entonces, se proponía incluir tanto la medicina veterinaria como humana. Sin embargo, con el tiempo el concepto de la salud comenzó a tener una visión más reduccionista. Y no fue hasta muchos años más adelante, hasta que el médico canadiense William Osler (1849-1919) sostuvo la idea de que no existen diferencias de paradigma entre la medicina humana y la veterinaria. Así,

Osler defendió una nueva perspectiva acuñada como *Una Medicina*. En los años 70 el doctor George Engel ofreció una alternativa al modelo biomédico imperante para atender a los pacientes, el modelo biopsicosocial (Figura 1). Engel creía que para hacerle frente a los problemas de salud pública hacía falta considerar la dimensión biológica, psicológica y social de las enfermedades.

Figura 1. Ilustración del modelo biopsicosocial de George Engel.



Fuente: figura modificada de Rabinowitz et al. (2018).





Siguiendo esta línea de pensamiento, durante las próximas décadas surgieron una multitud de corrientes centradas en estudiar las interacciones entre salud animal, humana y medioambiental como, por ejemplo, *Medicina de la Conservación*, *Ecosalud*, *Salud Planetaria*, etc.

Entre todos estos nuevos enfoques se encuentra *One Health* que apareció en el año 2006. Este marco conceptual tiene como objetivo abordar cuestiones que ponen en riesgo la salud pública asegurando que la salud humana, animal y ambiental se evalúan desde una perspectiva integradora y holística. Surgiendo de *Una Medicina*, originalmente se basó en la simple combinación de salud humana y medicina veterinaria y en el reconocimiento de que ambos comparten muchas enfermedades infecciosas. En sus inicios, el enfoque fue desvalorizado a causa de que muchos de los documentos y publicaciones enmarcados en este concepto se centraron en gran medida en la lucha contra las zoonosis y las preocupaciones sanitarias, sin considerar realmente el papel de los ecosistemas, adoptando una comprensión reducida de la salud centrada en sus aspectos biomédicos. Asimismo, la ausencia de ciertas áreas de investigación como las ciencias sociales, el desarrollo rural, la dinámica de las poblaciones, la antropología y urbanización, también fueron motivo de crítica.

Sin embargo, años después de su creación, la perspectiva de *One Health* se ha ido transformando y sigue evolucionando, incluyendo conceptos como la salud ambiental y la influencia de determinantes socioeconómicos de la salud. Y es que los problemas de salud pública no pueden reducirse simplemente a sus componentes biológicos o químicos. También es esencial tener en cuenta la vulnerabilidad, la variabilidad y el estilo de vida de las sociedades humanas, así como las diferentes formas de interacción con los animales y los ecosistemas, además de una amplia gama de determinantes de salud.

Durante los últimos años numerosos organismos internacionales han incluido el enfoque de *One Health* en sus planes de acción para hacer frente a la resistencia a los

antimicrobianos (RAM).

Los antibióticos son uno de los fármacos más exitosos en la historia de la medicina humana y veterinaria, puesto que han combatido y combaten las infecciones bacterianas. Sin embargo, el uso excesivo de antibióticos y la liberación de contaminantes en el medio ambiente ha enriquecido el proceso natural de la RAM, y muchas bacterias ya no responden a los medicamentos, haciendo que las infecciones sean más difíciles de tratar. Aunque las consecuencias más dramáticas se han observado en el entorno clínico, la propagación de la RAM es una cuestión compleja que surge de múltiples prácticas inadecuadas y desencadena una amplia gama de consecuencias, tanto sanitarias como económicas y medioambientales. Por ejemplo, uno de los principales efectos medioambientales es la toxicidad aguda o crónica de las especies vegetales y animales expuestas a estos fármacos. La producción de metabolitos, que pueden ser incluso más tóxicos que el contaminante original, puede acumularse en todas las matrices ambientales, principalmente en el agua, superficiales y subterráneas, en los suelos y en los sedimentos. Así, la RAM es una cuestión que genera problemas también ecológicos que se distinguen por interacciones complejas en las que intervienen diversas poblaciones microbianas que afectan a la salud de las personas, los animales y el medio ambiente. Asimismo, el problema de las bacterias resistentes a los antibióticos no afecta del mismo modo a toda la población, las personas con patologías crónicas, los ancianos y los grupos más vulnerables son aquellos que se ven más perjudicados. Es por ello que los expertos sugieren abordar el problema de la resistencia teniendo en cuenta su complejidad y naturaleza enmarañada mediante un enfoque multisectorial y coordinado.

Bajo el prisma *One Health* las acciones necesarias deben incluir tanto mejoras en la regulación y política del uso de antimicrobianos; vigilancia y control de enfermedades infecciosas; regulación de liberación de contaminantes, y la promoción de la salud de grupos potencialmente vulnerables, tanto en personas como en animales y ecosistemas.

ESTIBALIZ BAROJA

Asistente de Investigación en el grupo Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

INMACULADA BATALLA

Investigadora Postdoctoral en el grupo Agricultura, Uso del Suelo y Silvicultura. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

ALINE CHIABAI

Profesora en Investigación y coordinadora del grupo de investigación Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

Fuentes y más información:

- Acevedo Barrios, R. L., Severiche Sierra, C. A., & Jaimes Morales, J. D. C. (2015). Bacterias resistentes a antibióticos en ecosistemas acuáticos. *Producción + Limpia*, 10(2), 160–172.
- Barton Behravesh, C. (2019). Introduction. *One Health: over a decade of progress on the road to sustainability*. *Rev. Sci. Tech. Int. Off. Epizoot.* 38, 21–50.
- Cole, T. R., Carlin, N. S., & Carson, R. A. (2014). *Medical Humanities: An Introduction*. Cambridge University Press.
- Conservation Medicine. (2021). About | Conservation Medicine. <https://conservationmedicine.org/about/>
- Davis, A., & Sharp, J. (2020). Rethinking One Health: Emergent human, animal and environmental assemblages. *Social Science & Medicine*, 258, 113093. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113093>
- Degeling, C., Dawson, A., & Gilbert, G. (2019). The ethics of One Health. *Faculty of Social Sciences - Papers (Archive)*, 65–84.
- Destoumieux-Garzón, D., Mavingui, P., Boetsch, G., Boissier, J., Darriet, F., Duboz, P., Fritsch, C., Giraudoux, P., Le Roux, F., Morand, S., Paillard, C., Pontier, D., Sueur, C., & Voituron, Y. (2018). The One Health Concept: 10 Years Old and a Long Road Ahead. *Frontiers in Veterinary Science*, 5. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00014>
- Gibbs, E. P. J. The evolution of One Health: a decade of progress and challenges for the future. *Vet. Rec.* 174, 85–91 (2014).
- Gyles, C. (2016). One Medicine, One Health, One World. *The Canadian Veterinary Journal*, 57(4), 345–346.
- Johnson, J., & Degeling, C. (2020). More philosophical work needed in One Health on ethical frameworks and theory. *Journal of Medical Ethics*, 46(10), 705–706. <https://doi.org/10.1136/medethics-2020-106243>
- Kienle, G. S., Albonico, H.-U., Baars, E., Hamre, H. J., Zimmermann, P., & Kiene, H. (2013). Anthroposophic Medicine: An Integrative Medical System Originating in Europe. *Global Advances in Health and Medicine*, 2(6), 20–31. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2012.087>
- Kimani, T., Kiambi, S., Eckford, S., Njuguna, J., Makonnen, Y., Rugalema, G., Morzaria, S. P., Lubroth, J., & Fasina, F. O. (2019). Expanding beyond zoonoses: The benefits of a national One Health coordination mechanism to address antimicrobial resistance and other shared health threats at the human-animal-environment interface in Kenya. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)*, 38(1), 155–171. <https://doi.org/10.20506/rst.38.1.2950>
- Lebov, J., Grieger, K., Womack, D., Zaccaro, D., Whitehead, N., Kowalczyk, B., & MacDonald, P. D. M. (2017). A framework for One Health research. *One Health*, 3, 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2017.03.004>
- Lerner, H., & Berg, C. (2017). A Comparison of Three Holistic Approaches to Health: One Health, EcoHealth, and Planetary Health. *Frontiers in Veterinary Science*, 4. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00163>
- Mallee, H. (2017). The evolution of health as an ecological concept. *Current Opinion in Environmental Sustainability*, 25, 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.cosust.2017.04.009>
- Mallee, H. (2020). A time for transdisciplinarity. *Current Opinion in Environmental Sustainability*, 46, 16–17. <https://doi.org/10.1016/j.cosust.2020.09.011>
- Mashkour, M., & Beech, M. (2017). *Archaeozoology of the Near East*. Oxbow Books.
- McDaniel, C. J., Cardwell, D. M., Moeller, R. B. & Gray, G. C. Humans and Cattle: A Review of Bovine Zoonoses. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 14, 1–19 (2014).
- Nielsen, N. O., Waltner-Toews, D., Nishi, J. S., & Hunter, D. B. (2012). Whither ecosystem health and ecological medicine in veterinary medicine and education. *The Canadian Veterinary Journal*, 53(7), 747–753.
- Public health. (2021). In Wikipedia. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Public_health&oldid=1030115948
- Rabinowitz, P. M., Pappaioanou, M., Bardosh, K. L., & Conti, L. (2018). A planetary vision for one health. *BMJ global health*, 3(5).
- Rüegg, S. R., Health (Initiative), O., Häsler, B., & Zinsstag, J. (2018). *Integrated Approaches to Health: A Handbook for the Evaluation of One Health*. Wageningen Academic Publishers. <https://books.google.es/books?id=-IqzuwEACAAJ>
- Schwabe, C. W. (1969). *Veterinary Medicine and Human Health*. Williams & Wilkins Company.
- Tart, J. (2003). Conservation medicine: Combining the best of all worlds. *Environmental Health Perspectives*, 111(10), 6.
- WHO. (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*.
- Zinsstag, J., Schelling, E., Waltner-Toews, D., & Tanner, M. (2011). From “one medicine” to “one health” and systemic approaches to health and well-being. *Preventive Veterinary Medicine*, 101(3), 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.07.003>





BLOQUE II

EL MEDIO AMBIENTE COMO RESERVORIO DE RESISTENCIAS Y CONECTOR DE LOS DISTINTOS ECOSISTEMAS BACTERIANOS

LA DIMENSIÓN MEDIOAMBIENTAL DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

Aunque las consecuencias más visibles de la resistencia a los antibióticos se han observado en el ámbito clínico, la resistencia a los antibióticos es un problema que va mucho más lejos, incluyendo también impactos medioambientales. En los últimos años, los expertos han señalado que el papel del entorno natural es mucho más que un reservorio de resistencias. Sin embargo, esa contribución al desarrollo y la propagación de las resistencias es aún poco conocida.

Cada año miles de toneladas de contaminantes, incluyendo antimicrobianos, son liberados en el medio ambiente. Las bacterias de ríos, suelos y costas intentan sobrevivir y desarrollan mecanismos de defensa para esquivar los efectos de estos compuestos. Este fenómeno resulta realmente alarmante en zonas particularmente contaminadas por residuos de actividades humanas. Estos puntos son considerados “puntos calientes”, siendo espacios críticos para el control de la resistencia a los antimicrobianos (RAM), donde abundan bacterias resistentes a los antibióticos y se promueve la transferencia de genes de resistencia.

El suelo actúa como reservorio de las resistencias

El suelo desempeña un papel fundamental en la salud y el bienestar de los seres humanos y del planeta. La diversidad microbiológica del suelo es esencial para conservar la calidad del mismo. Un gramo de suelo puede contener mil millones de células bacterianas de miles de especies.

Los microorganismos del suelo producen naturalmente una amplia gama de metabolitos secundarios, que actúan como



antibióticos, antifúngicos, antivirales y antiparasitarios. Por lo que las bacterias resistentes a estos compuestos han estado presentes en el suelo desde hace miles de años. Sin embargo, el uso indebido e indiscriminado de los antibióticos ha aumentado la selección de resistencias a los antibióticos hasta el punto en que en algunos casos las bacterias resistentes endémicas en los suelos ya no representan la mayoría de los organismos resistentes en la población bacteriana.



Una de las mayores fuentes de resistencias a los antibióticos en el suelo son las plantas de tratamiento de aguas residuales (EDAR), en las que acaban muchos impulsores de la resistencia (antibióticos, metales pesados, desinfectantes etc.). El problema surge porque las plantas de tratamiento de aguas no fueron diseñadas para eliminar estos compuestos, por lo que sus efluentes contaminan con antibióticos, genes de resistencia y bacterias resistentes tanto suelos como aguas. Los expertos advierten que reutilizar agua y lodos activados procedentes de depuradoras para regadío y enmiendas orgánicas puede incrementar críticamente el número de genes de resistencia en parques y cultivos.

La acumulación de antibióticos en el suelo puede alterar la estructura de las comunidades microbianas y en consecuencia los servicios ecosistémicos que ofrecen. Asimismo, la mayoría de los alimentos que consumimos proceden del suelo, por lo que los seres humanos y animales estaríamos en ciertos casos expuestos a adquirir resistencias. La fauna que habita en el suelo, como insectos, también se ve afectada por la presencia de antibióticos y bacterias resistentes ya que se alimenta preferentemente de estiércol y, por tanto, es probable que su microbiota intestinal esté expuesta a la resistencia.

El agua como vehículo de propagación de resistencias

Como se ha mencionado anteriormente, una de las mayores fuentes de resistencias a los antibióticos son los efluentes de las depuradoras, sin embargo, no son los únicos. En ciertos casos, y en particular en países en desarrollo donde las infraestructuras de saneamiento son más deficientes; las industrias farmacéuticas, textiles, actividades agrícolas, los hogares y los hospitales liberan sus efluentes directamente a los ecosistemas acuáticos. Esto supone una gran amenaza, tanto para el medio ambiente como para la salud humana.

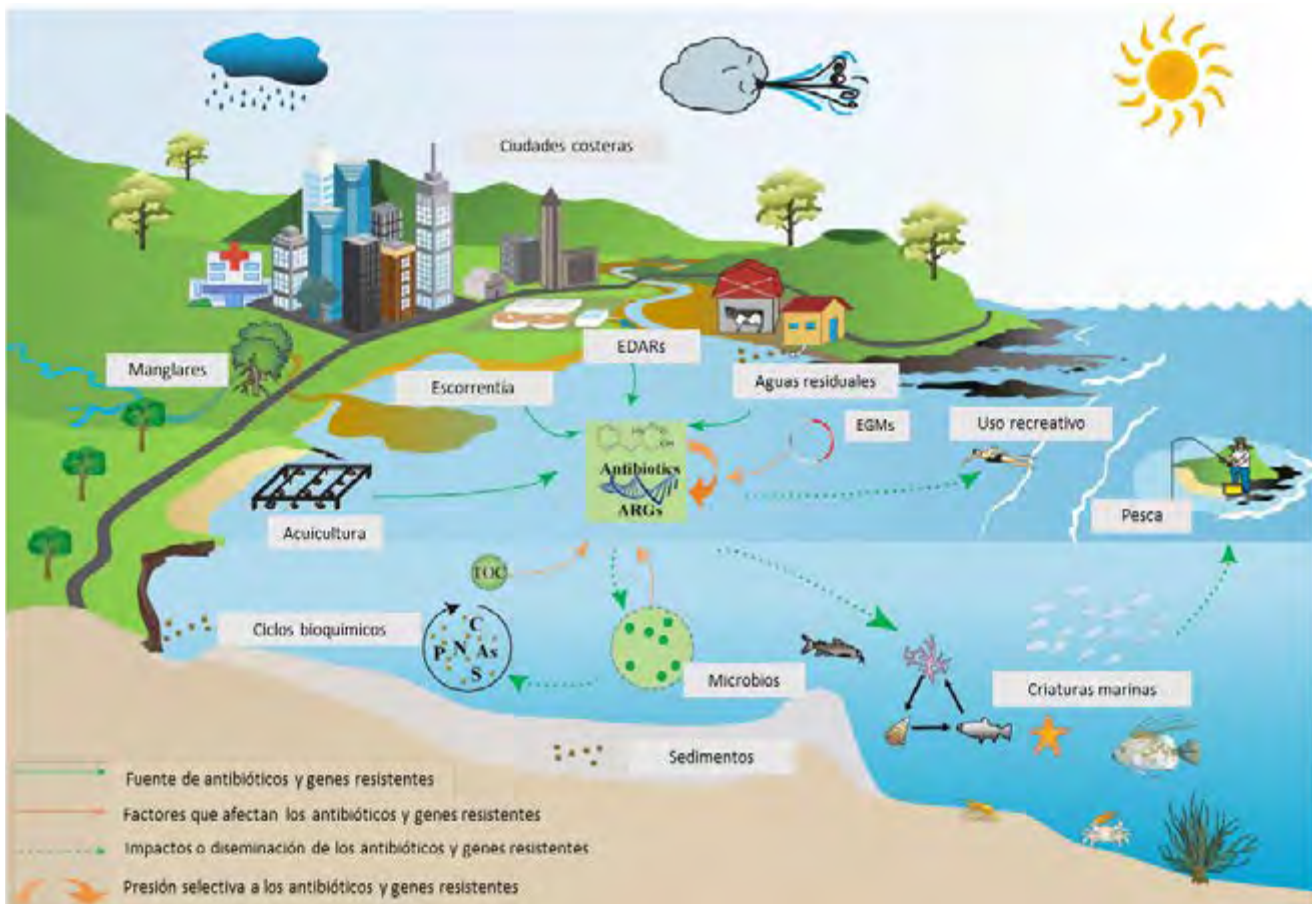
Existen estudios que determinan la abundancia y la distribución de antibióticos en el agua, pero a causa de su alta variabilidad es difícil extrapolar los datos más allá de una escala local. En la actualidad, los entornos acuáticos están contaminados por antibióticos, bacterias y genes de resistencia a los antibióticos procedentes de efluentes terrestres, de hecho, se consideran puntos calientes para la resistencia a los antimicrobianos (RAM). Según estudios recientes, el nivel de bacterias resistentes es extremadamente alto en la mayoría de los sistemas fluviales (hasta el 98 % del total de bacterias detectadas) y los

lagos (hasta el 77 % del total de bacterias detectadas), en comparación con otros sitios como las presas, estanques y manantiales donde los niveles son mucho menores (<1 %).

Los sistemas fluviales tienen la capacidad de dispersarse por los diferentes compartimentos de los ecosistemas, transportando consigo resistencias al mismo tiempo que se enriquecen de la contaminación que recoge por las diferentes zonas que transcurren. Y aunque la dilución y la degradación natural de los sistemas acuáticos reducen el número de bacterias resistentes, los genes de resistencia pueden prevalecer en el entorno y llegar hasta los entornos costeros. A su vez estos últimos acumulan resistencias a los antimicrobianos procedentes de actividades como la acuicultura o de aguas residuales costeras. Además, los ecosistemas litorales son a menudo lugares de recreo y de pesca, lo que aumenta el riesgo de adquisición de bacterias resistentes, incluidas las patogénicas (Figura 1).



Figura 1. El transporte de antibióticos y genes de resistencia en ambientes estuarinos y costeros. La escorrentía fluvial, las plantas de tratamiento de aguas residuales costeras, los efluentes de la acuicultura y los vertidos de aguas residuales son las principales fuentes de antibióticos y genes de resistencia.



Fuente: figura modificada de Zheng et al. (2021).

El aire reservorio de resistencias

En los últimos años, ha aumentado el número de estudios sobre los genes resistentes en el aire. Mientras que la presencia de patógenos multirresistentes se ha estudiado más en el aire de entornos hospitalarios, se está empezando a investigar también otros entornos como por ejemplo la presencia de genes de resistencia a los antibióticos en zonas rurales caracterizadas por la cría de animales o estudios en zonas urbanas. Aunque este ámbito de investigación es incipiente, los expertos advierten del peligro que supone la capacidad del aire para transportar genes de resistencia a través de las barreras físicas llegando incluso hasta los suelos de regiones más remotas, lo que agrava el problema de la selección y propagación de genes de resistencia en el suelo.

Conclusiones finales

Las interacciones entre el medio ambiente y la RAM son tan complejas que todavía se conoce poco de en qué medida el medio ambiente puede reforzar la resistencia. Aunque el fenómeno de la RAM ha sido ampliamente investigado desde un punto de vista clínico y veterinario, es necesario comprender el peligro que supone la liberación de contaminantes, antibióticos y bacterias resistentes al entorno natural. La salud humana depende de la salud de los ecosistemas y los animales. Comprender como una cuestión tan compleja e importante como la RAM interactúa con estos, es esencial para preservar la salud del planeta.

ESTIBALIZ BAROJA

Asistente de Investigación en el grupo Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

INMACULADA BATALLA

Investigadora Postdoctoral en el grupo Agricultura, Uso del Suelo y Silvicultura. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

ALINE CHIABAI

Profesora en Investigación y coordinadora del grupo de investigación Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

Fuentes y más información:

- Bielen, A., Šimatović, A., Kosić-Vukšić, J., Senta, I., Ahel, M., Babić, S., Jurina, T., González Plaza, J. J., Milaković, M., & Udiković-Kolić, N. (2017). Negative environmental impacts of antibiotic-contaminated effluents from pharmaceutical industries. *Water Research*, 126, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.09.019>
- Chen, Q.-L., An, X.-L., Zheng, B.-X., Gillings, M., Peñuelas, J., Cui, L., Su, J.-Q., & Zhu, Y.-G. (2019). Loss of soil microbial diversity exacerbates spread of antibiotic resistance. *Soil Ecology Letters*, 1(1), 3–13. <https://doi.org/10.1007/s42832-019-0011-0>
- Echeverría-Palencia, C. M., Thulsiraj, V., Tran, N., Ericksen, C. A., Melendez, I., Sanchez, M. G., Walpert, D., Yuan, T., Ficara, E., Senthilkumar, N., Sun, F., Li, R., Hernandez-Cira, M., Gamboa, D., Haro, H., Paulson, S. E., Zhu, Y., & Jay, J. A. (2017). Disparate Antibiotic Resistance Gene Quantities Revealed across 4 Major Cities in California: A Survey in Drinking Water, Air, and Soil at 24 Public Parks. *ACS Omega*, 2(5), 2255–2263. <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b00118>
- EMA. (2021). Reflection paper on antimicrobial resistance in the environment: Considerations for current and future risk assessment of veterinary medicinal products.
- JPIAMR. (2020). Aquatic Pollutants – JPIAMR. <https://www.jpiaamr.eu/calls/11th-call/>
- Ling, A. L., Pace, N. R., Hernandez, M. T., & LaPara, T. M. (2013). Tetracycline Resistance and Class 1 Integron Genes Associated with Indoor and Outdoor Aerosols. *Environmental Science & Technology*, 47(9), 4046–4052. <https://doi.org/10.1021/es400238g>
- Liu, F., Ying, G.-G., Tao, R., Zhao, J.-L., Yang, J.-F., & Zhao, L.-F. (2009). Effects of six selected antibiotics on plant growth and soil microbial and enzymatic activities. *Environmental Pollution*, 157(5), 1636–1642. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2008.12.021>
- Nnadozie, C. F., & Odume, O. N. (2019). Freshwater environments as reservoirs of antibiotic resistant bacteria and their role in the dissemination of antibiotic resistance genes. *Environmental Pollution*, 254, 113067. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113067>
- Xie, W.-Y., Shen, Q., & Zhao, F. J. (2018). Antibiotics and antibiotic resistance from animal manures to soil: A review. *European Journal of Soil Science*, 69(1), 181–195. <https://doi.org/10.1111/ejss.12494>
- Zheng, D., Yin, G., Liu, M., Chen, C., Jiang, Y., Hou, L., & Zheng, Y. (2021). A systematic review of antibiotics and antibiotic resistance genes in estuarine and coastal environments. *Science of The Total Environment*, 777, 146009. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146009>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhu, D., An, X.-L., Chen, Q.-L., Yang, X.-R., Christie, P., Ke, X., Wu, L.-H., & Zhu, Y.-G. (2018). Antibiotics Disturb the Microbiome and Increase the Incidence of Resistance Genes in the Gut of a Common Soil Collembolan. *Environmental Science & Technology*, 52(5), 3081–3090. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b04292>
- Zhu, Y.-G., Zhao, Y., Zhu, D., Gillings, M., Penuelas, J., Ok, Y. S., Capon, A., & Banwart, S. (2019). Soil biota, antimicrobial resistance and planetary health. *Environment International*, 131, 105059. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105059>

CONTAMINANTES EMERGENTES Y LA CO-SELECCIÓN

La resistencia a los antibióticos es un fenómeno muy complejo que a menudo no solo depende de la presencia de antibióticos, ciertos compuestos como metales pesados y desinfectantes también pueden potenciar la resistencia, este proceso es conocido como co-selección.

El vertido de antibióticos y otros compuestos, como desinfectantes y metales pesados, en entornos naturales tiene el potencial de promover la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos. Estos compuestos están presentes en las aguas y los suelos en distintas concentraciones, dependiendo de la fuente y el comportamiento en términos de tasa de degradación y adsorción.

Los contaminantes emergentes son compuestos nocivos para las personas y el medio ambiente que han aparecido recientemente o que han estado presentes en nuestro entorno, pero hasta ahora se desconoce su impacto en los sistemas ecológicos o sobre la salud humana. Algunos contaminantes pueden haber estado en uso durante muchos años sin conocer los efectos que podrían causar. Como consecuencia de la actividad humana cada vez se consume más de lo que se conoce como contaminantes emergentes y están más presentes en el medioambiente.

El origen de estos contaminantes emergentes es muy diverso: analgésicos, hormonas, antibióticos, microplásticos, desinfectantes, pesticidas, productos de higiene personal entre otros (Figura 1). Aunque comúnmente se refieren a sustancias químicas, durante los últimos años microorganismos como



bacterias resistentes, antibióticos y genes de resistencia también son considerados contaminantes emergentes. La principal entrada de contaminantes emergentes es el medio acuático, a través de las aguas residuales de hogares y hospitales; las escorrentías agrícolas y ganaderas; y los efluentes de diferentes actividades industriales. Los expertos advierten del particular peligro que supone la liberación en el entorno de compuestos antimicrobianos. El elevado nivel de resistencia encontrado

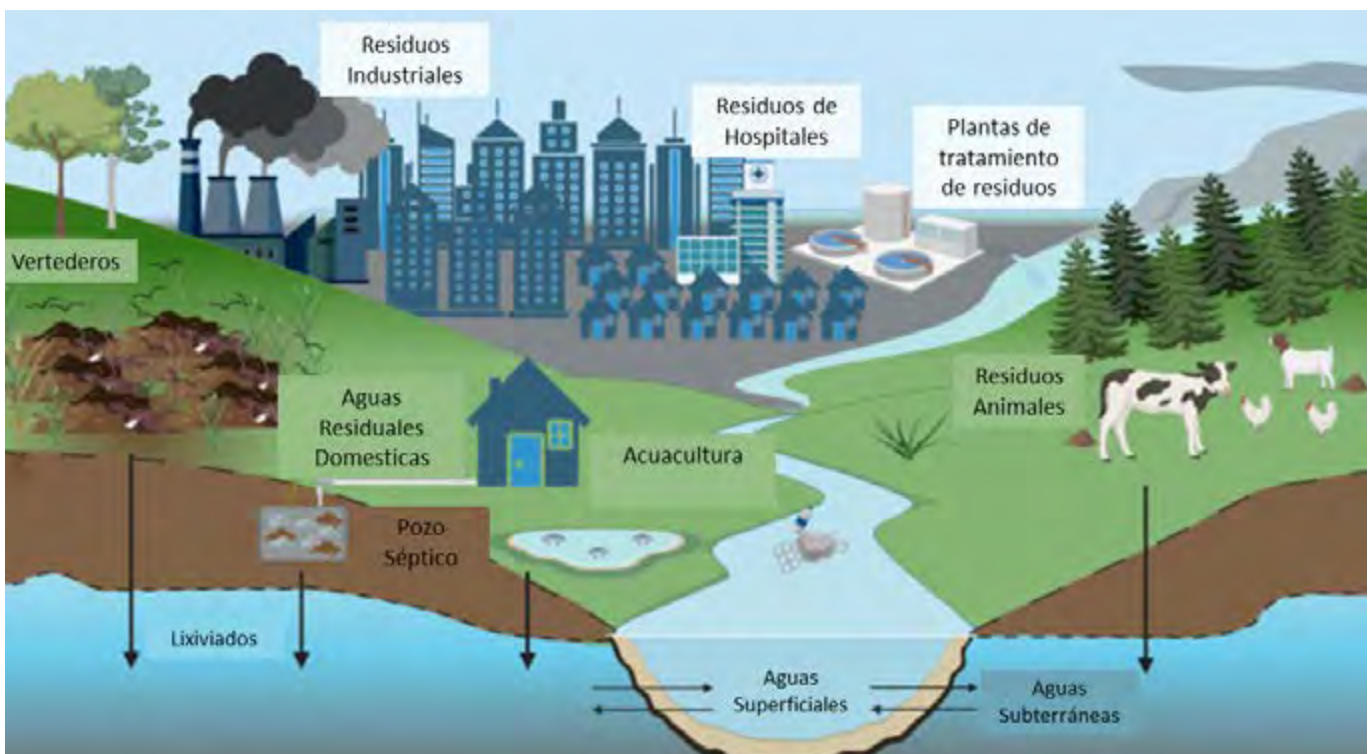
en las proximidades de este tipo de vertidos demuestra que la selección para la resistencia a los antibióticos se promueve en los entornos contaminados.

Cada año se liberan toneladas y toneladas de fármacos en nuestros mares y ríos. Se han detectado hasta 631 sustancias farmacéuticas por encima del límite de detección MEC (Concentración Ambiental Medida) en todo el mundo. Aunque la concentración en suelos y aguas

de productos de origen farmacéutico varía ampliamente, en general se ha observado que, mientras en Europa y en África en aguas superficiales las sustancias farmacéuticas que más se encuentran son los analgésicos y las hormonas, en Asia, sin embargo, las concentraciones máximas fueron detectadas en antibióticos, los cuales se encontraron en las aguas cercanas a los centros de producción farmacéutica. Es estas zonas uno de los antibióticos comúnmente detectado

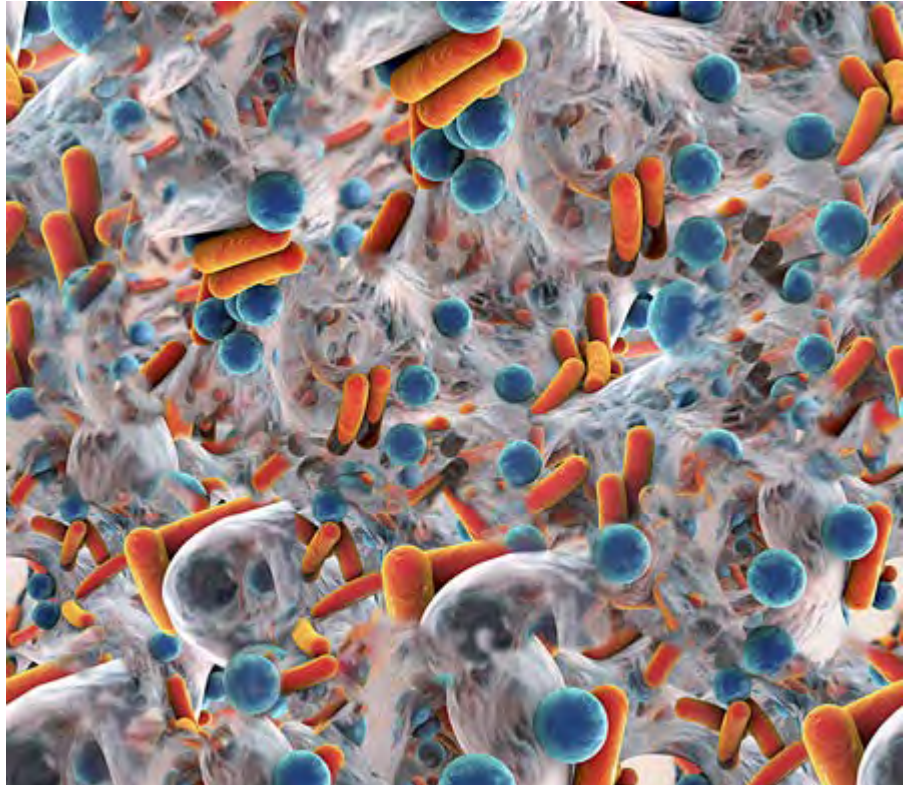
es la ciprofloxacina, considerado de amplio espectro. Como ya se ha comentado en artículos anteriores, los antibióticos de amplio espectro -aquellos que son eficaces contra una amplia gama de bacterias- se deben utilizar en situaciones médicas muy concretas ya que pueden alterar el microbiota normal humana y promover el desarrollo de resistencias a los antibióticos. La amoxicilina/ ácido clavulánico es un ejemplo de antibiótico de amplio espectro.

Figura 1. Vías de liberación de los contaminantes emergentes al medio ambiente.



Fuente: figura modificada de Chachón et al. (2022).

El problema de la resistencia a los antibióticos se complica con las mezclas de residuos de antibióticos con otros contaminantes, ya que estos pueden combinarse para producir mayor presión de selección en comparación con las sustancias individuales. Un claro ejemplo de la posible colaboración entre antibióticos y otros contaminantes, es la interacción entre los fármacos y ciertos metales pesados como la plata, el cadmio, el cobre, el mercurio y el zinc, que pueden enriquecer la resistencia a los antibióticos. El proceso por el que estos otros elementos, inducen la resistencia a los antibióticos se denomina co-selección. La co-selección ocurre cuando la resistencia a un antibiótico en concreto se da por efecto de otro antibiótico no relacionado e incluso por otro compuesto no antibiótico. Se puede producir de dos formas:



(1) Por coresistencia: se produce cuando los genes que codifican la resistencia a un compuesto no antibiótico se localizan en el mismo elemento genético que los genes de resistencia a los antibióticos, por ejemplo, en el mismo plásmido (cadenas circulares de ADN extra cromosómico que pueden replicarse de forma independiente y transferirse de un microorganismo a otro). Se ha observado que los genes de resistencia a los metales y a los antibióticos están físicamente muy cerca en los elementos genéticos, por lo que la resistencia a ciertos metales a menudo promueve la co-selección de la resistencia a ciertos antibióticos en concreto.

(2) Por resistencia cruzada: se produce cuando la resistencia a un compuesto confiere mecanismos de defensa contra otros compuestos ya que pueden tener el mismo objetivo celular. Por ejemplo, si un tipo de desinfectante comparte procesos similares para atacar a las bacterias con algún antibiótico, entonces la resistencia al desinfectante también será útil contra ese antibiótico.

Gracias a estos mecanismos las bacterias pueden adquirir resistencias a antibióticos aun sin la presencia de los mismos, haciendo uso de resistencias a metales, desinfectantes, biocidas, etc. Como consecuencia en algunos casos las medidas de limitación de uso de un antibiótico concreto no reducen la tasa de resistencia de las bacterias al mismo. Asimismo, más allá de su implicación en procesos de co-selección, algunos contaminantes emergentes pueden funcionar como vehículos de transporte de bacterias resistentes a los antibióticos, por

ejemplo, los microplásticos cuya presencia en la naturaleza ha aumentado considerablemente en los últimos años.

Al tratarse de compuestos considerados peligrosos recientemente, se desconoce en qué medida ciertos contaminantes emergentes, como los microplásticos, pueden afectar a nuestra salud y contribuir a problemas como la RAM. Sin embargo, lo que sí se sabe es que la presencia de contaminantes emergentes puede promover la propagación y el desarrollo



de resistencias a los antibióticos. Los contaminantes son nocivos para la salud del planeta por multitud de razones, por lo que ¿cuántas evidencias hacen falta para regular la liberación de este tipo de sustancias en el entorno? El tiempo requerido para recopilar datos puede retrasar la implementación de medidas contra el vertido de antibióticos, co-selectores y contaminantes emergentes. Se debería priorizar el “principio de la precaución” (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013) o “principio de cautela”, ante la sospecha fundada de un riesgo grave para la salud pública o el medio ambiente.

ESTIBALIZ BAROJA

Asistente de Investigación en el grupo Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

INMACULADA BATALLA

Investigadora Postdoctoral en el grupo Agricultura, Uso del Suelo y Silvicultura. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

ALINE CHIABAI

Profesora en Investigación y coordinadora del grupo de investigación Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

Fuentes y más información:

- aus der Beek, T., Weber, F.-A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., & Küster, A. (2016). Pharmaceuticals in the environment—Global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 823–835. <https://doi.org/10.1002/etc.3339>
- Baker-Austin, C., Wright, M. S., Stepanauskas, R., & McArthur, J. V. (2006). Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends in Microbiology*, 14(4), 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2006.02.006>
- Bazzi, W., Abou Fayad, A. G., Nasser, A., Haraoui, L.-P., Dewachi, O., Abou-Sitta, G., Nguyen, V.-K., Abara, A., Karah, N., Landecker, H., Knapp, C., McEvoy, M. M., Zaman, M. H., Higgins, P. G., & Matar, G. M. (2020). Heavy Metal Toxicity in Armed Conflicts Potentiates AMR in *A. baumannii* by Selecting for Antibiotic and Heavy Metal Co-resistance Mechanisms. *Frontiers in Microbiology*, 11, 68. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00068>
- Chacón, L., Reyes, L., Rivera-Montero, L., & Barrantes, K. (2022). Chapter 5 - Transport, fate, and bioavailability of emerging pollutants in soil, sediment, and wastewater treatment plants: Potential environmental impacts. In H. Sarma, D. C. Dominguez, & W.-Y. Lee (A c. Di), *Emerging Contaminants in the Environment* (pagg. 111–136). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85160-2.00020-2>
- Esser, K., Kück, U., Lang-Hinrichs, C., Lemke, P., Osiewacz, H. D., Stahl, U., & Tudzynski, P. (1986). *Plasmids of Eukaryotes*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-82585-9>
- Gullberg, E., Albrecht, L. M., Karlsson, C., Sandegren, L., & Andersson, D. I. (2014). Selection of a Multidrug Resistance Plasmid by Sublethal Levels of Antibiotics and Heavy Metals. *MBio*. <https://doi.org/10.1128/mBio.01918-14>
- Maillard, J. Y. (2002). Bacterial target sites for biocide action. *Symposium Series (Society for Applied Microbiology)*, 31, 165–275.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2013). Estrategia de promoción → de la salud y prevención → en el SNS. En el marco del abordaje de la cronicidad en el SNS. Resumen Ejecutivo. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/docs/ResumenEjecutivo.pdf>
- Moore, R. E., Millar, B. C., & Moore, J. E. (2020). Antimicrobial resistance (AMR) and marine plastics: Can food packaging litter act as a dispersal mechanism for AMR in oceanic environments? *Marine Pollution Bulletin*, 150, 110702. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2019.110702>
- Pal, C., Bengtsson-Palme, J., Kristiansson, E., & Larsson, D. G. J. (2015). Co-occurrence of resistance genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential. *BMC Genomics*, 16(1), 964. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-2153-5>
- Rutgersson, C., Fick, J., Marathe, N., Kristiansson, E., Janzon, A., Angelin, M., Johansson, A., Shouche, Y., Flach, C.-F., & Larsson, D. G. J. (2014). Fluoroquinolones and qnr genes in sediment, water, soil, and human fecal flora in an environment polluted by manufacturing discharges. *Environmental Science & Technology*, 48(14), 7825–7832. <https://doi.org/10.1021/es501452a>
- Singer, A. C., Shaw, H., Rhodes, V., & Hart, A. (2016). Review of Antimicrobial Resistance in the Environment and Its Relevance to Environmental Regulators. *Frontiers in Microbiology*, 7. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.01728>
- UNEP. (2017). *Frontiers 2017 Emerging Issues of Environmental Concern (DEW/2124/NA)*. <https://www.unep.org/resources/frontiers-2017-emerging-issues-environmental-concern>
- Wales, A., & Davies, R. (2015). Co-Selection of Resistance to Antibiotics, Biocides and Heavy Metals, and Its Relevance to Foodborne Pathogens. *Antibiotics*, 4(4), 567–604. <https://doi.org/10.3390/antibiotics4040567>

LAS EDAR Y LOS VERTEDEROS PUNTOS CLAVE DE INTERACCIÓN ENTRE HUMANOS Y MEDIO AMBIENTE

Los aspectos clínicos de la resistencia a los antibióticos han sido ampliamente estudiados. Sin embargo, durante los últimos años, la gestión de los residuos de origen humano y animal están centrando mucha atención debido a su potencial implicación en el desarrollo de la resistencia.

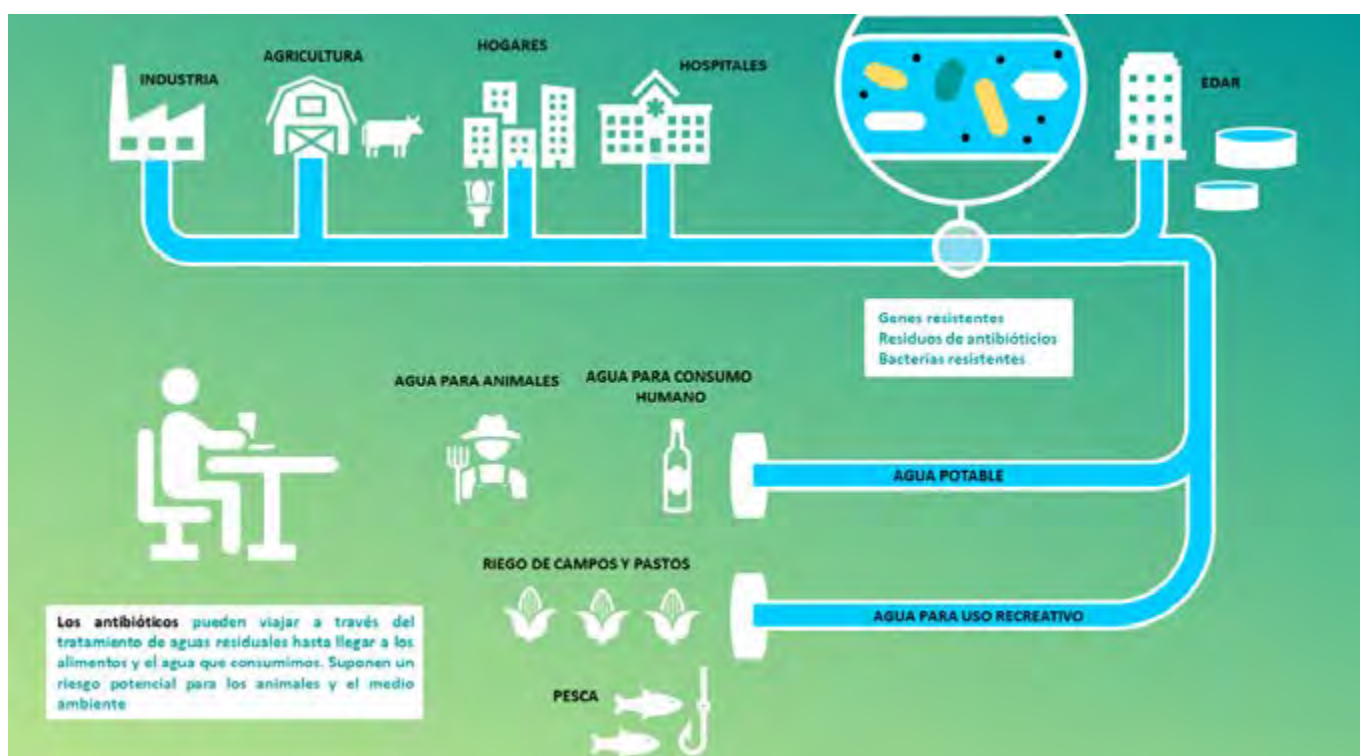
Las plantas de tratamiento de aguas residuales urbanas (EDAR) son una de las mayores fuentes de genes de resistencia y bacterias resistentes liberadas al medio ambiente. Incluso en los países con una elevada inversión en el tratamiento de aguas residuales se siguen encontrando bacterias resistentes a los antibióticos en los efluentes de las depuradoras. Esto ocurre porque las EDAR no son capaces de eliminar los antibióticos y bacterias resistentes, ya que no fueron diseñadas para eso.

Las EDAR se consideran lugares únicos de interacción entre los humanos y el medio ambiente, ya que las aguas residuales de los hogares, instalaciones industriales o actividades agrícolas, y de los hospitales contienen antibióticos y



bacterias de origen humano, que pueden ejercer una presión selectiva para el desarrollo de resistencias a los antibióticos. Estos espacios son el caldo de cultivo perfecto para el desarrollo de resistencias. Por un lado, la alta densidad de microorganismos facilita la transmisión de genes de resistencia. Por otro lado, la riqueza de nutrientes en estos lugares, proporcionan un entorno óptimo para los patógenos humanos y las bacterias ambientales. Del mismo modo que se acumulan residuos orgánicos en las depuradoras, hay una alta concentración de compuestos como metales, plaguicidas y desinfectantes, y otros contaminantes emergentes, que promueven procesos de co-selección de resistencias a antibióticos (Figura 1).

Figura 1. Diseminación de la resistencia a antibióticos mediante sistemas de tratamiento de aguas.



Fuente: figura modificada de Water JPI (Joint Programming Initiative) on water challenges for a changing world (2018).

Cada vez más expertos defienden que las depuradoras son esenciales para la monitorización del estado de salud de la población, ya que recogen la muestra de la comunidad al completo. Se cree que las aguas residuales y los lodos de las depuradoras son importantes herramientas de vigilancia que permiten evaluar la abundancia de bacterias resistentes a los antibióticos y los genes de resistencia en la población humana. Sin embargo, el estudio de la selección de los genes resistentes en las EDAR se ve seriamente obstaculizado por el hecho de que es difícil determinar la concentración biodisponible de antibióticos para cada especie de bacteria

presente y por la falta de métodos estándar y protocolos comunes en las EDAR.

Aunque las EDAR son consideradas los mayores vertidos de residuos humanos al medio ambiente, cada vez preocupa más la gestión de otro tipo de residuos. Un ejemplo de ellos son los residuos sólidos municipales que suelen acabar en vertederos, donde se acumulan durante largos periodos de tiempo. En los vertederos los residuos generan líquidos conocidos como lixiviados, que atraviesan los residuos depositados, arrastrando gran cantidad de compuestos

presentes en estos desechos.

Entre los muchos contaminantes que se encuentran en estos lixiviados, están los antibióticos, sin embargo, aún existen pocos estudios sobre su distribución, prevalencia e impacto en vertederos. Los lixiviados pueden llegar al suelo, a las aguas subterráneas o a las aguas superficiales como consecuencia de fuertes lluvias, alterando las características fisicoquímicas y biológicas de estos entornos y propagando la resistencia a los antibióticos por los diferentes compartimentos medioambientales. Es más, existen ya evidencias que las partículas presentes en los vertederos pueden aerosolizar convirtiéndose en una amenaza tanto para los trabajadores como para las poblaciones cercanas, que se ven expuestas a todo tipo de contaminantes incluidas las bacterias resistentes.

Conclusiones finales

La gestión de residuos es vital para el control y la propagación de las resistencias a los antibióticos. Existen diversos llamamientos para reducir la cantidad de contaminantes que se vierte al medio ambiente; para analizar y controlar su presencia en los diferentes compartimentos medioambientales y establecer normas de calidad ambiental para diferentes sustancias, como los contaminantes emergentes que en su mayoría no está todavía regulada.

ESTIBALIZ BAROJA

Asistente de Investigación en el grupo Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

INMACULADA BATALLA

Investigadora Postdoctoral en el grupo Agricultura, Uso del Suelo y Silvicultura. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

ALINE CHIABAI

Profesora en Investigación y coordinadora del grupo de investigación Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

Fuentes y más información:

- Andersson, D. I., & Hughes, D. (2014). Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nature Reviews Microbiology*, 12(7), 465–478. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3270>
- Borquaye, L. S., Ekuadzi, E., Darko, G., Ahor, H. S., Nsiah, S. T., Lartey, J. A., Mutala, A.-H., Boamah, V. E., & Woode, E. (2019). Occurrence of Antibiotics and Antibiotic-Resistant Bacteria in Landfill Sites in Kumasi, Ghana. *Journal of Chemistry*, 2019, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2019/6934507>
- Karkman, A., Pärnänen, K., & Larsson, D. G. J. (2019). Fecal pollution can explain antibiotic resistance gene abundances in anthropogenically impacted environments. *Nature Communications*, 10(1), 80. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07992-3>
- Kim, D.-W., & Cha, C.-J. (2021). Antibiotic resistome from the One-Health perspective: Understanding and controlling antimicrobial resistance transmission. *Experimental & Molecular Medicine*, 53(3), 301–309. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00569-z>
- Martinez, J. L. (2009). Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environmental Pollution*, 157(11), 2893–2902. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.05.051>
- Pal, C., Bengtsson-Palme, J., Kristiansson, E., & Larsson, D. G. J. (2015). Co-occurrence of resistance genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential. *BMC Genomics*, 16(1), 964. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-2153-5>
- Rizzo, L., Manaia, C., Merlin, C., Schwartz, T., Dagot, C., Ploy, M. C., Michael, I., & Fatta-Kassinos, D. (2013). Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: A review. *Science of The Total Environment*, 447, 345–360. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.01.032>
- The Council of European Union. (1999). Council Directive 1999/31/EC.
- UNEP. (2017). *Frontiers 2017 Emerging Issues of Environmental Concern (DEW/2124/NA)*. <https://www.unep.org/resources/frontiers-2017-emerging-issues-environmental-concern>
- Xue, X., Chen, B., Wang, H., Fang, C., Long, Y., & Hu, L. (2021). Antibiotics in the municipal solid waste incineration plant leachate treatment process. *Chemistry and Ecology*, 37(7), 633–645. <https://doi.org/10.1080/02757540.2021.1924695>
- Yang, Y., Li, B., Ju, F., & Zhang, T. (2013). Exploring Variation of Antibiotic Resistance Genes in Activated Sludge over a Four-Year Period through a Metagenomic Approach. *Environmental Science & Technology*, 47(18), 10197–10205. <https://doi.org/10.1021/es4017365>
- Yin, X., Deng, Y., Ma, L., Wang, Y., Chan, L. Y. L., & Zhang, T. (2019). Exploration of the antibiotic resistome in a wastewater treatment plant by a nine-year longitudinal metagenomic study. *Environment International*, 133, 105270. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105270>

EL CAMBIO CLIMÁTICO Y LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS



Las interacciones entre el cambio climático y la resistencia a los antimicrobianos suscitan un interés creciente. Los expertos advierten de una combinación letal de ambos fenómenos.

El mundo se enfrenta hoy a una de las mayores crisis climáticas de la historia humana, las actividades antropogénicas, principalmente la quema de combustibles fósiles como el carbón, el petróleo y el gas han aumentado la temperatura del planeta. Los expertos advierten que, si no se toman medidas urgentes para reducir drásticamente las emisiones de gases de efecto invernadero, a finales del siglo XXI alcanzaremos el punto de no retorno a partir del cual no podremos frenar el avance del cambio climático.

El cambio climático es un fenómeno fuertemente ligado a la salud humana: puede aumentar la mortalidad asociada a la transmisión de enfermedades infecciosas, y afectar la seguridad alimentaria ya que reduce el rendimiento de las cosechas entre otros impactos. Además, los fenómenos meteorológicos extremos como las olas de calor, las inundaciones y sequías pueden afectar a la salud de los seres humanos de diferentes maneras. **En el área de la resistencia antimicrobiana (RAM), el cambio climático ha sido identificado como un determinante del desarrollo y de la propagación de la resistencia.** Aunque el estudio de esta disciplina se encuentre en sus inicios y que se desconocen las bases de las interacciones entre el cambio climático y la RAM, los expertos reconocen su estrecha relación habiendo estudios que lo demuestran.

Los microorganismos llevan en el planeta Tierra desde hace ya casi 3.800 millones de años, su hogar entonces era muy diferente, ya que la atmósfera, los continentes, los mares eran completamente distintos de los que hoy vemos en la Tierra. Es muy interesante ver cómo los microorganismos han colonizado todos los rincones del planeta, incluso los más inhóspitos, adaptándose a diferentes condiciones y prosperando en lugares extremos, como por ejemplo en volcanes marinos.

Del mismo modo que otras condiciones del entorno, el clima de la Tierra ha fluctuado a lo largo del tiempo, y los microorganismos se han tenido que adaptar a los cambios de temperatura, precipitación etc., como también se han tenido que adaptar a la presencia de antibióticos. En cuanto a la temperatura, se conoce que los valores extremos pueden dañar el funcionamiento celular de los seres vivos. Para hacer frente a este factor de estrés los microorganismos han desarrollado respuestas fisiológicas conocidas como respuesta de choque térmico. Así, cuando los microorganismos detectan un incremento en la temperatura, la respuesta de choque térmico se activa y comienzan a desarrollar procesos fisiológicos para enfrentarse a los efectos del estrés, como daños en el ADN, proteínas mal plegadas, desestabilización de la membrana externa, entre otros. **El dilema surge cuando los procesos celulares dañados por los cambios de temperatura se solapan con los procesos celulares afectados por los**





A escala global, los estudios ecológicos también demuestran que el incremento de la temperatura favorece la aparición de bacterias resistentes

antibióticos. Por ejemplo, los expertos han observado que los aminoglucósidos, una clase de antibióticos, inducen efectos fisiológicos en la célula que son cualitativamente similares a los del estrés térmico. Por lo que **una exposición previa a temperaturas elevadas favorece la supervivencia de bacterias frente a ciertos antibióticos, es decir, la resistencia adquirida contra las temperaturas altas confiere a su vez resistencia contra ciertos antibióticos y viceversa.** Como ejemplo, se ha observado que una previa exposición a temperaturas elevadas incrementa un 24 % la supervivencia del microorganismo *Acinetobacter baumannii* frente a la estreptomycin. Además, el aumento de temperatura promueve el intercambio de elementos genéticos móviles mediante la transferencia horizontal de genes, uno de los mecanismos más relevantes para la propagación de resistencias.

A escala global, los estudios ecológicos también demuestran que el incremento de la temperatura favorece la aparición de bacterias resistentes. Según un estudio reciente por cada aumento de 10 °C de la temperatura mínima en los Estados Unidos, se ha producido un aumento notable de cepas

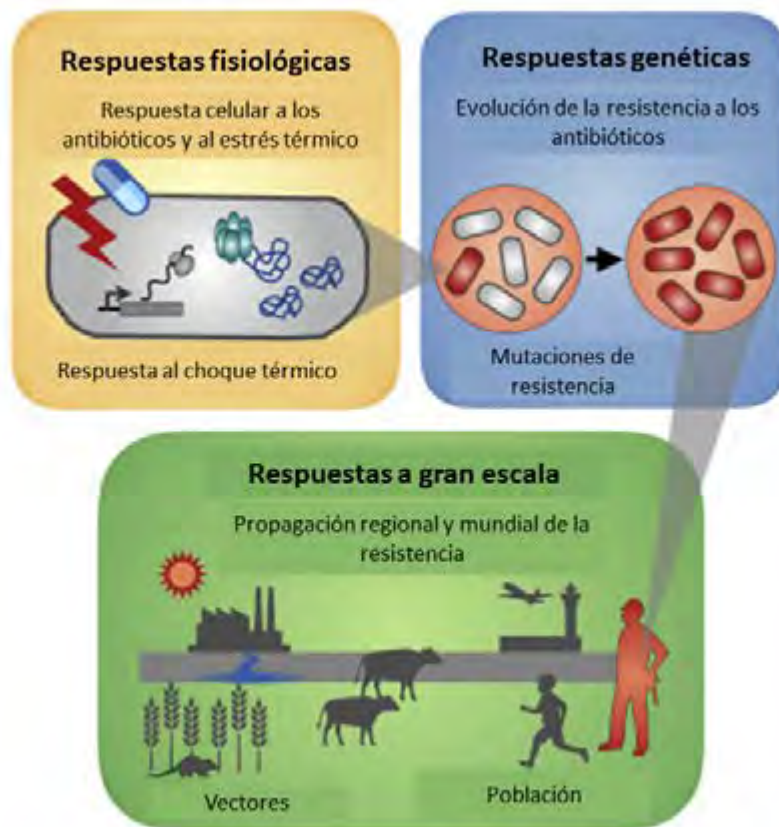
resistentes de patógenos relativamente importantes para la salud humana, concretamente un incremento del 4.2 %, 2.2 % y 2.7 % en las cepas resistentes de las especies *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.

El cambio climático puede afectar también a la propagación de bacterias resistentes mediante enfermedades infecciosas. Aunque la distribución y la prevalencia de enfermedades infecciosas, incluidas las infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos, depende de múltiples factores sociales, económicos, políticos y/o ecológicos, el cambio climático es un determinante que debe ser considerado a la hora de abordar el análisis. El aumento de la temperatura y los eventos climáticos extremos afectan a la tasa de reproducción, distribución, dinámica, frecuencia de picadura y tasa de supervivencia de los vectores de las enfermedades. Los vectores de enfermedades infecciosas son organismos, generalmente insectos, capaces de transmitir patógenos entre humanos y animales. Los mosquitos son uno de los vectores más comunes; son distribuidores de enfermedades como la malaria, el Zika y el dengue. El aumento de la

temperatura incrementa la velocidad de desarrollo de los vectores, reduce la mortalidad invernal y alarga la duración del periodo de reproducción, así como puede cambiar los hábitats de los mismos. Las precipitaciones pueden afectar su número y mejorar las condiciones de las zonas de cría; y tras las inundaciones pueden quedar aguas estancadas que los vectores pueden aprovechar como área de reproducción. Las sequías eliminan los depredadores de los mosquitos como las arañas y los

pequeños mamíferos y la falta de hidratación aumenta la frecuencia de picadura. Además, las sequías y las inundaciones pueden fomentar escenarios como el hacinamiento de personas o la falta de agua para higiene de manos los cuales favorecen la transmisión de patógenos resistentes. Por último, el cambio climático aumentará la vulnerabilidad de las poblaciones, ya que los grupos más vulnerables a los impactos climáticos serán también más vulnerables al riesgo de infecciones de RAM.

Figura 1. Los impactos de la temperatura y los antibióticos pueden influir en el desarrollo y la propagación de la RAM a diferentes escalas espaciales.



Fuente: figura modificada de Rodríguez-Verdugo et al. (2020).

Hasta ahora nos hemos centrado en discutir el rol del cambio climático como promotor del desarrollo y la propagación de la resistencia a los antibióticos y las enfermedades infecciosas. Pero ¿pueden los antibióticos también promover el cambio climático? La respuesta a esta pregunta sigue bajo investigación, pero ya hay estudios que demuestran la complejidad y la multidireccionalidad de la interacción entre el cambio climático y la resistencia a los antibióticos. Se puede citar como ejemplo un estudio reciente (Bollinger et



al., 2021) en el que los investigadores observaron que algunas comunidades microbianas de entornos acuáticos aumentaron su producción de metano CH₄ hasta más de un 94 % en presencia de antibióticos.

La resistencia a los antimicrobianos y el cambio climático son fenómenos que interactúan de diferente forma, el cambio climático podría estar silenciosamente creando el escenario perfecto (factores sociales, fisiológicos y biológicos) para el desarrollo y la propagación de la RAM.

ESTIBALIZ BAROJA

Asistente de Investigación en el grupo Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

INMACULADA BATALLA

Investigadora Postdoctoral en el grupo Agricultura, Uso del Suelo y Silvicultura. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

ALINE CHIABAI

Profesora en Investigación y coordinadora del grupo de investigación Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

Fuentes y más información:

- Andersson, D. I., & Hughes, D. (2010). Antibiotic resistance and its cost: Is it possible to reverse resistance? *Nature Reviews Microbiology*, 8(4), 260–271. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2319>
- Asad, H., & Carpenter, D. O. (2018). Effects of climate change on the spread of zika virus: A public health threat. *Reviews on Environmental Health*, 33(1), 31–42. <https://doi.org/10.1515/reveh-2017-0042>
- Babl, F. E., Pelton, S. I., & Li, Z. (2002). Experimental Acute Otitis Media Due to Nontypeable Haemophilus influenzae: Comparison of High and Low Azithromycin Doses with Placebo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.7.2194-2199.2002>
- Bollinger, E., Zubrod, J. P., Lai, F. Y., Ahrens, L., Filker, S., Lorke, A., & Bundschuh, M. (2021). Antibiotics as a silent driver of climate change? A case study investigating methane production in freshwater sediments. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 228, 113025. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.113025>
- Burnham, J. P. (2021). Climate change and antibiotic resistance: A deadly combination. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 8, 204993612199137. <https://doi.org/10.1177/2049936121991374>
- Cardoso, K., Gandra, R. F., Wisniewski, E. S., Osaku, C. A., Kadowaki, M. K., Felipach-Neto, V., Haus, L. F. A.-Á., & Simão, R. de C. G. (2010). DnaK and GroEL are induced in response to antibiotic and heat shock in *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Medical Microbiology*, 59(Pt 9), 1061–1068. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.020339-0>
- Chase, J. M., & Knight, T. M. (2003). Drought-induced mosquito outbreaks in wetlands. *Ecology Letters*, 6(11), 1017–1024. <https://doi.org/10.1046/j.1461-0248.2003.00533.x>
- Gore, T. (2020). Confronting Carbon Inequality: Putting climate justice at the heart of the COVID-19 recovery. 12.
- Grilo, M. L., Pereira, A., Sousa-Santos, C., Robalo, J. I., & Oliveira, M. (2021). Climatic Alterations Influence Bacterial Growth, Biofilm Production and Antimicrobial Resistance Profiles in *Aeromonas* spp. *Antibiotics*, 10(8), 1008. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10081008>
- Hilker, M., Schwachtje, J., Baier, M., Balazadeh, S., Bäurle, I., Geiselhardt, S., Hinch, D. K., Kunze, R., Mueller-Roeber, B., Rillig, M. C., Rolff, J., Romeis, T., Schmölling, T., Steppuhn, A., van Dongen, J., Whitcomb, S. J., Wurst, S., Zuther, E., & Kopka, J. (2016). Priming and memory of stress responses in organisms lacking a nervous system: Priming and memory of stress responses. *Biological Reviews*, 91(4), 1118–1133. <https://doi.org/10.1111/brv.12215>
- IPCC. (2012). An Assessment of the Intergovernmental Panel on Climate Change.
- Lindquist, S. (1986). The heat-shock response. *Annual Review of Biochemistry*, 55, 1151–1191. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.55.070186.005443>
- MacFadden, D. R., McGough, S. F., Fisman, D., Santillana, M., & Brownstein, J. S. (2018). Antibiotic resistance increases with local temperature. *Nature Climate Change*, 8(6), 510–514. <https://doi.org/10.1038/s41558-018-0161-6>
- Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2010). Aminoglycoside Modifying Enzymes. *Drug Resistance Updates : Reviews and Commentaries in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy*, 13(6), 151–171. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2010.08.003>
- Rodríguez-Verdugo, A., Lozano-Huntelman, N., Cruz-Loya, M., Savage, V., & Yeh, P. (2020). Compounding Effects of Climate Warming and Antibiotic Resistance. *IScience*, 23(4), 101024. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101024>
- Watts, N., Amann, M., Arnell, N., Ayeb-Karlsson, S., Beagley, J., Belesova, K., Boykoff, M., Byass, P., Cai, W., Campbell-Lendrum, D., Capstick, S., Chambers, J., Coleman, S., Dalin, C., Daly, M., Dasandi, N., Dasgupta, S., Davies, M., Napoli, C. D., ... Costello, A. (2021). The 2020 report of The Lancet Countdown on health and climate change: Responding to converging crises. *The Lancet*, 397(10269), 129–170. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32290-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32290-X)



BLOQUE III

RELACIÓN DE LA SANIDAD ANIMAL, LA PRODUCCIÓN VEGETAL Y LA SEGURIDAD ALIMENTARIA EN LA EVOLUCIÓN DEL PROBLEMA DE LA RAM Y EN LA BÚSQUEDA DE SOLUCIONES

LA PRODUCCIÓN DE ALIMENTOS Y DISEMINACIÓN DE RESISTENCIAS A LOS ANTIMICROBIANOS

El sistema alimentario en su conjunto es un hilo conductor de resistencias a los antimicrobianos desde las primeras fases de la cadena alimentaria, la agricultura y la ganadería, hasta el consumo final de alimentos en los hogares. Es necesario por tanto considerar todas estas fases en los momentos en los que se abordan estrategias para afrontar este reto actual al que nos enfrentamos desde una perspectiva amplia del concepto de One Health.



a pesar de iniciativas que están funcionando para reducir su consumo, como por ejemplo el Plan Nacional de Reducción Antibióticos. Además, es un reto importante para el sector alimentario en la estrategia del Pacto Verde Europeo "De la Granja a la Mesa" donde se propone reducir un 50 % las ventas de los antimicrobianos utilizados en la ganadería y la acuicultura para el año 2030.

La agricultura y la ganadería como punto de inicio...

Los sistemas actuales de producción agroganaderos, cada vez más intensificados, más homogéneos entre sí, con menos recursos humanos, y más globalizados tienen una alta vinculación con el uso de antibióticos, especialmente la producción ganadera. Aunque desde el año 2005 no está permitido en la Unión Europea el uso de antibióticos como promotores de crecimiento en explotaciones ganaderas, la cantidad de antibióticos que se utiliza es aún muy elevada,

Uno de los mayores problemas que aparecen en el sector primario, es que el manejo de enfermedades no está tan desarrollado como en el caso de los humanos, y por eso, el uso de antibióticos en muchas ocasiones no se realiza de la forma correcta o incluso se lleva a cabo sin un diagnóstico fiable. Además, se utilizan antibióticos de alto espectro. Es necesario también tener en cuenta que los protocolos y legislación varían entre países, lo que agrava la diseminación de resistencias a los antimicrobianos (RAM) en el contexto de un sistema alimentario globalizado.

Uno de los puntos críticos a destacar en la producción ganadera es que gran parte de los antibióticos que son ingeridos por los animales, no son absorbidos y van directamente a las excretas, y desde ahí se propagan al medio ambiente. Es por eso que la gestión de los purines y estiércoles generados en las granjas, es clave en la diseminación de RAM a través del suelo, el aire o el agua de los agroecosistemas, dado que un gran porcentaje se utiliza como fertilizante orgánico en la producción agraria. En los últimos años, varios estudios señalan que tratamientos como el compostaje de estos purines, así como la conversión a biochar o digestión anaeróbica de estos residuos, minimizan la cantidad de residuos antimicrobianos, aunque no en su totalidad. Es necesario seguir investigando para reducir al máximo el riesgo de diseminación de RAM de los purines y deyecciones de la producción ganadera puesto que, desde un punto de vista ambiental, facilita esquemas de economía circular frente a fertilizantes sintéticos.

Abordar y profundizar qué factores son claves en la diseminación de resistencias en este eslabón de la cadena alimentaria es clave. Es necesario reflexionar sobre los modelos actuales de producción de alimentos, y ver qué aspectos son impulsores de la cantidad excesiva de antibióticos; el uso en ocasiones de tratamientos rutinarios innecesarios, otras veces inadecuados o sin un claro pronóstico; así como otros condicionantes que favorecen la selección y propagación de RAM desde los agroecosistemas al resto del medio natural y a lo largo de la

cadena alimentaria. La prescripción, tanto veterinaria como en agricultura, de antibióticos para tratar enfermedades bacterianas en los animales y las plantas es crucial. En este contexto, es importante lograr un uso prudente y apropiado de los antibióticos, incidiendo en garantizar recursos accesibles para los agricultores y ganaderos ante los problemas sanitarios de los alimentos que producen.

...hasta los alimentos que comemos, y cómo los comemos

Los alimentos desde su origen, en el campo, ya están expuestos a RAM que se trasladan a las personas, dado que estas quedan expuestas cuando manipulamos o consumimos alimentos de origen animal o vegetal que han sido contaminados (Figura 1).

Unas correctas prácticas de higiene y elaboración de los alimentos pueden minimizar la exposición a la resistencia a los antibióticos que pueden contener los alimentos. Lo cual es clave, ya que se evita continuar el ciclo una y otra vez a lo largo de la cadena alimentaria. Se han detectado, por ejemplo, bacterias resistentes en frutas y hortalizas frescas, ensaladas crudas preparadas; comida “lista para consumir”, productos cárnicos como pollo. Prevenir la contaminación cruzada (alimentos crudos – cocinados), aplicar temperaturas correctas, evitar transmisión por utensilios de cocina, son algunas de las medidas que puedan ayudar a frenar esta diseminación y exposición a la RAM.

Figura 1. Mecanismos de diseminación de los genes de resistencia y bacterias resistentes a los antibióticos en el sector agroganadero.



Ante la amenaza global de la RAM, conseguir una concienciación del problema de salud más allá de lo humano, que contemple al medio ambiente y a la salud animal a lo largo de la cadena alimentaria, puede ser muy beneficioso. En este contexto trabajar desde una perspectiva

One Health permite tener soluciones, ya no tanto de solventar la amenaza actual, sino trabajar desde un punto de vista preventivo para aminorar el flujo de resistencias en la producción de los alimentos desde los agroecosistemas hasta los hogares.



ESTIBALIZ BAROJA

Asistente de Investigación en el grupo Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

INMACULADA BATALLA

Investigadora Postdoctoral en el grupo Agricultura, Uso del Suelo y Silvicultura. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

ALINE CHIABAI

Profesora en Investigación y coordinadora del grupo de investigación Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

Fuentes y más información:

Checucci, A., Trevisi, P., Luise, D., Modesto, M., Blasioli, S., Braschi, I., Mattarelli, P., (2020). Exploring the Animal Waste Resistome: The Spread of Antimicrobial Resistance Genes Through the Use of Livestock Manure. *Front. Microbiol.* 11.

Cole, M. L., & Singh, O. V. (2018). Microbial occurrence and antibiotic resistance in ready-to-go food items. *Journal of Food Science and Technology*, 55(7), 2600-2609. <https://doi.org/10.1007/s13197-018-3180-4>

COM (2020) 381 final. Estrategia "de la granja a la mesa" para un sistema alimentario más justo, saludable y respetuoso con el medio ambiente. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A52020DC0381>

Food and Agriculture Organization of the United Nations & World Health Organization (Eds.). (2019). Joint FAO/WHO Expert Meeting in collaboration with OIE on foodborne antimicrobial resistance: Role of the environment, crops and biocides: meeting report Rome.

Holvoet, K., Sampers, I., Callens, B., Dewulf, J., & Uyttendaele, M. (2013). Moderate Prevalence of Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Isolates from Lettuce, Irrigation Water, and Soil. *Applied and Environmental Microbiology*, 79(21), 6677-6683. <https://doi.org/10.1128/AEM.01995-13>

Jauregi, L., Epelde, L., Alkorta, I., & Garbisu, C. (2021). Antibiotic Resistance in Agricultural Soil and Crops Associated to the Application of Cow Manure-Derived Amendments From Conventional and Organic Livestock Farms. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 153. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.633858>

Xu, S., Sura, S., Zaheer, R., Wang, G., Smith, A., Cook, S., Olson, A.F., Cessna, A.J., Larney, F.J. and McAllister, T.A. (2016). Dissipation of Antimicrobial Resistance Determinants in Composted and Stockpiled Beef Cattle Manure. *J. Environ. Qual.*, 45: 528-536. <https://doi.org/10.2134/jeq2015.03.0146>

Zhang, M., He, L.-Y., Liu, Y.-S., Zhao, J.-L., Liu, W.-R., Zhang, J.-N., et al. (2019). Fate of veterinary antibiotics during animal manure composting. *Sci. Total Environ.* 650, 1363-1370. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.147>

CONTROLAR LA SALUD ANIMAL PARA CONTROLAR LAS RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS

El informe publicado en 2021 por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), la Agencia Europea de medicamento (EMA) y el Centro europeo para la prevención y el control de Enfermedades (ECDC) tras recopilar los datos del consumo de antibióticos y el desarrollo de las Resistencias a los antimicrobianos (RAM) en Europa en 2016-2018, destaca que ahora el uso de antibióticos es menor en animales productores de alimentos que en humanos.



Además, el citado informe identifica “vínculos entre el consumo de antimicrobianos en animales y la RAM en bacterias de animales productores de alimentos, que a su vez está asociada con la RAM en bacterias de humanos”. Un ejemplo de esto es *Campylobacter spp.*, bacteria que se encuentra en animales productores de alimentos y causan infecciones transmitidas por los alimentos en los seres humanos. Asimismo, los expertos encontraron una asociación entre la resistencia de estas bacterias en los animales y la resistencia de las mismas bacterias en los seres humanos.

A pesar de la implantación de distintas medidas de intervención en la medicina veterinaria y humana, el desarrollo de RAM está aumentando. En particular, las bacterias del grupo ESKAPE (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*) así como *Escherichia coli* representan una gran amenaza para la salud humana basado en su potencial de intercambiar RAM con otras bacterias (Hammerl, J.A. 2022.).



También este mismo año, se publicó un estudio exhaustivo (Murray et al., 2022), realizado sobre 204 países y territorios, 23 patógenos bacterianos y 88 combinaciones de patógenos y fármacos que ha demostrado que, de los 1,27 millones de muertes directamente atribuibles a la resistencia a los antimicrobianos en 2019, el 73 % fueron causadas por solo seis patógenos.

Los patógenos tristemente implicados en los resultados de este estudio han sido *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. Además, el estudio concluye que estas bacterias “encuentran constantemente nuevas formas de evitar los efectos de los antibióticos utilizados para tratar las infecciones que causan”.

Siguiendo la guía de la European Medicines Agency (2018) para la evaluación del riesgo para la salud pública de la RAM junto con el enfoque de evaluación de riesgos de la Organización Internacional de Sanidad Animal (OIE), en 4 pasos se puede estimar el riesgo real de que antibióticos empleados en ganadería puedan causar RAM a los humanos (Figura 1 de la guía de la European Medicines Agency).

- El primer paso es la **identificación del peligro**. Es decir, identificar bacterias resistentes a los antimicrobianos o determinantes de resistencia que podrían provocar enfermedades humanas. Este paso se realiza mediante revisión bibliográfica y consultas con expertos.
- El segundo paso es la **evaluación de liberación**. En este paso, se deben describir y evaluar la presencia y la multitud de peligros identificados en el reservorio animal (detección de bacterias con RAM en animales).

- El tercer paso es la **evaluación de la exposición**, que aborda las vías biológicas necesarias para la exposición de los seres humanos a los peligros identificados, que son las resistencias seleccionadas en los animales. La evaluación de la exposición debe abordar las dos vías principales de los animales a los humanos: la carne y el contacto directo. Una exposición se define como un contacto que causa peligro de que una persona se vuelva portadora o se infecte. Conviene emplear una escala para describir la probabilidad de liberación y exposición para cada patógeno, por ejemplo: muy baja (<2 %), baja (2–10 %), media (11–30 %) y alta (>30 %).
- El cuarto paso es la **evaluación de las consecuencias**. Las consecuencias son principalmente dos: un aumento de la carga microbiana para la salud pública (es decir, un aumento en el número total de portadores o personas infectadas con la bacteria) o la causa de enfermedad humana prolongada y/o muerte que se mide por los fracasos de tratamientos en los pacientes. Cada consecuencia se evalúa en una escala de muy baja, baja, media o alta según el aumento de casos causado por la resistencia bacteriana y los antibióticos relacionados en el tratamiento.

Esta metodología por ejemplo se ha empleado en un artículo reciente (Alban, L. et al., 2017) en él se evalúa, el riesgo para la salud humana del consumo de cerdos daneses que reciben tratamientos con Pleuromutilina en sus procesos respiratorios. El espectro de actuación de este antibiótico incluye bacterias grampositivas (*S. aureus*, incluidas las cepas con resistencia a Meticlina, estafilococos coagulasa negativa, estreptococos, *E. faecium*, incluidas las cepas con resistencia a vancomicina) y patógenos respiratorios (*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Legionella*

pneumophila, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydothila pneumoniae*). El artículo citado identifica dos peligros: MRSA CC398 (la cepa 398 de *Staphylococcus aureus* Meticilina resistente) y enterococos. Para MRSA CC398, el riesgo total se estimó como bajo (incertidumbre baja). Para los enterococos, el riesgo total se estimó bajo (incertidumbre alta). Los autores indican que la evaluación deberá repetirse si el consumo de Pleuromutilina aumenta sustancialmente, lo que resulta en una mayor prevalencia de mecanismos de resistencia móviles y fácilmente transmisibles, o si aumenta la necesidad de Linezolid como fármaco humano de última línea (para tratar MRSA). Y por ello consideran de interés el seguimiento de la resistencia a la Pleuromutilina en patógenos humanos seleccionados. Como puede observarse, en este artículo solo evalúa el peligro de un solo antibiótico en el ámbito de la producción porcina danesa indicado solo dos riesgos posibles bajos en dos grupos bacterianos.

Está claro que el uso de antibióticos en un animal enfermo por una enfermedad infecciosa debe llevarse a cabo, siempre bajo supervisión veterinaria, y mientras que por un lado los animales enfermos reciben tratamiento, lo que conviene hacer desde los sistemas productivos convencionales, es evitar la enfermedad de los animales. Los antibióticos curan enfermedades infecciosas, tanto en el hombre como en los animales y si se desea evitar el uso de antibióticos en ganadería o en animales de compañía, hay que evitar que los animales enfermen. **Está demostrado que la producción**

de alimentos sin antibióticos es posible, pero para ello se tienen que implementar en las distintas condiciones de las explotaciones ganaderas unos determinados planes de vacunación, medidas de bioseguridad y estado de bienestar animal.

Todos los ganaderos deben estar totalmente comprometidos con la producción de alimentos seguros y tienen el deber y la responsabilidad de salvaguardar la salud y el bienestar de los animales de su granja. Así, por un lado, **los ganaderos deben elaborar, aplicar y revisar periódicamente un plan adecuado de salud de sus animales que describa los tratamientos preventivos de rutina (por ejemplo, programas de bioseguridad, vacunación y desparasitación, etc.) y la política de control de enfermedades, en coordinación con el veterinario que los trate.** Por otro lado, todos los ganaderos deben colaborar y respetar las normas de los programas de salud de las explotaciones que supervisan el cumplimiento de la normativa sobre la medicación y los tiempos de espera. Por lo que, deben colaborar con el veterinario responsable de su explotación para cotejar, registrar, revisar y discutir periódicamente el uso de antibióticos y supervisar la eficacia de los mismos. **El objetivo general de un ganadero debe ser maximizar la salud y bienestar de los animales a través de buenos protocolos de gestión, lo que da como resultado el uso de antibióticos tan poco como sea posible, pero tanto como sea necesario.**



Los ganaderos tienen que seguir los “Principios básicos de control de enfermedades”.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE CONTROL DE ENFERMEDADES

REGLA	PRINCIPIO	¿POR QUÉ?
Regla 1	Revisar la bioseguridad de los nuevos animales introducidos en un rebaño	La enfermedad se propaga en las explotaciones y entre ellas por el contacto con otros animales. El cribado y la vigilancia ayudarán a limitar la propagación de la enfermedad. Conviene recordar que el contacto también puede ser indirecto a través de una aguja, un instrumento quirúrgico, el estiércol o las personas.
Regla 2	El estrés	Los animales estresados son mucho más propensos a enfermar. Esto incluye no solo los factores obvios de estrés físico, como el hacinamiento o los procedimientos de gestión, sino también la exposición a microorganismos que causan un gran estrés al sistema inmunitario, por ejemplo, una diarrea viral. Conviene tener en mente, que si se detecta que un procedimiento provoca estrés en el ganado, hay que hacerse la pregunta: “¿Puede hacerse de una manera menos estresante?”, por ejemplo, la castración o el manejo reproductivo.
Regla 3	Buena gestión de higiene y desinfecciones	Limpiar y eliminar la materia orgánica correctamente es necesario, de lo contrario, las sustancias desinfectantes no tienen efecto. La desinfección es un proceso que destruye la mayoría de los patógenos (bacterias, virus, hongos o parásitos) que se encuentran en los elementos inanimados que forman parte de las instalaciones de una granja. Las medidas de bioseguridad, como la desinfección están enfocadas a prevenir estas enfermedades. No hay sustitutos de una buena gestión de higiene y desinfecciones.
Regla 4	La buena alimentación	Una buena ingesta de calostro proporciona anticuerpos esenciales para proteger a los animales lactantes mientras se desarrolla su sistema inmunitario. Las dietas equilibradas con niveles adecuados de oligoelementos, vitaminas y antioxidantes son esenciales para que el sistema inmunitario del ganado funcione correctamente a la hora de hacer frente a las enfermedades.





Los enfoques sistémicos interdisciplinarios (Baudoin, F. et al., 2021) permiten el desarrollo de políticas y estrategias de RAM que son técnica, política, económica y, por último, pero no menos importante, conductualmente factibles al permitir la identificación de: (a) todos los actores que influyen en la utilización de antimicrobianos en la producción ganadera, (b) las relaciones de poder entre estos actores, (c) bases reguladoras y de intervención adecuadas, (d) qué estrategia de cambio de comportamiento usar, (e) quién debe implementar esto, así como la evaluación costo-efectiva de las combinaciones de intervenciones. Desafortunadamente, las políticas y estrategias de RAM a menudo se investigan dentro de diferentes disciplinas y no de una manera holística y sistémica, razón por la cual estos trabajos más interdisciplinarios presentan oportunidades para futuras investigaciones.

CLARA MARÍA MARÍN ALCALÁ

Departamento de Ciencia Animal, Centro de Investigación y Tecnología Agroalimentaria de Aragón (CITA), Instituto Agroalimentario de Aragón-IA2, CITA-Universidad de Zaragoza.

Fuentes y más información:

Alban, L., Ellis-Iversen, J., Andreasen, M., Dahl, J., Sönksen, U.W. Assessment of the Risk to Public Health due to Use of Antimicrobials in Pigs-An Example of Pleuromutilins in Denmark. *Front Vet Sci.* 2017 May 26;4:74. doi: 10.3389/fvets.2017.00074. PMID: 28603717; PMCID: PMC5445126.

Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* (London, England), 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)

Baudoin, F., Hogeveen, H., Wauters, E. Reducing Antimicrobial Use and Dependence in Livestock Production Systems: A Social and Economic Sciences Perspective on an Interdisciplinary Approach. *Front Vet Sci.* 2021 Mar 18;8:584593. doi: 10.3389/fvets.2021.584593. PMID: 33816582; PMCID: PMC8012488.

ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA (European Food Safety Authority) and EMA (European Medicines Agency), 2021. 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. *EFSA Journal* 2021;19(6):6712, 164 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6712>

European Medicines Agency (2018). Guideline on the assessment of the risk to public health from antimicrobial resistance due to the use of an antimicrobial veterinary medicinal product in food-producing animals. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/second-draft-guideline-assessment-risk-public-health-antimicrobial-resistance-due-use-antimicrobial_en.pdf

Hammerl, JA. Editorial for the Special Issue: “Antimicrobial Resistance and Molecular Tracing of Foodborne Pathogens”. *Microorganisms.* 2022; 10(2):390. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020390>

CÓMO OPTIMIZAR EL USO DE LOS ANTIMICROBIANOS EN PRODUCCIÓN ANIMAL Y NO MORIR EN EL INTENTO

Sin duda el descubrimiento de los antimicrobianos a principios del siglo XX cambió el curso de la humanidad. Al igual que permitió el tratamiento de las enfermedades infecciosas en medicina humana salvando millones de vidas, también permitió el desarrollo de la producción ganadera moderna.



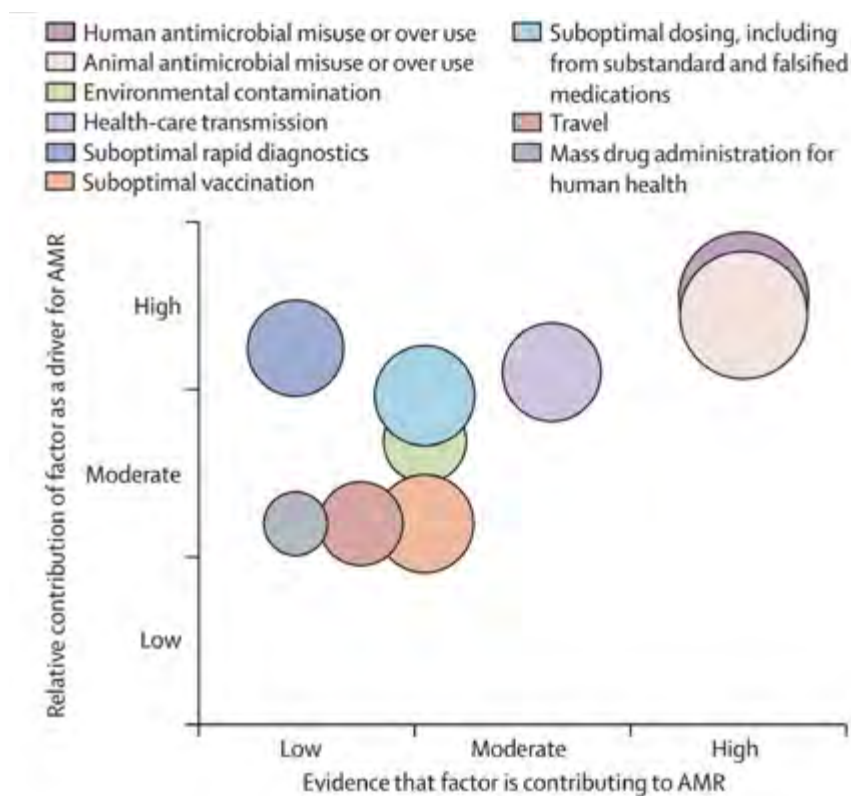
La necesidad de producir proteína para una población mundial creciente favoreció la industrialización de la ganadería, incrementando la presión infecciosa en las granjas y por tanto la necesidad del uso de antimicrobianos para el tratamiento de las enfermedades bacterianas en animales de producción. Paralelamente, a finales de los años 40, se comenzaron a añadir bioproductos de la tetraciclina en los piensos animales y en los años 50, se utilizaron por primera vez en el Reino Unido los antimicrobianos como promotores de crecimiento, una práctica que rápidamente se extendió por el resto de Europa y del mundo. Actualmente, sabemos que los promotores de crecimiento provocan

alteraciones de los procesos digestivos y metabólicos de los animales, que se reflejan en un aumento de la eficiencia en la utilización de los alimentos y en mejoras significativas de la ganancia de peso (Rosen G.D., 1995). Por el contrario, los promotores de crecimiento son dosis subterapéuticas de distintas familias de antimicrobianos que favorecen la emergencia y selección de bacterias resistentes. **El uso de promotores de crecimiento se prohibió en la Unión Europea (UE) en el año 2006 después de que se asociase el uso de la avoparcina en aves y cerdos, a la aparición de enterococos resistentes a la vancomicina, un antimicrobiano de importancia crítica en salud humana. Sin embargo, hoy en**

día, terceros países todavía no han legislado esta práctica y hacen uso de los promotores de crecimiento como método de engorde.

Desgraciadamente, la emergencia de bacterias multirresistentes que estamos observando en las últimas décadas ha estado ligada al sobreuso de antimicrobianos tanto en medicina humana como en veterinaria (Figura 1).

Figura 1. Contribución relativa de cada factor como impulsor de las resistencias antimicrobianas basado evidencias científicas.

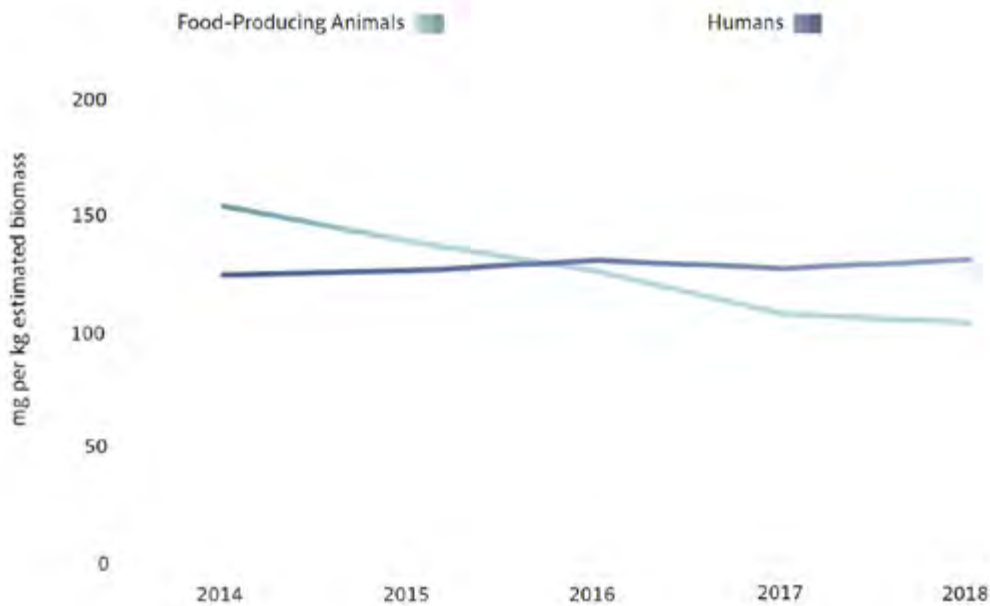


Fuente: Lancet. 2016 Jan 9;387(10014):176-87).

La pérdida de eficacia de muchas familias de antimicrobianos y el aumento de la mortalidad y morbilidad debido a las infecciones causadas por bacterias multirresistentes ha puesto de manifiesto la necesidad de buscar soluciones conjuntas, puesto que la salud humana, la salud animal y la salud medioambiental están intrínsecamente unidas. Algunos países como Suecia, Dinamarca o Países Bajos despertaron antes ante la necesidad de reducir el uso

de antimicrobianos. Finalmente, la UE decretó que cada país desarrollara un plan nacional frente a este problema creciente. Desde entonces, **a nivel europeo, la reducción conjunta del uso de antimicrobianos en ganadería ha supuesto un 43 % entre el año 2011 y el año 2020, y por primera vez, el consumo de antimicrobianos en ganadería está por debajo del consumo que se hace en medicina humana** (Figura 2).

Figura 2. Datos agregados de consumo de antibióticos en medicina humana y veterinaria de 27 países de la UE (Media ponderada del consumo total de antibióticos en humanos y animales destinados a la producción de alimentos en 27 países de la UE/EEE países para los que había datos disponibles tanto para humanos como para animales, 2014-2018).



Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC, 2021.

En España, en el año 2014, liderado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se implementó el Plan Nacional frente a las Resistencias (PRAN) para impulsar la reducción del uso de antimicrobianos desde una aproximación "One Health" ya que integró, desde el inicio, tanto medicina humana como veterinaria sin plantearse, a priori, quién era el responsable de las resistencias. De esta forma, el PRAN se enfocó en estrategias que podían ser útiles para abordar este problema desde una perspectiva global. Desde entonces hemos visto una reducción significativa del 56,7 % en la venta de antimicrobianos en animales de producción que ha pasado de 419 mg/PCU en el año 2014 a 181 mg/PCU en el 2020 (Figura 3).

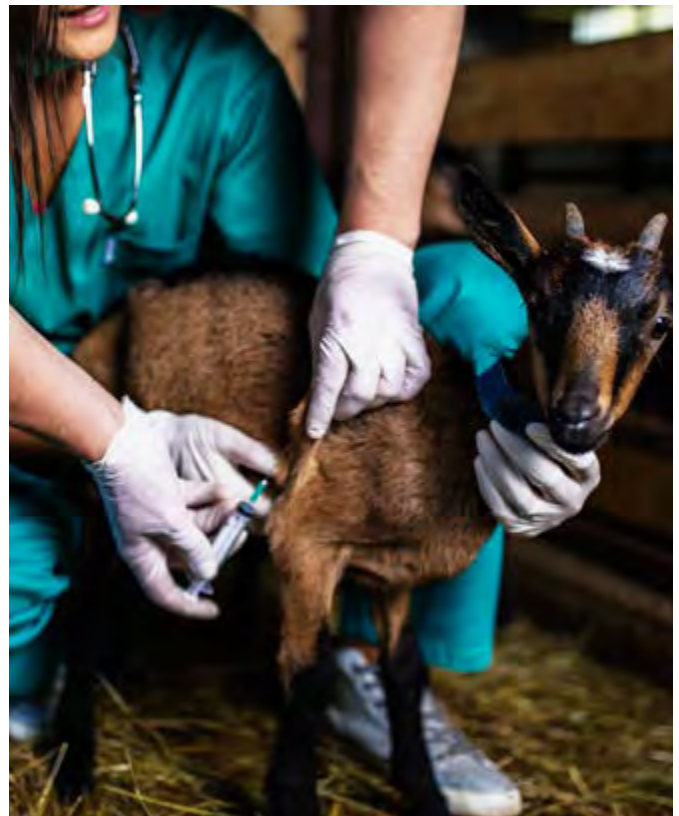
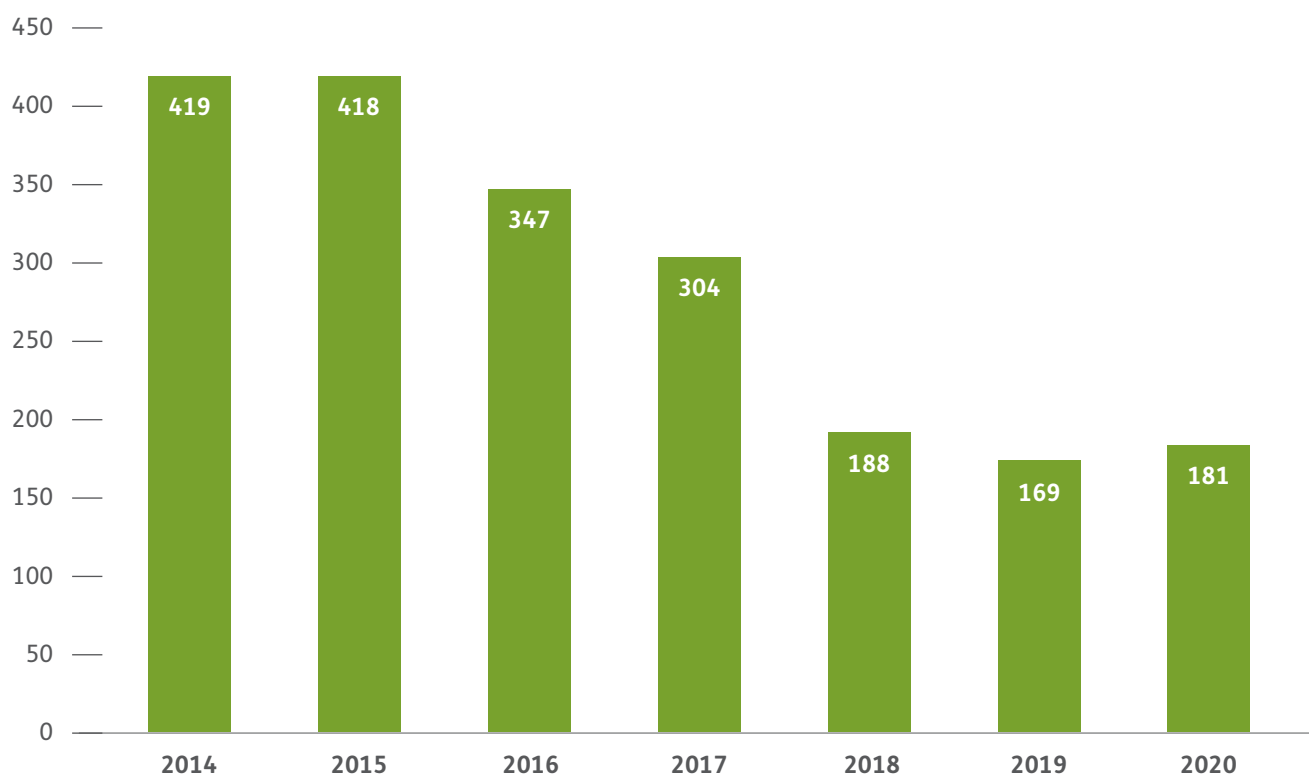


Figura 3. Reducción en la venta de antimicrobianos en ganadería expresado en mg/PCU a nivel nacional.



¿Pero cómo está afrontando este gran reto el sector?

Una de las medidas ha sido la retirada de la profilaxis o de los tratamientos preventivos de enfermedades frecuentes a las que se enfrenta el sector. Un ejemplo drástico es la retirada voluntaria en producción porcina del uso de la colistina, que pasó de 35 mg/PCU en el año 2015 a menos de 1mg/PCU en el 2018. También el desuso de las premezclas medicamentosas, como estrategias preventivas en piensos de engorde, así como remplazar combinaciones de antimicrobianos por sustancias individuales, probablemente ha contribuido en la reducción del consumo de antimicrobianos.

Hace unos años, los controles de las enfermedades infecciosas se enfocaban mayoritariamente una vez que estas, estaban establecidas en la granja. **Actualmente, las estrategias se basan en la prevención, es decir, en evitar que dichas enfermedades se introduzcan en las granjas, y si ocurre, en evitar su circulación.** Para ello, la primera barrera ha sido fortalecer la bioseguridad de las explotaciones, tanto externa como interna. En el caso de la avicultura, los planes previos de control de *Salmonella*

ya habían ayudado al sector a modernizarse y a establecer unos niveles de bioseguridad de excelencia. El sistema de producción de pollos de engorde, en el que todos los animales entran y salen de la granja al mismo tiempo (“all in-all out”), también favorece una buena limpieza y desinfección de las instalaciones entre lotes. **Este tipo de manejo ha facilitado que actualmente el sector avícola apenas haga uso de antimicrobianos.** Sin embargo, otras especies ganaderas son más complejas en cuanto a ciclo de vida y manejo, y tanto la bioseguridad como la limpieza y desinfección se pueden ver más fácilmente comprometidas. Aun así, se ha hecho un enorme esfuerzo sectorial para mejorar las instalaciones y el manejo de los animales.

En el sector porcino, algunos productores han optado por reducir la densidad de animales en la explotación, reduciendo así la presión infecciosa e implementando sistemas de producción “todo dentro todo fuera” muy eficientes. Otra posible opción ha sido **alargar el período de estancia de los lechones en la maternidad**, de forma que comiencen la transición unos días más tarde, pero con un sistema inmune más robusto, mejorando así su adaptación a esta nueva fase del ciclo en la que se enfrentan a nuevos factores estresantes y al cambio de alimentación.

El desarrollo de nuevas dietas y la introducción de prebióticos, aditivos, combinaciones de aceites esenciales, ácidos grasos y otras sustancias naturales añadidos al pienso desde edades tempranas puede ayudar a modular la microbiota digestiva y respiratoria hacia comunidades microbianas beneficiosas que dificulten la colonización del patógeno y que estimulen el sistema inmunológico de los animales, haciéndolos más resilientes (Correa-Fiz, F. et al., 2020; Soler, C. et al., 2018). Con el mismo fin, el desarrollo de probióticos como colonizadores y simbióticos que modulen la microbiota endógena y mejoren la inmunidad de los animales evitando una disbiosis y por tanto la entrada de patógenos también está en continuo desarrollo (Ma, C. et al., 2022; Inabu, Y. et al., 2022).

Finalmente, también se está trabajando en la selección genética de animales más resilientes a enfermedades víricas y bacterianas que tendrán menos probabilidades de enfermar y, por tanto, de necesitar antimicrobianos. Gracias a las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, se están identificando genes y marcadores genéticos en el genoma de los animales asociados a la resistencia o susceptibilidad a patógenos específicos. Además, será posible mejorar la inmunocompetencia global de los animales sanos como estrategia para tener una cabaña más robusta y resistente a enfermedades (Crespo-Piazuelo, D. et al., 2021; Ballester, M.

et al., 2020). Probablemente, en un futuro cercano algunos de estos caracteres se introducirán en los programas de selección genética.

Por otra parte, **tanto en porcino como en bovino se está trabajando hacia la terapia individualizada o el tratamiento parcial del grupo, evitando así la metafilaxis o el tratamiento del lote de animales cuando la enfermedad está circulando en la granja.** Para ello, es imprescindible la presencia en la granja de una enfermería, además de un buen diagnóstico del patógeno causante del brote y un sistema robusto de determinación del perfil de sensibilidad antimicrobiana, como la concentración mínima inhibitoria (CMI), que permita prescribir los tratamientos más adecuados y con el menor riesgo de emergencia de bacterias resistentes de importancia crítica en salud pública. Para ello la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha publicado una nueva clasificación de los antimicrobianos dividiéndolos en 4 grandes grupos, i) Categoría A (evitar), aquellos no autorizados para su uso en animales de producción, ii) Categoría B (restringir), aquellos de importancia crítica en medicina humana (cefalosporinas, colistina, fluoroquinolonas), iii) Categoría C (precaución), aquellos a usar cuando los de categoría D no son efectivos, iv) Categoría D (prudencia), primera opción de tratamiento. Esta clasificación sirve de guía al veterinario a la hora de prescribir.



EMA Clasificación de los antibióticos para uso en animales para un uso prudente y responsable

El uso prudente y responsable de los antibióticos tanto en animales como en personas puede reducir el riesgo de que las bacterias se vuelvan resistentes.

Esto es especialmente importante en el caso de los antibióticos que se usan para tratar tanto a personas como a animales y de los antibióticos que constituyen la última línea de tratamiento para infecciones críticas en personas.



El Grupo de Expertos Ad Hoc en Asesoramiento Antimicrobiano (Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group, AMEG) ha clasificado los antibióticos sobre la base de las posibles consecuencias para la salud pública de un aumento de la resistencia a los antimicrobianos cuando se usan en animales y la necesidad de su uso en medicina veterinaria.

El objetivo de esta clasificación es servir como herramienta para apoyar en la toma de decisiones por parte de los veterinarios sobre qué antibiótico utilizar.

Se insta a los veterinarios a que comprueben la clasificación del AMEG antes de prescribir cualquier antibiótico a los animales que atiendan. La clasificación del AMEG no sustituye a las directrices de tratamiento, que también deben tener en cuenta otros factores, como la información complementaria de la Ficha Técnica de los medicamentos disponibles, las limitaciones de uso en las especies productoras de alimentos, las variaciones regionales de las enfermedades y la resistencia a los antibióticos y las políticas nacionales de prescripción.

Categoría A
Evitar

- 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.

Categoría B
Limitar

- 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

- 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.

Categoría D
Prudencia

- 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.

Para los antibióticos de todas las categorías

- Deberá evitarse un uso innecesario, períodos de tratamiento excesivamente largos y dosis insuficientes.
- El tratamiento de grupo se limitará a las situaciones en las que no sea factible el tratamiento individual.
- Seguir las directrices de la Comisión Europea sobre el uso prudente de antibióticos en animales: <https://bit.ly/2s7LUF2>


AMEG es el acrónimo del Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group (Grupo de Expertos Ad Hoc en Asesoramiento sobre Antimicrobianos) de la EMA. Agrupa a expertos en medicina veterinaria y humana. Trabajan juntos para ofrecer una guía sobre la repercusión en la salud pública del uso de antibióticos en animales.

Clasificación de las clases de antibióticos para uso veterinario
(con ejemplos de sustancias autorizadas para uso en personas o uso veterinario en la UE).

Clasificación de las clases de antibióticos para uso veterinario (con ejemplos de sustancias autorizadas para uso en personas o uso veterinario en la UE).					
A	Aminopenicilinas mecilinam pivmecilinam	Carbapenemes meropenem doripenem	Fármacos utilizados exclusivamente para tratar la tuberculosis u otras enfermedades micobacterianas. isoniazida etambutol pirazinamida etionamida	Glucopéptidos vancomicina	EVITAR
	Ketólidos telitromicina	Lipopéptidos daptomicina		Gliciciclina tigeciclina	
	Monobactámicos aztreonam	Oxazolidinonas linezolid		Derivados del ácido fosfónico fosfomicina	
	Rifamicinas (excepto rifaximina) rifampicina	Riminoferazinas clofazimina		Ácidos pseudomónicos mupirocina	
	Carboxipenicilina y ureidopenicilina, incluidas las combinaciones con inhibidores de beta-lactamasas. piperacilina-tazobactam	Sulfonas dapsona		Sustancias nuevas autorizadas para medicina humana tras la publicación de la clasificación del AMEG. por determinar	
	Estreptograminas pristinamicina virginamicina				
B	Cefalosporinas, de 3ª y 4ª generación, excepto las combinaciones con inhibidores de beta-lactamasas cefoperazona cefovecina cefquinoma ceftiofur	Polimixinas colistina polimixina B	Quinolonas: fluoroquinolonas y otras quinolonas cinoxacino danofloxacino difloxacino enrofloxacino flumequina ibafloxacino	LIMITAR	
C	Aminoglucósidos (excepto espectinomícina) amikacina apramicina dihidroestreptomícina framicetina gentamicina kanamicina neomicina paromomicina estreptomícina tobramicina	Aminopenicilinas, en combinación con inhibidores de la beta-lactamasa amoxicilina+ácido clavulánico ampicilina + sulbactam	Anfenicoles cloranfenicol florfenicol tianfenicol	PRECAUCIÓN	
		Cefalosporinas, de 1ª y 2ª generación, y cefamicinas cefacetrilo cefadroxilo cefalexina cefalonio cefalotina cefapirina cefazolina	Lincosamidas clindamicina lincomicina pirlimicina		Macrólidos eritromicina gamitromicina oleandomicina espiramicina tildipirosina tilmicosina tulatromicina tilosina tilvalosina
			Pleuromutilinas tiamulina valnemulina		
D	Aminopenicilinas, sin inhibidores de la beta-lactamasa amoxicilina ampicilina metampicilina	Aminoglucósidos, espectinomícina en monoterapia espectinomícina	Sulfonamidas, inhibidores de la dihidrofolato reductasa y combinaciones formosulfatiazol ftalilsulfatiazol sulfacetamida sulfaclopiridazina sulfaclozina sulfadiazina sulfadimetoxina sulfadimidina sulfadoxina sulfafurazol sulfaguanidina	CAUTELA	
	Tetraciclinas clortetraciclina doxiciclina oxitetraciclina tetraciclina	Penicilinas antiestafilocócicas (penicilinas resistentes a beta-lactamasas) cloxacilina dicloxacilina nafcilina oxacilina			Nitroimidazoles metronidazol
	Penicilinas naturales de espectro reducido (penicilinas sensibles a beta-lactamasas) bencilpenicilina benzatina fenoximetilpenicilina benzatina bencilpenicilina penetamato hidrioduro	feneticilina fenoximetilpenicilina bencilpenicilina procaína			Derivados de nitrofurano furaladona furazolidona
		Polipéptidos cíclicos bacitracina	Esteroides antibacterianos ácido fusídico		

Otros factores a considerar

La **forma de administración** deberá tenerse en cuenta junto con la clasificación a la hora de prescribir antibióticos. En la lista siguiente se indican las formas de administración y los tipos de formulación ordenados de menor a mayor impacto estimado en la resistencia a los antibióticos.

- 
- Tratamiento individual local (p.ej., jeringa para administración intramamaria, gotas oftálmicas u óticas)
 - Tratamiento individual parenteral (intravenoso, intramuscular, subcutáneo)
 - Tratamiento individual oral (es decir, comprimidos, bolo oral)
 - Medicación de grupo inyectable (metafilaxis) solo si está debidamente justificado
 - Medicación de grupo oral a través del agua potable/sustituto de la leche (metafilaxis), solo si está debidamente justificado
 - Medicación de grupo oral a través del pienso o premezclas (metafilaxis), solo si está debidamente justificado





Sin embargo, la gran dificultad que encuentra el sector es el tiempo desde que se toma la muestra hasta la obtención de los resultados de susceptibilidad antimicrobiana, que normalmente oscila entre 3-4 días, tiempo crítico en el que el patógeno ha podido circular por la explotación causando índices de mortalidad o morbilidad insostenibles. Este problema “irresoluble” tiene solución si aplicamos una aproximación novedosa que plantea el sector porcino desde hace unos años, basada en el concepto de información epidemiológica histórica (Vilaró, A. et al., 2020). Es decir, el diagnóstico microbiológico y la determinación de la sensibilidad antimicrobiana nos pueden ser útiles para todos aquellos casos clínicos producidos por una determinada bacteria dentro de una misma pirámide de producción o dentro de una misma granja (unidad epidemiológica). Un ejemplo para verlo más claro lo podemos hacer con un caso de actinobacilosis porcina. En este caso, el veterinario selecciona un antimicrobiano a utilizar (de acuerdo con su experiencia) pero, a la vez, remite muestras al laboratorio. Este confirmará el diagnóstico y proporcionará resultados sobre su sensibilidad antimicrobiana. A partir de los resultados obtenidos, el veterinario dispondrá de información histórica para hacer un uso prudente de antimicrobianos en el siguiente caso clínico de actinobacilosis porcina procedente de la misma unidad epidemiológica (granja de cerdas). Por tanto, el diagnóstico clínico es aceptable, pero se debe disponer de

información actualizada de sensibilidad antimicrobiana en esa unidad epidemiológica para los patógenos relevantes. Finalmente, **el desarrollo de kits de diagnóstico rápido in situ facilitaría la toma de decisiones y la prescripción temprana del antimicrobiano correcto, evitando tiempos de espera y la propagación del patógeno hasta recibir el diagnóstico laboratorial.**

La vacunación es una buena herramienta frente a las enfermedades infecciosas y, por tanto, se han revisado los planes de vacunación teniendo en cuenta las opciones de las que dispone el sector. Sin embargo, además de la falta de vacunas para ciertos patógenos, existen limitaciones asociadas a las vacunas veterinarias actuales en cuanto a eficacia, seguridad y aplicación (Hoelzer et al., 2018). Como ejemplos, hay vacunas que protegen únicamente frente a un número limitado de cepas de campo, la protección inmunológica puede ser de corta duración, o incluso ciertas vacunas reducen la mortalidad, pero no la incidencia de la enfermedad y por tanto requieren del uso de antimicrobianos para controlar la infección. El desarrollo de vacunas, al igual que el desarrollo de nuevos antimicrobianos es un proceso lento que requiere de mucha financiación y de un largo proceso de registro, y desgraciadamente la emergencia de bacterias resistentes avanza más rápido que la ciencia y los requerimientos legales.

La nueva regulación sobre medicamentos veterinarios 2019/6 ofrece una serie de medidas concretas para limitar el uso de antibióticos en medicina veterinaria con una perspectiva "One Health". También propone un objetivo de reducción de su uso en la UE del 50 % para el año 2030 comparado con los valores del 2018. Esto significa que la ciencia y el sector hemos de seguir trabajando de la mano para desarrollar estrategias innovadoras que conjuntamente, nos permitan mantener una producción ganadera sostenible y resiliente frente a los retos presentes como el cambio climático y las enfermedades infecciosas haciendo un uso responsable de los antimicrobianos, y garantizando el bienestar animal y la seguridad de los alimentos que consumimos.

LORENZO FRAILE

*DVM, PhD en Farmacología clínica,
Profesor Agregado Universidad de Lleida*

LOURDES MIGURA-GARCIA

*PhD Microbiología Médica, Investigadora IRTA
(Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries)*

Fuentes y más información:

A Co-Association Network Analysis Reveals Putative Regulators for Health-Related Traits in Pigs. Crespo-Piazuelo D, Ramayo-Caldas Y, González-Rodríguez O, Pascual M, Quintanilla R, Ballester M. *Front Immunol.* 2021 Nov 26;12:784978.

Ballester M, Ramayo-Caldas Y, González-Rodríguez O, Pascual M, Reixach J, Díaz M, Blanc F, López-Serrano S, Tibau J, Quintanilla R. Genetic parameters and associated genomic regions for global immunocompetence and other health-related traits in pigs. *Sci Rep.* 2020 Oct 28;10(1):18462. doi: 10.1038/s41598-020-75417-7. PMID: 33116177; PMCID: PMC7595139.

Clasificación de los antibióticos para uso en animales para un uso prudente y responsable. European Medicines Agency (EMA). https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_es.pdf

Development of a novel feeding method for Japanese black calves with thermophile probiotics at postweaning. Inabu Y, Taguchi Y, Miyamoto H, Etoh T, Shiotsuka Y, Fujino R, Okada T, Udagawa M, Tsuji N, Matsuura M, Tsuboi A, Kato T, Kodama H, Ohno H, Takahashi H. *J Appl Microbiol.* 2022 Mar 9. doi: 10.1111/jam.15519

Digestive microbiota is different in pigs receiving antimicrobials or a feed additive during the nursery period. Soler C, Goossens T, Bermejo A, Migura-García L, Cusco A, Francino O, Fraile L. *PLoS One.* 2018 May 25;13(5):e0197353

ECDC, EFSA, EMA y OCDE. (2022). Antimicrobial Resistance in the EU/EEA. A One Health Response. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-policy-brief-2022.pdf>

Feed additives for the control of post-weaning *Streptococcus suis* disease and the effect on the faecal and nasal microbiota. F Correa-Fiz, C Neila-Ibáñez, S López-Soria, S Napp, B Martínez, L Sobrevia, S Tibble, V Aragón, L Migura-García. *Sci Rep.* 2020 Nov 23;10(1):20354

Holmes, A. H., Moore, L. S., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., Guerin, P. J., & Piddock, L. J. (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet (London, England)*, 387(10014), 176–187. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0)

Hoelzer et al. *Vet Res* (2018) 49:64

Infographic: Consumption of antibiotics in humans and food-producing animals, EU/EEA 2014–2018. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/infographic-consumption-antibiotics-humans-and-food-producing-animals-eueea-2014>

Maternal probiotics supplementation improves immune and antioxidant function in suckling piglets via modifying gut microbiota. Ma C, Azad MAK, Tang W, Zhu Q, Wang W, Gao Q, Kong X. *J Appl Microbiol.* 2022 Apr 9. doi: 10.1111/jam.15572.

Rosen G.D. 1995. Antibacterials in poultry and pig nutrition. In: *Biotechnology in Animal Feeds and Animal Nutrition*. J. Wallace and A. Chesson (ed.). pp. 143-172. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Germany.

Vilaró A, Novell E, Enrique-Tarancón V, Balielles J, Allué E, Fraile L. Antimicrobial Stewardship for Respiratory Pathogens in Swine. *Antibiotics (Basel).* 2020 Oct 22;9(11):727. doi: 10.3390/antibiotics9110727. PMID: 33105780; PMCID: PMC7690587.

LAS RESISTENCIAS SE VUELVEN SALVAJES, LA FAUNA COMO CENTINELA

Las resistencias antimicrobianas son un fenómeno natural. Actualmente sabemos que las resistencias a los antimicrobianos se remontan a hace millones de años (Lebreton, F. et al., 2017), incluso se han encontrado en el permafrost, es decir, en lugares de poca o ninguna actividad humana. En realidad, las bacterias desarrollaron la capacidad de producir antibióticos para proteger su nicho ecológico de otras posibles colonizadoras. Para evitar una muerte segura, a la vez que producen dichos antibióticos, se protegen de estos mismos mediante mecanismos de resistencia.

Un estudio publicado recientemente en la revista Nature, ha descrito cómo algunos linajes de *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilina (conocidos como MRSA, por sus siglas en inglés) aparecieron en erizos europeos en la era pre-antibiótica debido a la presencia de un dermatofito *Trichophyton erinaceid*. Este hongo en particular produce dos

antibióticos betalactámicos que proporcionaron un entorno selectivo natural en el que las cepas MRSA tenían una ventaja evolutiva sobre los aislados susceptibles. Posteriormente, estos linajes se extendieron dentro de las poblaciones locales de erizos y otros huéspedes secundarios, incluidos el ganado y los humanos.



de su eclosión, de esta manera, nuestros datos sugieren que indirectamente se transmiten bacterias resistentes del ganado a los polluelos.

Las aves rapaces como los halcones o los búhos son algunas de las especies más perjudicadas en cuanto a la presencia de bacterias resistentes. Desgraciadamente se encuentran en lo más alto de la cadena trófica, y muchas de ellas se alimentan de pequeños mamíferos, pájaros y reptiles que viven en la proximidad de zonas urbanas o ganaderas. Las aves rapaces acaban acumulando bacterias resistentes procedentes de sus presas y por tanto se convierten en un reservorio de estas (Darwich, L. et al., 2019). En particular los buitres son unas de las especies más perjudicadas, puesto que se alimentan en vertederos o muladares, donde se aprovechan los desechos de animales de granja que han podido ser tratados con antibióticos sin mantener ningún período de supresión antes de servir de alimento (Sevilla, E. et al., 2020).

En el caso de las aves, su capacidad de volar largas distancias e incluso de migrar por diferentes continentes facilita la dispersión de estas resistencias a través de sus excrementos, contaminando el medio ambiente, incluidos pastos y cultivos. Este es un fenómeno imposible de controlar y que puede tener un impacto importante en el medio

ambiente difícil de medir. Desde el punto de vista de la salud pública, debido al poco contacto que tenemos con las especies salvajes, el riesgo de transmisión de resistencias a las personas por contacto directo es limitado. Sin embargo, el impacto que tienen estas bacterias resistentes en la salud de estas especies animales salvajes, algunas de ellas patógenas, no se ha estudiado en profundidad, en el caso de acabar en un centro de recuperación de fauna salvaje y requerir tratamiento antibiótico puede que no respondan a este.

En general, la fauna salvaje puede servirnos como organismos centinelas, es decir, los animales se pueden utilizar para identificar potenciales riesgos para los humanos y proporcionar una alerta temprana de un peligro con un componente ambiental, en este caso las resistencias. Sin embargo, hoy en día tenemos suficientes datos para conocer el efecto negativo que la actividad humana supone para el medio ambiente, el cambio climático, el sobreuso de los antimicrobianos, el cambio en el uso de la tierra y la degradación de los ecosistemas, todo ello está reduciendo drásticamente el número de especies animales y por ende desequilibrando el balance ecológico y la salud del planeta. No se trata únicamente de abordar estos retos desde una perspectiva “One Health”, sino de minimizar nuestro impacto desde una estrategia de “Planetary Health”.

LOURDES MIGURA-GARCIA

PhD Microbiología Médica, Investigadora IRTA

(Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries)

Fuentes y más información:

- Andrew M. Ramey, Christina A. Ahlstrom; Antibiotic resistant bacteria in wildlife: perspectives on trends, acquisition and dissemination, data gaps, and future directions. *J Wildl Dis* 1 January 2020; 56 (1): 1–15. <https://doi.org/10.7589/2019-04-099>
- Darwich, L., Vidal, A., Seminati, C., Albamonte, A., Casado, A., López, F., Molina-López, R. A., & Migura-García, L. (2019). High prevalence and diversity of extended-spectrum B-lactamase and emergence of OXA-48 producing Enterobacteriales in wildlife in Catalonia. *PLoS one*, 14(8), e0210686. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210686>
- Estudio de las principales fuentes de emisión, rutas de dispersión y vías de exposición a los antimicrobianos, bacterias resistentes y genes de resistencia antimicrobiana para personas y animales. Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos Medioambiente (PRAN-MA). May 2022, NIPO: 134-22-001-7
- Höfle, U., Gonzalez-Lopez, J. J., Camacho, M. C., Solà-Ginés, M., Moreno-Mingorance, A., Hernández, J. M., De la Puente, J., Pineda-Pampliega, J., Aguirre, J. I., Torres-Medina, F., Ramis, A., Majó, N., Blas, J., Migura-García, L. 2020. Foraging at Solid Urban Waste Disposal Sites as Risk Factor for Cephalosporin and Colistin Resistant *Escherichia coli* Carriage in White Storks (*Ciconia ciconia*). *Frontiers in Microbiology* 11, 1397.
- Lebreton, F., Manson, A. L., Saavedra, J. T., Straub, T. J., Earl, A. M., & Gilmore, M. S. (2017). Tracing the Enterococci from Paleozoic Origins to the Hospital. *Cell*, 169(5), 849–861.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.027>
- Sevilla E., Marin C., Delgado-Blas JF., González-Zorn B., Vega S., Kuijper E., Bolea R. y Mainar-Jaime RC. Wild griffon vultures (*Gyps fulvus*) fed at supplementary feeding stations: Potential carriers of pig pathogens and pig-derived antimicrobial resistance?. *Transboundary and Emerging Diseases*. 67(3):1295-1305. 2020. (A). ISSN: 1865-1674. <https://doi.org/10.1111/tbed.13470>

El número de estudios sobre la presencia de resistencias en animales de compañía y silvestres es limitado. Sin embargo, recientemente estas especies han suscitado gran interés y preocupación por el papel que podrían estar desempeñando en la propagación de la RAM.

FAUNA SILVESTRE Y ANIMALES DE COMPAÑÍA. RESERVORIOS “OLVIDADOS” DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

¿Cómo se ven nuestras mascotas afectadas?

Durante muchos años, la investigación sobre la resistencia a los antimicrobianos (RAM) en los animales se ha centrado principalmente en las especies productoras de alimentos. Sin embargo, recientemente los animales de compañía, como los perros y los gatos, se consideran cada vez más reservorios y vías de transmisión de la RAM. Los expertos advierten que la presencia de bacterias resistentes a los antibióticos en los animales de compañía no solo supone un riesgo para ellos, sino también es una amenaza potencial para el personal veterinario, otros animales y los propietarios.

Entre todos los factores que promueven la RAM en los animales de compañía, el uso de antibióticos se considera



uno de los más importantes. En el caso de estas especies, el riesgo del uso de antibióticos no radica tanto en la cantidad consumida, como suele ocurrir con las especies productoras de alimentos, sino en el tipo de antibióticos consumidos. Según un estudio reciente sobre el uso de antibióticos en perros y gatos domésticos en países de la UE, es muy común la administración de antibióticos de amplio espectro y/o antibióticos críticos de uso humano a las mascotas, el 83 % y el 71 % respectivamente de los antibióticos administrados (Joosten et al., 2020). Es más, este mismo estudio estimó que el 25 % de las mascotas que participaron en el experimento presentaban algún tipo de resistencia bacteriana y el 13 % presentaban bacterias multirresistentes. Los expertos advierten de que el uso inadecuado de antibióticos en animales de compañía está aumentando el riesgo de transferencia de bacterias resistentes potencialmente peligrosas entre animales y humanos, como el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM).



Los **antibióticos críticos** son la clase de antibióticos que constituyen uno de los pocos o el único tratamiento disponible para tratar infecciones bacterianas graves en humanos.

Las **bacterias multirresistentes** son bacterias que resisten a diversos antibióticos, las infecciones por este tipo de bacterias son difíciles de tratar y curar.

Las **infecciones nosocomiales** son aquellas que el paciente contrae durante su estancia en recintos de atención de salud, por ejemplo, hospitales y ambulatorios. En el caso de los animales de compañía las infecciones nosocomiales se pueden adquirir al visitar centros de atención veterinaria.

Uno de los antibióticos más prescritos en los animales de compañía es la amoxicilina con ácido clavulánico, un fármaco de amplio espectro, barato y con pocos efectos secundarios. La falta de pruebas de cultivo positivas confirmadas (que informan de la presencia de una bacteria) y/o de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (que detectan el nivel de sensibilidad de una bacteria a un fármaco) para este antibiótico pone en alerta a los expertos. De hecho, según un estudio exhaustivo en perros de todo Estados Unidos, de todos los antibióticos prescritos por los veterinarios, la infección se confirmó solo en el 17 % de los casos, se sospechó en el 45 % y no se documentó en el 38 % (Wayne et al., 2011). Los datos no son mejores a nivel español y/o europeo.

Más allá del uso de antibióticos, existen varios factores que favorecen la transmisión de bacterias resistentes entre estas especies domésticas. **Al igual que los hospitales, los centros veterinarios también se han convertido en focos de transmisión de RAM, al ser lugares de entrada y salida de animales enfermos, potencialmente portadores de patógenos y bacterias resistentes.** Aunque la verdadera prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales veterinarios no está bien establecida, se ha documentado un número considerable de brotes causados

por bacterias resistentes a los antibióticos. Por ejemplo, el brote de *Staphylococcus pseudintermedius* resistente a la meticilina (MRSP) observado durante 2010-2012 en el Hospital Docente Veterinario de la Universidad de Helsinki (Grönthal et al., 2014). En este sentido, la bioseguridad e higiene en estos lugares es esencial para minimizar la transmisión de patógenos entre animales, y entre animales y humanos. Acciones como la limpieza regular de manos y la desinfección del material médico entre pacientes es esencial, teniendo en cuenta que la presencia de cepas resistentes en perreras, corrales, suelos, teléfonos, teclados, estetoscopios, puntas de otoscopio y termómetros de hospitales veterinarios ha sido ampliamente documentada.

Aunque es difícil relacionar la dieta con la colonización de bacterias resistentes, ciertos autores recomiendan no alimentar a nuestras mascotas con carne cruda. Esto se debe a que se han observado bacterias resistentes en el sistema digestivo de animales de compañía que nunca han visitado a un veterinario y nunca han recibido antibióticos, pero que tenían una dieta basada en carne cruda (Groat et al., 2022). Por lo tanto, este tipo de dieta podría ser una fuente de RAM y/o de patógenos potencialmente dañinos para la salud humana y animal.

El problema de la RAM en los animales de compañía está adquiriendo cada vez más importancia. Por un lado, porque implica un riesgo para nuestras mascotas, ya que pueden sufrir complicaciones en caso de intervenciones quirúrgicas, etc. Y, por otro lado, porque la estrecha relación afectiva entre los humanos y estos animales, junto con factores como el tipo de antibióticos utilizados en las mascotas, suponen un riesgo muy alto de transmisión de bacterias resistentes peligrosas para los humanos.

¿Cómo nos afecta que la RAM se propague también a especies silvestres?

La fauna silvestre es otro grupo de animales que solo recientemente ha empezado a cobrar interés en relación con la RAM. Sin embargo, los resultados de los pocos estudios que ya se han realizado muestran que estas especies son importantes indicadores de la propagación de la RAM en el medio ambiente.

Aunque es poco probable que los animales salvajes sean tratados con antibióticos, el cruce entre hábitats (salvajes y modificados por el hombre) aumenta inevitablemente la transmisión de bacterias resistentes entre los distintos grupos. Además, cada vez hay más animales rodeados de entornos urbanizados; de hecho, algunos de ellos son conocidos como especies sinantrópicas, es decir, especies que ya se han adaptado a vivir en entornos antropizados, por ejemplo, gaviotas, palomas, etc. Estas especies suelen alimentarse de los desechos humanos de los vertederos y basureros, donde a menudo se encuentran restos que contienen compuestos antimicrobianos. Lejos de los entornos urbanizados, también se han detectado genes de resistencia y bacterias resistentes en las heces de especies como el jabalí, el corzo, los patos, etc. Este último grupo, el de las aves que migran largas distancias, es uno de los que más preocupa a los expertos, ya que estos animales pueden propagar de forma crítica la RAM debido a su gran capacidad para desplazarse a los rincones más alejados del mundo. Por ello, la vigilancia de estas especies silvestres es fundamental, dado su potencial papel como reservorios y dispersores de la RAM.

ESTIBALIZ BAROJA

Asistente de Investigación en el grupo Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

INMACULADA BATALLA

Investigadora Postdoctoral en el grupo Agricultura, Uso del Suelo y Silvicultura. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

ALINE CHIABAI

Profesora en Investigación y coordinadora del grupo de investigación Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

Fuentes y más información:

- Atterby, C., Börjesson, S., Ny, S., Järhult, J. D., Byfors, S., & Bonnedahl, J. (2017). ESBL-producing *Escherichia coli* in Swedish gulls—A case of environmental pollution from humans? *PLOS ONE*, 12(12), e0190380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190380>
- Black, D. M., Rankin, S. C., & King, L. G. (2009). Antimicrobial therapy and aerobic bacteriologic culture patterns in canine intensive care unit patients: 74 dogs (January–June 2006). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)*, 19(5), 489–495. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00463.x>
- Dickson, A., Smith, M., Smith, F., Park, J., King, C., Currie, K., Langdridge, D., Davis, M., & Flowers, P. (2019). Understanding the relationship between pet owners and their companion animals as a key context for antimicrobial resistance-related behaviours: An interpretative phenomenological analysis. *Health Psychology and Behavioral Medicine*, 7(1), 45–61. <https://doi.org/10.1080/21642850.2019.1577738>
- Espadale, E., Pinchbeck, G., Williams, N. J., Timofte, D., McIntyre, K. M., & Schmidt, V. M. (2018). Are the Hands of Veterinary Staff a Reservoir for Antimicrobial-Resistant Bacteria? A Randomized Study to Evaluate Two Hand Hygiene Rubs in a Veterinary Hospital. *Microbial Drug Resistance*, 24(10), 1607–1616. <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0183>
- Gómez-Poveda, B., & Moreno, M. A. (2018). Antimicrobial Prescriptions for Dogs in the Capital of Spain. *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 309. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00309>
- Groat, E. F., Williams, N. J., Pinchbeck, G., Warner, B., Simpson, A., & Schmidt, V. M. (2022). UK dogs eating raw meat diets have higher risk of *Salmonella* and antimicrobial-resistant *Escherichia coli* faecal carriage. *The Journal of small animal practice*, 63(6), 435–441. <https://doi.org/10.1111/jsap.13488>
- Grönthal, T., Moodley, A., Nykäsenoja, S., Junnila, J., Guardabassi, L., Thomson, K., & Rantala, M. (2014). Large outbreak caused by methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST71 in a Finnish Veterinary Teaching Hospital—From outbreak control to outbreak prevention. *PloS One*, 9(10), e110084. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110084>
- Joosten, P., Ceccarelli, D., Odent, E., Sarrazin, S., Graveland, H., Van Gompel, L., Battisti, A., Caprioli, A., Franco, A., Wagenaar, J. A., Mevius, D., & Dewulf, J. (2020). Antimicrobial Usage and Resistance in Companion Animals: A Cross-Sectional Study in Three European Countries. *Antibiotics*, 9(2), 87. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020087>



- Leonard, E. K., Pearl, D. L., Janecko, N., Finley, R. L., Reid-Smith, R. J., Weese, J. S., & Peregrine, A. S. (2015). Risk factors for carriage of antimicrobial-resistant *Salmonella* spp and *Escherichia coli* in pet dogs from volunteer households in Ontario, Canada, in 2005 and 2006. *American Journal of Veterinary Research*, 76(11), 959–968. <https://doi.org/10.2460/ajvr.76.11.959>
- Leonard, E. K., Pearl, D. L., Janecko, N., Finley, R. L., Reid-Smith, R. J., Weese, J. S., & Peregrine, A. S. (2015). Risk factors for carriage of antimicrobial-resistant *Salmonella* spp and *Escherichia coli* in pet dogs from volunteer households in Ontario, Canada, in 2005 and 2006. *American Journal of Veterinary Research*, 76(11), 959–968. <https://doi.org/10.2460/ajvr.76.11.959>
- Li, Y., Fernández, R., Durán, I., Molina-López, R. A., & Darwich, L. (2021). Antimicrobial Resistance in Bacteria Isolated From Cats and Dogs From the Iberian Peninsula. *Frontiers in Microbiology*, 11, 3628. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.621597>
- Michele Anholt & Danny Joffe. (2020). Antimicrobial use and resistance in companion animals. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304401709002003>
- Middlemiss, C. (2018). Encouraging responsible antibiotic use by pet owners. *Veterinary Record*, 182(14), 410–410. <https://doi.org/10.1136/vr.k1484>
- Murphy, C. P., Reid-Smith, R. J., Boerlin, P., Weese, J. S., Prescott, J. F., Janecko, N., Hassard, L., & McEwen, S. A. (2010). *Escherichia coli* and selected veterinary and zoonotic pathogens isolated from environmental sites in companion animal veterinary hospitals in southern Ontario. *The Canadian Veterinary Journal*, 51(9), 963–972.
- Nakamura, R. K., Tompkins, E., Braasch, E. L., Martinez, J. G., & Bianco, D. (2012). Hand hygiene practices of veterinary support staff in small animal private practice. *The Journal of Small Animal Practice*, 53(3), 155–160. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01180.x>
- Odensvik, K., Grave, K., & Greko, C. (2001). Antibacterial Drugs Prescribed for Dogs and Cats in Sweden and Norway 1990-1998. 42(1), 10.
- Organización Mundial de la Salud. (2019). Lista OMS de antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana (lista OMS de AIC). Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325037>. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- Plaza-Rodríguez, C., Alt, K., Grobbel, M., Hammerl, J. A., Irrgang, A., Szabo, I., Stingl, K., Schuh, E., Wiehle, L., Pfefferkorn, B., Naumann, S., Kaesbohrer, A., & Tenhagen, B.-A. (2021). Wildlife as Sentinels of Antimicrobial Resistance in Germany? *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 1251. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.627821>
- Schmidt, V. M., Pinchbeck, G. L., Nuttall, T., McEwan, N., Dawson, S., & Williams, N. J. (2015). Antimicrobial resistance risk factors and characterisation of faecal *E. coli* isolated from healthy Labrador retrievers in the United Kingdom. *Preventive veterinary medicine*, 119(1-2), 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.01.013>
- Schnepf, A., Kramer, S., Wagels, R., Volk, H. A., & Kreienbrock, L. (2021). Evaluation of Antimicrobial Usage in Dogs and Cats at a Veterinary Teaching Hospital in Germany in 2017 and 2018. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 611. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.689018>
- Seguin, J. C., Walker, R. D., Caron, J. P., Kloos, W. E., George, C. G., Hollis, R. J., Jones, R. N., & Pfaller, M. A. (1999). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a veterinary teaching hospital: Potential human-to-animal transmission. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(5), 1459–1463. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.5.1459-1463.1999>
- Trościańczyk, A., Nowakiewicz, A., Gnat, S., Łagowski, D., & Osińska, M. (2021). Are dogs and cats a reservoir of resistant and virulent *Enterococcus faecalis* strains and a potential threat to public health? *Journal of Applied Microbiology*, 131(4), 2061–2071. <https://doi.org/10.1111/jam.15074>
- Wayne A, McCarthy R, Lindenmayer J. (2011). Therapeutic antibiotic use patterns in dogs: Observations from a veterinary teaching hospital—PubMed. 52(6), 310–318. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1748-5827.2011.01072.x>
- Weese, J. S. (2006). Investigation of antimicrobial use and the impact of antimicrobial use guidelines in a small animal veterinary teaching hospital: 1995-2004. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(4), 553–558. <https://doi.org/10.2460/javma.228.4.553>



BLOQUE IV

INVESTIGANDO: NUEVOS ANTIMICROBIANOS Y BACTERIOFAGOS ALIADOS EN LA LUCHA DE LA RAM



EL DESARROLLO DE NUEVOS ANTIMICROBIANOS. UNA TAREA DIFÍCIL. UNA TAREA DE TODOS

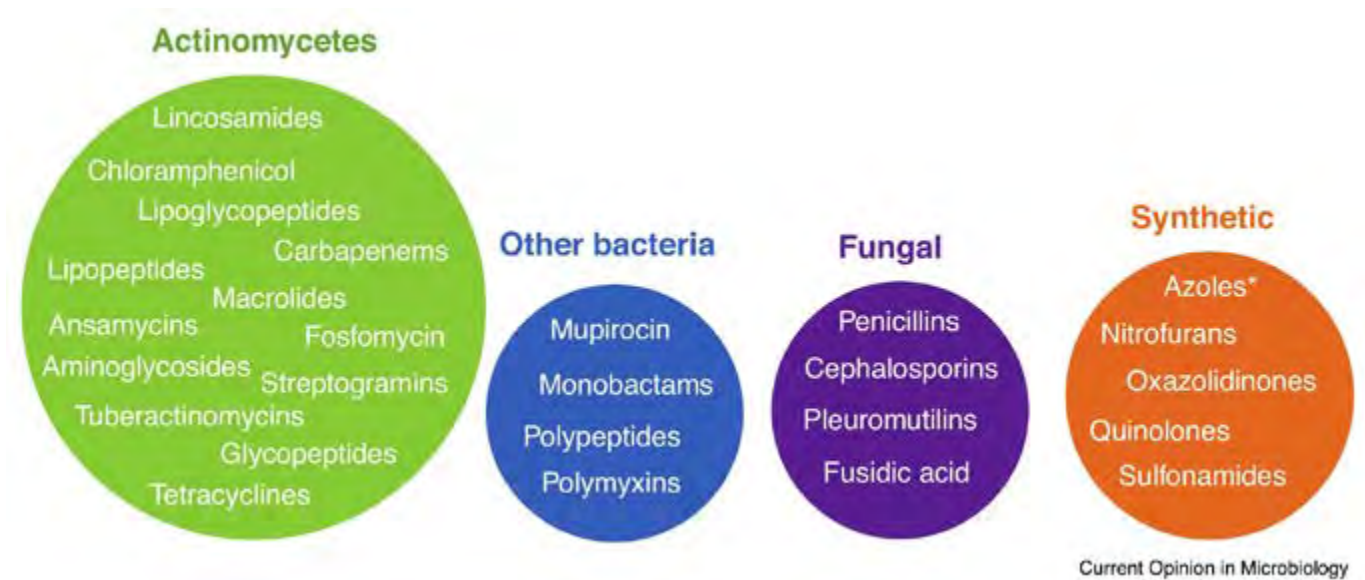
En el año 2012 me llamó poderosamente la atención una publicación titulada "*Antibiotic Resistance is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome*". Un grupo de investigadores había estudiado el microbioma de la zona más profunda de Lechuguilla Cave, una cueva situada en Nuevo México, y que las bacterias que formaban parte de este sistema eran resistentes a la mayoría de los antibióticos comercializados. Hablamos de resistencia y multi-resistencia a los principales grupos de antibióticos que se utilizan actualmente en la práctica clínica, cómo son aminoglucósidos, beta-lactámicos incluyendo carbapenémicos, fosfomicina, lincosamidas, lipopéptidos, macrólidos, quinolonas, sulfamidas o tetraciclinas (Bhullar, K. et al., 2012).



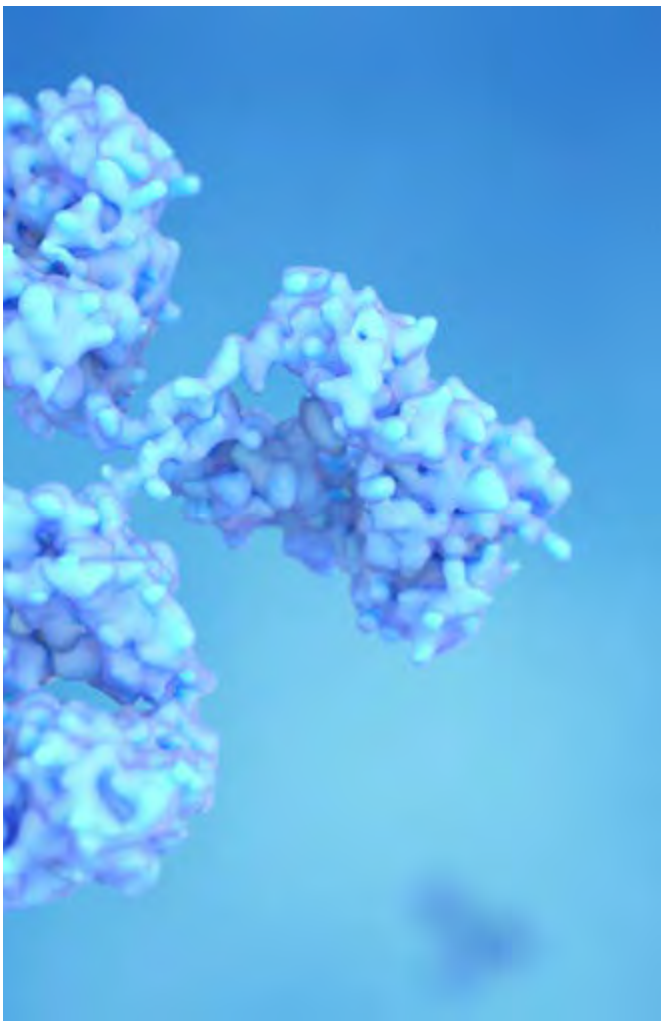
En principio no parecía nada nuevo, porque desde hace muchos años escuchamos con preocupación que las resistencias a los antimicrobianos (RAM) estaban aumentando dramáticamente e incluso la IDSA (Infectious Diseases Society of America) había lanzado dos años antes la iniciativa 10X20 (10 nuevos antibióticos en el año 2020) en una búsqueda desesperada de nuevos antibióticos para paliar esta creciente amenaza y la falta de antibióticos eficaces (Infectious Diseases Society of America (2010). Pero en este descubrimiento había un pequeño detalle diferencial, y es que esa parte de la cueva no había estado en contacto con la superficie terrestre en los últimos 4 millones de años (Bhullar, K. et al., 2012). Entonces ¿cómo era posible que estas bacterias expresaran los mismos patrones de resistencia a los antibióticos que sus congéneres de la superficie sin haber estado expuestos a ninguno de estos productos comerciales? ¿Es la RAM más que un nuevo fenómeno, algo natural, primitivo e inherente al mundo microbiano?

La respuesta a estas preguntas es bien sencilla. Un antibiótico es simplemente un compuesto que sintetiza un microorganismo para destruir o defenderse de otros. Y llevan en fraternal lucha, compitiendo entre ellos desde los albores de la vida en la tierra, así que no es raro que bien por el azar o por la exposición continuada a determinados antibióticos se hayan podido desarrollar multitud de mecanismos de resistencia durante estos millones de años. Desde el descubrimiento en el año 1928 de la penicilina por Sir Alexander Fleming, la gran mayoría de las clases de antibióticos que se incorporaron al arsenal clínico entre los años 1945 y 1978, en la llamada edad de oro de la antibioterapia, procedían de sustancias naturales elaboradas por microorganismos o bien modificaciones químicas de éstas (Figura 1). Por tanto, no es de extrañar que las resistencias a estos nuevos antibióticos ya existieran en la naturaleza incluso antes de su utilización en humanos (Hutchings, MI., Truman, AW., y Wilkinson, B., 2019).

Figura 1. Las clases de antibióticos más importantes proceden de productos naturales.



Fuente: Hutchings, MI., Truman, AW., y Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*, 51,72-80. DOI: 10.1016/j.mib.2019.10.008



Debo decir que sentí bastante preocupación en ese momento, los pocos antibióticos que estaban en desarrollo eran moléculas que pertenecían a las mismas familias que ya conocíamos, nuevos fármacos potencialmente más eficaces y seguros, pero que estaban bajo la amenaza de la existencia de mecanismos de resistencia generados por el mal uso y abuso de sus predecesores.

Pero ¿cuál es la situación actual? Aunque el desarrollo de nuevos antimicrobianos es especialmente complicado, arriesgado, requiere mucho tiempo (entre 8 y 18 años), un enorme soporte económico (>100-500 millones de euros) y en algunos momentos grandes dosis de fe, debo decir que en los últimos años se ha hecho un grandísimo esfuerzo desde todos los colectivos para buscar nuevos candidatos que actúen en diferentes puntos de la fisiología bacteriana sin generar resistencias (Miethke, M., 2021).

El último informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre los antibióticos que se encuentran actualmente en desarrollo (World Health Organization, 2022) revela que actualmente existen 77 antibióticos y/o combinaciones de antibióticos en la fase clínica, de los cuales 45 (58 %) son moléculas tradicionales y 32 (42 %) lo que denominan antibióticos no tradicionales entre los que se incluyen anticuerpos, bacteriófagos, enzimas derivadas de fagos, agentes moduladores del microbioma y fármacos inmunomoduladores. Los nuevos compuestos que se encuentran en fase preclínica, 217, pueden verse detalladamente en la Tabla 1 y en los que cabe señalar un

nuevo grupo los denominados péptidos antimicrobianos que podrían convertirse en una alternativa a los antibióticos convencionales.

Tabla 1. Distribución de los programas preclínicos por tipos de agente antibacteriano.

Product type	2021 Number - no vaccines	2021 %
Small molecule - direct acting	90	41.5
*Small molecule - indirect acting	23	10.6
Peptide - direct acting	33	15.2
*Peptide - indirect acting	2	0.9
*Large molecule - direct acting	15	6.9
*Large molecule - indirect acting	4	1.8
*Bacteriophage/Bacteriophage products	28	12.9
*Biologic (Antibody or other biotherapeutic)	8	3.7
*Nucleic acid based product	4	1.8
*Immunomodulators	7	3.2
*Microbiome modifying agents	1	0.5
Decolonization agents	2	0.9
Total	217	100

**non-traditional modalities*

Fuente: 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

En este sentido, me gustaría destacar el genial trabajo el equipo del profesor César de la Fuente Nuñez, premio Fundación Princesa de Girona en Investigación Científica 2021, donde aplicando técnicas de inteligencia artificial sobre el genoma humano fueron capaces de encontrar 2.603 péptidos antimicrobianos encriptados en proteínas no relacionadas con el sistema inmune y con capacidad para destruir bacterias patógenas por distintos mecanismos (ver entrevista en el siguiente artículo). Sin duda este trabajo experimental abre una nueva vía en la investigación en nuevos antibióticos (Torres, MDT. et al., 2022). Pero a pesar de estos números, significativamente mejores que a los de años anteriores, la OMS advierte que el pipeline actual de antibióticos es insuficiente frente a la creciente resistencia World Health Organization (2022) y si no se actúa urgentemente la RAM podría ser la responsable de 10 millones de muertes a nivel mundial en el año 2050 (Neil, JO., 2016).

Esta alarmante cifra fue la principal razón que nos hizo en enero del año 2016 a Pfizer y a otras 84 compañías de la

industria farmacéutica, biotecnológica y de diagnóstico junto con 9 asociaciones empresariales firmar el **acuerdo de Davos sobre la RAM, una llamada a la acción para que gobiernos e industria trabajen de una forma firme y coordinada en la lucha frente a este desafío al que nos enfrentamos** (AMR Declaration Launched, 2016). Este acuerdo se centraba en tres puntos:

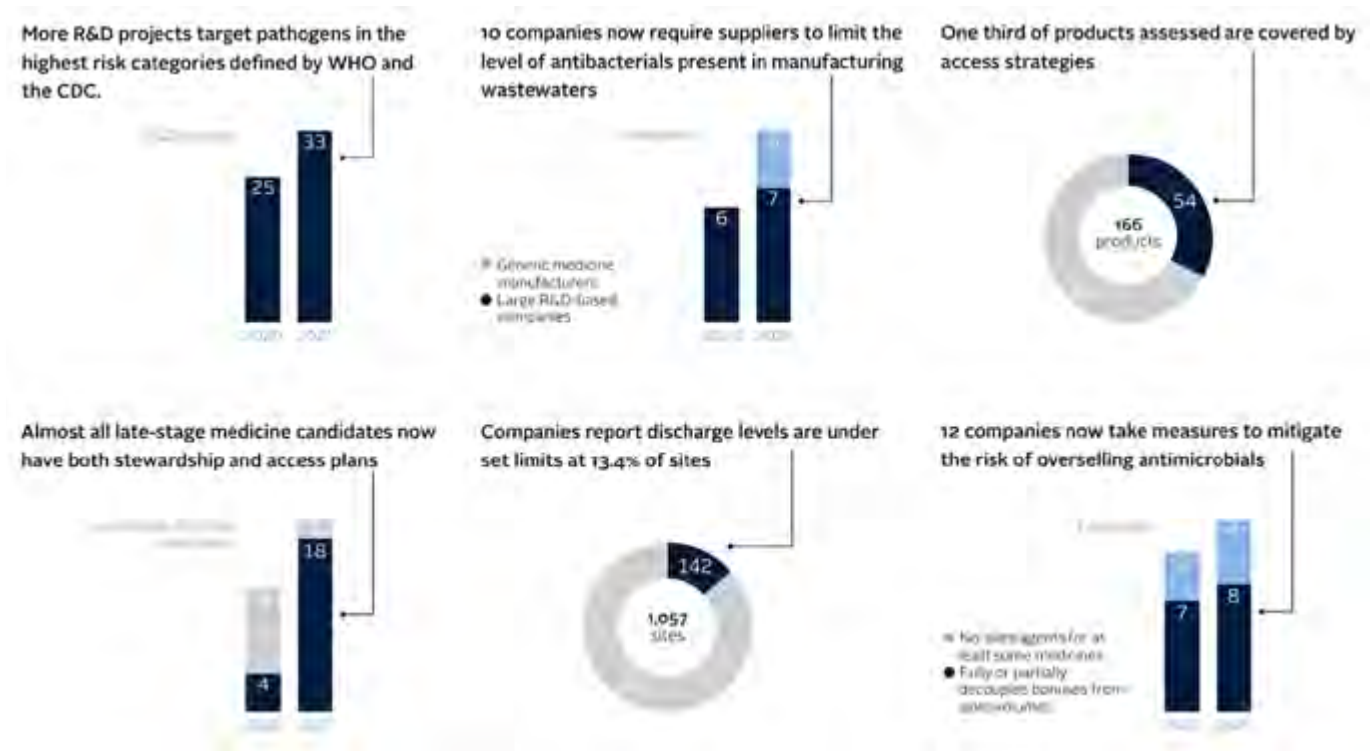
1. Reducir el desarrollo de la RAM a través del compromiso de las compañías farmacéuticas de fomentar el uso apropiado de los antibióticos, a través de la educación de los profesionales sanitarios, impulsando los estudios de vigilancia epidemiológica y reduciendo el impacto medioambiental de la fabricación de los antibióticos.
2. Aumentar la inversión en el desarrollo e investigación de nuevos antimicrobianos, vacunas y técnicas diagnósticas, a través de incentivos y de colaboraciones estrechas entre universidades, centros de investigación, industria y organismos públicos, eliminando las barreras que actualmente limitan la investigación en este campo.

- Mejorar el acceso de los nuevos antimicrobianos y vacunas a todas las personas que lo necesiten independientemente de su nivel socioeconómico.

Debemos preguntarnos si años después las compañías farmacéuticas hemos cumplido con ese compromiso. Si tenemos en cuenta el informe “Antimicrobial Resistance Benchmark 2021” la respuesta es sí, pero siempre con el compromiso de mejora continua. Aunque el desarrollo de nuevos antimicrobianos como he mostrado anteriormente no es tarea fácil, el informe valora positivamente que el

número de proyectos frente a los patógenos prioritarios para la OMS y el Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) haya aumentado en un 32 %, que el 90 % de los candidatos que se encuentran en las fases finales de desarrollo cuentan con planes bien definidos de acceso y de stewardship , que 10 compañías hayan contratado servicios externos para que certifiquen las cantidades de antimicrobianos presentes en los residuos de sus fábricas o que 12 compañías hayan mitigado el riesgo del sobreuso de los antibióticos adaptando sus prácticas promocionales. (Figura 2).

Figura 2.



Fuente: 2021 Antimicrobial Resistance Benchmark (18 de noviembre 2021). Access to Medicine Foundation. <https://accesstomedicinefoundation.org/publications/2021-antimicrobial-resistance-benchmark>



Estoy escribiendo las últimas líneas de este artículo y acabo de recibir un informe del CDC sobre el efecto nefasto que en EE. UU. ha tenido la COVID-19 sobre la RAM. A causa de la pandemia se han producido más infecciones por patógenos resistentes, ha aumentado el uso de antibióticos y se han disminuido las acciones preventivas para combatir la RAM.

Aunque la situación haya empeorado notablemente, me gustaría finalizar lanzando un mensaje de ánimo. No podemos bajar en ningún momento la guardia con la RAM, incluso en los momentos más duros y difíciles. Nuestro deber es seguir trabajando todos juntos en la lucha frente a la RAM. 10 millones de vidas están en juego.



FRANCISCO MESA

Director Médico Pfizer Hospitales. Licenciado en Farmacia. Especialista en Microbiología y Parasitología Clínica.

Fuentes y más información:

2021 Antimicrobial Resistance Benchmark (18 de noviembre 2021). Access to Medicine Foundation. <https://accesstomedicinefoundation.org/publications/2021-antimicrobial-resistance-benchmark>

AMR Declaration Launched (enero de 2016). AMR Industry Alliance <https://www.amrindustryalliance.org/mediaroom/launch-of-the-declaration/>

Bhullar, K., Waglechner, N., Pawlowski, A., Koteva, K., Banks, ED., Johnston, MD., Barton, HA., y Wright GD et al. (2012) Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome, PLoS ONE 7(4), e34953. DOI: 10.1371/journal.pone.0034953

COVID-19 & Antibiotic Resistance (junio de 2022). CDC. Center for Diseases Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html#>

Hutchings, MI., Truman, AW., y Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. Curr Opin Microbiol, 51,72-80. DOI: 10.1016/j.mib.2019.10.008

Infectious Diseases Society of America (2010). The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. Clin Infect Dis, 50(8), 1081-3. DOI: 10.1086/652237

Miethke, M., Pieroni, M., Weber, T., Brönstrup, M., Hammann, P., Halby, L., Arimondo, PB., Glaser, P., Aigle, B., Bode, HB., Moreira, R., Li, Y., Luzhetskyy, A., Medema, MH., Pernodet, JL., Stadler, M., Tormo, JR., Genilloud, O., Truman, AW., Weissman, KJ,... (2021). Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. Nat Rev Chem, 5(10),726-749. DOI: 10.1038/s41570-021-00313-1

Neil, JO. (19 de mayo de 2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance <https://amr-review.org>

Torres, MDT., Melo, MCR., Crescenzi, O., Notomista, E., de la Fuente-Nunez C (2022). Mining for encrypted peptide antibiotics in the human proteome. Nat Biomed Eng, 6(1),67-75. DOI: 10.1038/s41551-021-00801-1

World Health Organization (2022).2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

RESISTENCIAS A LOS ANTIBIÓTICOS: EL PAPEL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA DE SALUD ANIMAL



Desde el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, los antimicrobianos han salvado millones de vidas en todo el mundo. Sin embargo, ahora, como advirtió Fleming hace casi un siglo, las bacterias se están volviendo más resistentes a los antibióticos, complicando el cuidado de pacientes y animales, y amenazando la salud pública y la estabilidad económica en todo el mundo.

En 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) señaló la resistencia a los antimicrobianos (AMR) como uno de los desafíos de salud más urgentes a los que enfrentarnos en las próximas décadas. El Grupo de Coordinación Interorganismos sobre Resistencia a los Antimicrobianos (IACG) de las Naciones Unidas hizo público un informe en 2019 donde advertía que las enfermedades farmacorresistentes podrían ser responsables de 10 millones de muertes anuales en 2050. Y, de acuerdo con el Prof. González- Zorn, este periodo podría haberse acortado después de la pandemia por el uso masivo de antibióticos.

Una de las principales amenazas a la salud humana y animal

Además, según un reciente estudio publicado en The Lancet, a nivel mundial en 2019 hubo 4,9 millones de muertes asociadas indirectamente con las resistencias bacterianas, incluidas 1,27 millones de muertes atribuibles directamente a las resistencias bacterianas. El uso excesivo e inadecuado de antimicrobianos en la sanidad animal y humana está relacionado con la muerte de unas 33.000 personas al año en la Unión Europea (UE) y el Espacio Económico Europeo

(EEE) (Cassini et al., 2019). Unas 4.000 muertes en España, lo que supone cuatro veces más que las provocadas por accidentes de tráfico (Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos, 2021).

La resistencia a los antibióticos es una de las principales amenazas a la salud humana y animal. Por lo tanto, industria, gobiernos y responsables de la salud pública debemos tomar medidas para garantizar el uso responsable de los antimicrobianos bajo un enfoque One Health (Una Salud) que reconoce que la salud de las personas, la salud de los animales y el medioambiente están interrelacionados.

La industria de la salud animal es un socio comprometido y aporta experiencia, conocimientos y capacidades significativas para proteger y mantener la salud y el bienestar de los animales de compañía y productores de alimentos. El uso ampliado de vacunas, monitorización y tecnologías de identificación y diagnóstico puede reducir la necesidad de antibióticos y contribuir a su uso responsable.

Prevención a través de la vacunación de los animales

En MSD Animal Health apostamos por la prevención. Pensamos que la mejor enfermedad es la que no existe. La que no llega a enfermar a los animales. Por eso nuestros esfuerzos en investigación van dirigidos a la prevención tanto desde el punto de vista de vacunas como de productos como ectoparasiticidas que impidan que exista una transmisión a través de los vectores a los animales, especialmente a las mascotas que conviven con nuestras familias.



Somos uno de los mayores productores mundiales de vacunas para animales, con más de 102.000 millones de dosis al año. Nuestras vacunas protegen la salud y el bienestar de los animales para prevenir aún más la propagación de enfermedades. Además, comercializamos o desarrollamos vacunas para las 15 enfermedades animales que la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA, fundada como OIE) ha indicado como vacunas que podrían reducir el uso de antibióticos en animales.

El nuevo camino: la predicción a través de la tecnología

El internet de las cosas, la inteligencia artificial y el big data aplicados de forma innovadora suponen un nuevo punto de partida de todo un futuro de soluciones en el mundo de la biofarmacia y la tecnología. Van a permitir mejorar la salud de los animales al poder comprender mejor sus necesidades y anticipar cualquier problema de salud.

Tenemos instrumentos no solo para tratar, diagnosticar y prevenir; sino también para predecir las enfermedades basándonos en algoritmos de evolución de las enfermedades y en el comportamiento individual de los animales que nos indican potenciales estados patológicos. Incluso antes de que aparezcan. Es lo que se conoce como Medicina 4P: predecir y prevenir de forma personalizada y participativa.

La identificación y monitorización ayudan a los veterinarios, ganaderos y familias de mascotas a manejar mejor la salud y el bienestar de los animales, haciendo un uso responsable y adecuado de medicamentos veterinarios, incluidos

antibióticos y vacunas. Así, por ejemplo, disponemos de herramientas con tecnología no invasiva que puede medir rápidamente la gravedad de una enfermedad respiratoria bovina, lo que permite seleccionar el tratamiento adecuado de forma temprana y reducir el uso de antibióticos en general.

Resultados positivos del sector de la salud animal en España

Es cierto que los sistemas ganaderos del sur de Europa, más intensivos, nos colocan en el marco

europeo en unos niveles altos de consumo. Sin embargo, el esfuerzo y compromiso de todo el sector está consiguiendo positivos resultados en el camino marcado por la Comisión Europea en su estrategia ‘De la Granja a la Mesa’ para reducir en un 50 % en 2030 la venta general de antimicrobianos en la UE para animales de granja y de acuicultura.

En España, desde hace varios años, las empresas biofarmacéuticas estamos colaborando con las autoridades sanitarias en el marco del Plan Nacional de Resistencias a los Antibióticos (PRAN) dirigido desde la Agencia del Medicamento y en coordinación con los sectores ganaderos, para que el uso responsable de este instrumento sanitario tan importante ayude a reducir esta amenaza. No solo con la innovación en nuestra investigación, también con un fuerte compromiso con la comunicación, formación de veterinarios, cooperación y, en definitiva, un mayor conocimiento y comprensión sobre esta importante amenaza que es ya una realidad.

Según datos del PRAN, entre 2014 y 2020 el consumo de antibióticos en España descendió un 56,7 % en sanidad animal, por un 32,4 % en salud humana. En este contexto cabe destacar el caso de éxito del programa voluntario Reduce Colistina del sector porcino que en seis años ha logrado una reducción de casi el 100 % de este antibiótico que se ha convertido en un antibiótico de último recurso en la salud humana.

La necesidad de un enfoque One Health frente a las resistencias

Los antibióticos son un instrumento imprescindible que el veterinario debe de utilizar cuando sea necesario. Lo menos



posible, pero tanto como sea necesario. No podemos olvidar el sufrimiento de los animales enfermos ni la productividad de las explotaciones.

Como una de las únicas empresas biofarmacéuticas enfocadas en la salud tanto humana como animal, y en reconocimiento de la conexión entre la salud de las personas, los animales y el medioambiente que compartimos, en MSD colaboramos activamente con las partes interesadas en la salud humana, animal y ambiental para abordar el desafío de las resistencias a los antimicrobianos a través de la monitorización, investigación, innovación, prevención, predicción y concienciación: Movimiento One Health www.msd-animal-health.es/one-health, Proyecto Es Misión Posible esmisionposible.com/el-proyecto y campaña Código Gabriel elcodigogabriel.com, con un enfoque One Health a nuestra misión de salvar y mejorar vidas.

JUAN CARLOS CASTILLEJO

Director general de MSD Animal Health en España y Portugal

Fuentes y más información:

Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* (London, England), 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)

Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M. E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D. A., Oliveira, T. C., Struelens, M. J., Suetens, C., Monnet, D. L., & Burden of AMR Collaborative Group (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 19(1), 56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)

España mantiene el pulso frente a la pandemia silenciosa: la resistencia a los antibióticos | PRAN. (2021, 18 noviembre). Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Recuperado agosto de 2022, de <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/noticias/espana-mantiene-el-pulso-frente-la-pandemia-silenciosa-la-resistencia-los-antibioticos>

Programa REDUCE Porcino | PRAN. (s. f.). Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Recuperado agosto de 2022, de <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/programa-reduce-porcino>

ENTREVISTA A CÉSAR DE LA FUENTE NÚÑEZ

“ANTIBIÓTICOS DESCUBIERTOS Y CREADOS POR ORDENADOR EN NUESTRO LABORATORIO YA SON CAPACES DE COMBATIR A BACTERIAS SUPERRESISTENTES.”



MARTÍ E. BERENGUER (©MART E. BERENGUER)

César de la Fuente, en una imagen tomada con motivo de la concesión del premio Princesa de Girona el pasado año, 2021.

De origen coruñés, este investigador de 36 años es pionero en una de las ramas científicas más novedosas en la actualidad, la llamada Machine Biology, que combina la biología y el poder de las máquinas para ayudar a prevenir, detectar y curar enfermedades infecciosas.

César se formó en Biotecnología en la primera promoción de la Universidad de León. Prosiguió su carrera con un doctorado en la Universidad de British Columbia (Canadá), para recalar después en el MIT (Instituto de Tecnología de Massachussets). Actualmente, dentro de la Universidad de Pennsylvania, lidera el grupo de investigación Machine Biology que, entre otras actuaciones, estudia la creación de nuevos antibióticos por ordenador.

Sus investigaciones sobre el desarrollo computacional de antibióticos le han valido numerosos reconocimientos. Figura entre los 50 españoles más galardonados, según la revista Forbes. En 2019 fue nombrado por el MIT Technology Review como uno de los innovadores más importantes del mundo por “digitalizar la evolución para fabricar mejores antibióticos”. Asimismo, ha sido distinguido como mejor investigador joven de Estados Unidos por la American Chemical Society y el año pasado recibió el premio Princesa de Girona.

Hoy en día muchos de los antibióticos que tenemos disponibles ya no funcionan contra las bacterias. De hecho, para el año 2050, se predice que 10 millones de personas van a morir al año como consecuencia de infecciones causadas por superbacterias. Estamos ante una pandemia silenciosa



Desde el laboratorio que diriges estáis priorizando la investigación en antibióticos a través de la llamada Machine Biology, ¿por qué es tan importante volcar esfuerzos en investigar este tipo de medicamentos?

Los antibióticos son medicinas fundamentales. No solo para tratar una infección, pero cumplen un papel esencial en la medicina moderna tal y como la conocemos. Sin ellos, no serían posibles las cirugías, trasplantes de órganos, partos, tratamientos de quimioterapia. Los antibióticos, junto con las vacunas y el agua potable han permitido duplicar la esperanza de vida del ser humano. Hoy en día muchos de los antibióticos que tenemos disponibles ya no funcionan contra las bacterias. De hecho, para el año 2050, se predice que 10 millones de personas van a morir al año como consecuencia de infecciones causadas por superbacterias. Estamos ante una pandemia silenciosa.

¿Cómo entrenáis a un ordenador para que pueda crear nuevos antibióticos?

Primero hay que hacer que el ordenador entienda el lenguaje de los antibióticos. Para ello hay que traducir la complejidad molecular al lenguaje binario de unos y ceros. Después, la clave es enseñarle al ordenador a leer y

escribir moléculas para así poder descubrir y crear nuevos antibióticos. Estamos dando los primeros pasos en este fascinante campo.

¿Qué ventajas y potencialidades tiene diseñar antibióticos por este método? ¿Podría tener aplicaciones para otras patologías o enfermedades?

Los ordenadores tienen el potencial de disminuir dramáticamente el tiempo y el coste asociado con descubrir y desarrollar nuevos antibióticos. Hoy en día desarrollar un medicamento cuesta más que llevar un cohete a la Luna... Pienso que las herramientas que estamos desarrollando se podrán extrapolar a otros campos y enfermedades. Ese es el sueño al menos.

¿Cuáles son los pronósticos y proyecciones que maneáis para estos nuevos antibióticos? ¿Serán capaces de combatir las bacterias resistentes? ¿Será posible su salto al mercado en un futuro próximo?

Antibióticos descubiertos y creados por ordenador en nuestro laboratorio ya son capaces de combatir a bacterias superresistentes. Nuestro sueño es poder desarrollar un antibiótico mediante ordenadores que ayude a la gente, que salve vidas. Por ello trabajamos cada día.

TERAPIA FÁGICA: VIRUS QUE INFECTAN BACTERIAS COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

Hace poco más de un siglo del descubrimiento de los virus que infectan exclusivamente a bacterias, conocidos como bacteriófagos o, abreviadamente, fagos. Desde el lejano momento de su descubrimiento ya comenzaron a utilizarse terapéuticamente en el tratamiento de ciertas infecciones bacterianas.



Sin embargo, el descubrimiento de la penicilina y otros antibióticos, así como la optimización de sus procesos de producción y la generalización de su uso en Occidente, les relegó al olvido salvo en algunos países de la órbita soviética (como Georgia o Polonia). Hacia la década de los 80 del pasado siglo, sin embargo, se empezó a hacer patente un cambio de paradigma epidemiológico en lo respectivo a las bacterias infecciosas. Debido al uso excesivo global de antibióticos en las décadas anteriores, se constató el incremento de la presencia y difusión de genes de resistencia a muchos de estos fármacos, esenciales en la manera contemporánea de afrontar las infecciones bacterianas. Unido a esto, el número de nuevos antibióticos desarrollados por la industria y aprobados por las agencias regulatorias empezó a descender drásticamente, sentando las bases de una situación insostenible para el adecuado manejo

de las bacterias patógenas. En este contexto se produce el "renacimiento" de la terapia fágica, ya no observada como una idea pintoresca del pasado o una reliquia científica soviética, sino como una estrategia antibacteriana plenamente viable para la era post-antibióticos.

Décadas después de la primera "ola" de la investigación en terapia fágica, la de los pioneros descubridores, la comunidad científica ha acumulado muchos más conocimientos sobre estas peculiares entidades infecciosas. **Porque, más allá de su potencial terapéutico, los fagos no han perdido nunca interés para la ciencia, y han estado involucrados en muchos de los descubrimientos clave de la biología molecular y evolutiva del siglo XX.** Para empezar, hoy sabemos que los fagos son los entes biológicos más abundantes del planeta —además de los

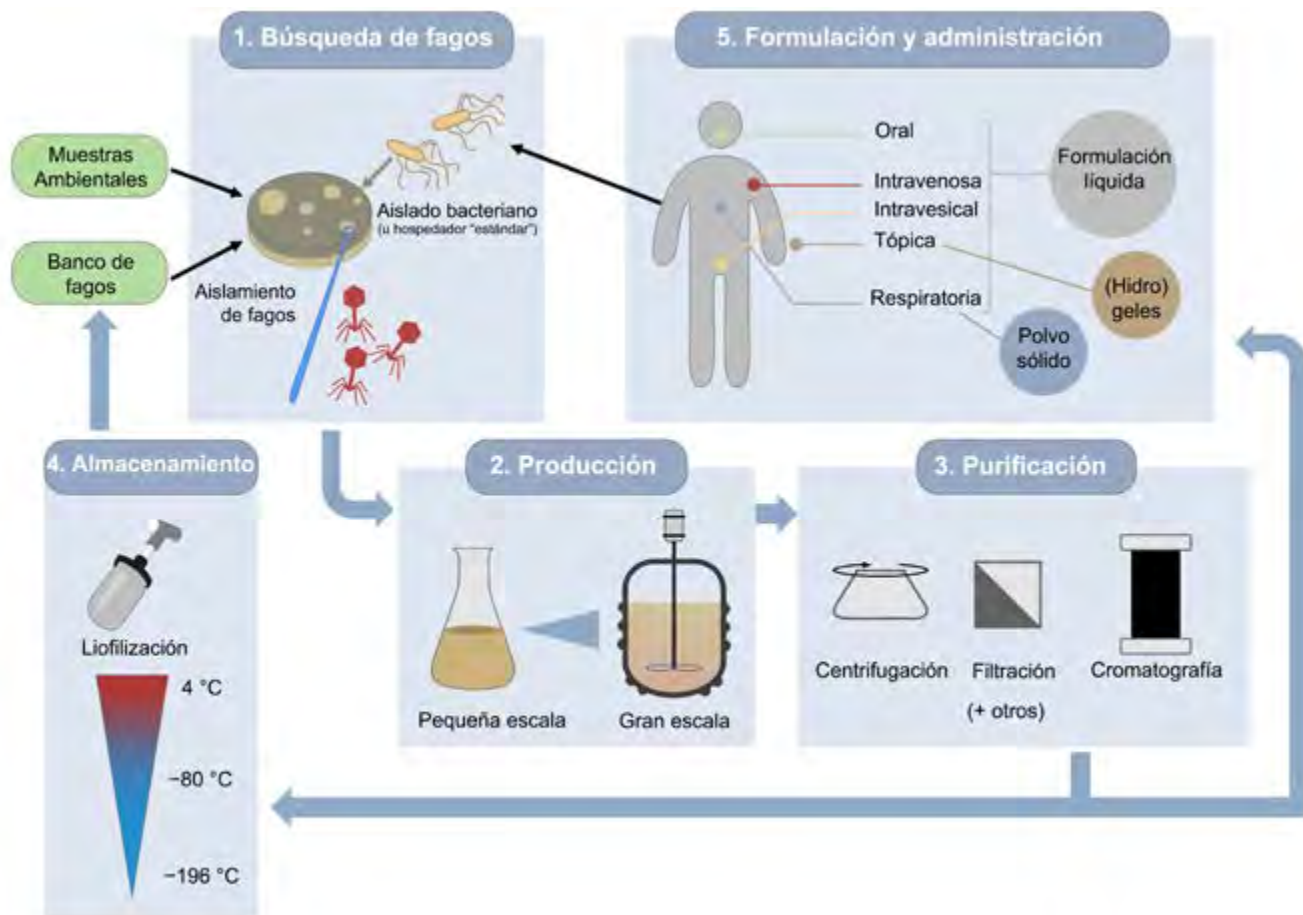
predadores dominantes en la biosfera—, encontrándose en gran número habitualmente incluso en la propia microbiota de nuestro cuerpo. **El intenso y dinámico proceso evolutivo de los fagos como parásitos de las bacterias ha llevado, además, a la existencia de una inmensa variabilidad de fagos diferentes, lo que implica que hoy podamos aislar fácilmente fagos adecuados para tratar gran variedad de bacterias infecciosas de lugares tales como los océanos, el suelo o las aguas residuales.** Desde el punto de vista terapéutico, no solo la tecnología asociada a la producción y purificación de preparados fágicos ha evolucionado, sino que, además, se acumulan décadas de experiencias en terapia fágica en países como Georgia y Polonia junto a nuevas evidencias (casos clínicos, ensayos clínicos controlados) espoleadas por la actual crisis de los antibióticos. Todo ello apunta inequívocamente a la esencial seguridad de los preparados terapéuticos de fagos, así como, en términos generales, a su eficacia en el manejo de infecciones en las que la identidad de las bacterias causantes, así como su susceptibilidad a los fagos terapéuticos están bien establecidas. Las experiencias acumuladas en algunos países de la Unión Europea, como Bélgica, que han adaptado su regulación para la aplicación clínica de la terapia fágica, indican además la viabilidad del encuadramiento de esta práctica clínica dentro de nuestros marcos regulatorios. Asimismo, **la aplicación actual de la terapia fágica está permitida tanto en España como en otros países bajo la figura de la “terapia compasiva”**, lo que significa el tratamiento de pacientes graves afectados por infecciones causadas por bacterias resistentes para las que, por tanto, ya no existe un tratamiento convencional viable. Con todo ello, podemos decir que **existe en la actualidad una masa**

crítica de tecnología, conocimiento y experiencia puesta punto para trasladar a la sociedad una nueva (aunque “vieja”) forma de luchar contra las bacterias resistentes a antibióticos en el futuro cercano.

El avance de nuestro entendimiento de las bases moleculares de los fagos y demás entidades biológicas ha permitido que, actualmente, la terapia fágica no se limite exclusivamente al uso de las partículas fágicas completas, sino también a la utilización de ciertas proteínas codificadas por sus genomas que son capaces de acabar por sí mismas con las bacterias susceptibles. Estas proteínas se conocen en general como endolisinas, y su función es romper el polímero esencial de la pared celular bacteriana, denominado peptidoglicano, provocando así la lisis (la “explosión”) de la bacteria en cuestión. Los enzibióticos —pues así se conoce también a las endolisinas en su papel como nuevos antibacterianos— presentan ciertas propiedades diferenciales respecto a los viriones: mientras estos últimos tienen un comportamiento terapéutico complejo (tienen que infectar a las bacterias diana y reproducirse en ellas, pueden darse procesos dinámicos de evolución de resistencia en las bacterias durante el tratamiento, etc.), los enzibióticos pueden considerarse más similares a las terapias antimicrobianas tradicionales como los antibióticos. Por ejemplo, mientras la terapia fágica requerirá normalmente la formulación de preparados fágicos ajustados a la bacteria de cada paciente (como se indica en el proceso esquematizado en la Figura 1) o bien de “cócteles” estandarizados que contengan varios fagos distintos, los enzibióticos podrán desarrollarse como medicamentos “estándar”, con indicaciones generales válidas para grupos amplios de pacientes.



Figura 1. Pasos para la preparación de suspensiones de fagos adecuadas para la terapia de fagos, incluyendo el cribado, las propagaciones, la purificación, el almacenamiento y la formulación.



Fuente: Adaptado de Vázquez R, Díez-Martínez R, Domingo-Calap P, García P, Gutiérrez D, Muniesa M, Ruiz-Ruigómez M, Sanjuán R, Tomás M, Tormo-Mas MÁ, García P. Essential Topics for the Regulatory Consideration of Phages as Clinically Valuable Therapeutic Agents: A Perspective from Spain. *Microorganisms*. 2022; 10(4):717. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040717>.

En términos comparativos, la terapia fágica (considerando tanto viriones como enzibióticos) puede presentar varias ventajas con respecto a las características que tienen los antibióticos en nuestro mundo actual. La más importante es que tanto bacteriófagos como enzibióticos son capaces de eliminar bacterias (multi)-resistentes a los antibióticos, puesto que actúan mediante mecanismos muy diferentes (es decir, no se da en general resistencia cruzada entre antibióticos y fagos). Por otra parte, la aparición de mutantes resistentes es habitual en la administración terapéutica de fagos como lo es en el caso de los antibióticos. Sin embargo, puede soslayarse con eficacia preparando cócteles con varios fagos activos frente a la bacteria concreta: de este modo se minimiza la probabilidad de que ésta desarrolle resistencia frente a todos ellos antes de que la acción conjunta del cóctel la haya erradicado. En el caso de los enzibióticos, la práctica experimental ha demostrado que la aparición de mutantes resistentes es improbable,

debido a su acción directa sobre la estructura conservada y esencial del peptidoglicano, aunque solo en el momento de la generalización de su uso se comprobará la probabilidad real de la aparición y diseminación de resistencias. Es también destacable la posibilidad de obtener fagos o enzibióticos con una acción altamente específica contra la bacteria diana, preservando de esta manera a las demás bacterias beneficiosas de la microbiota, y en contraste con lo que ocurre en el caso de la terapia con antibióticos. Esta última posibilidad se deriva del enorme número y ubicuidad ambiental de los fagos, que implica también que la obtención y purificación de diversos fagos con distintas propiedades funcionales sea una tarea rápida y barata. Esta gran diversidad biológica supone pues una fuente virtualmente inagotable de nuevos agentes antibacterianos que, haciendo uso de las nuevas tecnologías en biología sintética, pueden permitir a medio plazo incluso el desarrollo de moléculas terapéuticas "a la carta", perfectamente

adaptadas a las necesidades de cada cuadro infeccioso concreto. Una comparación interesante de las ventajas e inconvenientes más relevantes entre los antibióticos, viriones y enzibióticos se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. Comparación entre las características de antibióticos, viriones y enzibióticos.

Característica	Antibióticos	Fagos completos (viriones)	Enzibióticos
Desarrollo de resistencias	Resistencias fácilmente seleccionables	Resistencias fácilmente seleccionables (compensable mediante cócteles, etc.)	Baja probabilidad de aparición de resistencias
Especificidad	Baja	En general, alta	Diversidad de propiedades: fácilmente ajustable
Efectos secundarios	Varios conocidos (alergias, disbiosis, etc.)	No descritos	No descritos
Pipeline	Pocos nuevos antibióticos desde los 80	Alta diversidad natural, fácilmente aislables	Alta diversidad natural, fácilmente aislables
Producción industrial	Producidos actualmente en todo el mundo	Pueden requerir infraestructuras y conocimientos específicos	Experiencia y tecnología disponible de otras proteínas terapéuticas
Administración al paciente	Sencilla, estándar consolidado	Administración sencilla aunque la prescripción/preparación puede requerir equipos interdisciplinares y cualificación específica	Sencilla, protocolos actuales adaptables
Estatus regulatorio	Aprobados y en uso	Uso compasivo, preparaciones magistrales en algunos países	Uso compasivo

Aun con todo, queda todavía un cierto camino que recorrer para que los fagos y sus productos se normalicen como la alternativa o, más bien, el complemento de unos antibióticos que cada vez son menos efectivos. Últimamente es habitual, incluso en la prensa generalista, que aparezcan regularmente casos de pacientes concretos que se han salvado de bacterias resistentes “a todos los antibióticos” gracias a la aplicación de fagos. Uno de los ejemplos más espectaculares se publicó hace tres años en la revista *Nature Medicine*, donde una paciente británica de 15 años se curó completamente mediante la administración intravenosa de un cóctel de tres fagos modificados en el laboratorio

para matar eficazmente a una cepa de *Mycobacterium abscessus* que estaba dañando sus órganos vitales (Dedrick, R.M. et al. 2019). Pero la credibilidad de la terapia fágica, sobre todo a ojos de las agencias regulatorias, requerirá de evidencias más amplias, como las que pueden ofrecer ensayos clínicos controlados o la recopilación estandarizada de datos relevantes de aquellos pacientes que, en el corto plazo, reciban fagos terapéuticos en el marco del uso compasivo. En este sentido hay motivos para la esperanza, puesto que, sumado a los casos de tratamientos individuales exitosos contra diversos patógenos resistentes, algunos de ellos también en España, se están llevando a cabo un buen

número de ensayos clínicos en este tipo de infecciones que involucran fagos, con objetivos terapéuticos, diseños y estrategias diversas, lo cual alienta un futuro prometedor (19 Studies found for: phage therapy).

En el caso de los enzibióticos, por otro lado, ya está disponible en el mercado desde hace años el primero de ellos, para el tratamiento tópico de infecciones por la bacteria *Staphylococcus aureus* (Staphefekt™, developed by Microeos, is the world's first endolysin available for human use on intact skin), y ya hay otros enzibióticos en fases clínicas avanzadas de validación, lo que augura que a corto plazo se podrá también añadir a este tipo de antibacterianos al arsenal terapéutico. En conclusión, aunque la situación de partida es preocupante, el actual estado de estos desarrollos tecnológicos permite prever que los fagos permitirán si no

solventar definitivamente, al menos aliviar el problema de las resistencias.

Nuestro país está bien posicionado para entrar en esta nueva era de la terapia anti-infectiva, contando con un importante tejido académico y empresarial en torno a la terapia fágica. Un buen ejemplo de ello es la red FAGOMA, que agrupa a los investigadores españoles sobre fagos y que, como parte de sus actividades, se ha propuesto la concienciación sobre el problema de la resistencia a los antibióticos y la difusión de la alternativa de la terapia fágica, con el propósito de estimular el debate público. Porque para avanzar decididamente en este reto, la sociedad debe responder tanto mediante la financiación estratégica y suficiente de los agentes involucrados como aportando soluciones regulatorias adecuadas a la realidad de estas nuevas tecnologías.

PEDRO GARCÍA

Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC), y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid (pgarcia@cib.csic.es)

ROBERTO VÁZQUEZ

Department of Biotechnology, Universidad de Gante, Gante, Bélgica (rvazqf@gmail.com)

PILAR GARCÍA

Instituto de Productos Lácteos de Asturias, IPLA-CSIC, Asturias (pgarcia@ipla.csic.es)

Los tres autores pertenecen al grupo de trabajo sobre Terapia Fágica de la Red Española de Bacteriófagos y Elementos Transductores (FAGOMA).

Fuentes y más información:

19 Studies found for: phage therapy. (s. f.). U.S. National Library of Medicine. Recuperado en agosto de 2022, de <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=phage+therapy&term=&cntry=&state=&city=&dist=>

Dedrick, R.M., Guerrero-Bustamante, C.A., Garlena, R.A. et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med* 25, 730–733 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0437-z>

Staphefekt™, developed by Microeos, is the world's first endolysin available for human use on intact skin. (s. f.). Microeos Human Health. Recuperado en agosto de 2022, de <https://www.staphefekt.com/en>





BLOQUE V

PLANIFICACIÓN Y ACCIÓN FRENTE A LA RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS



PLAN NACIONAL FRENTE A LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA, LA PANDEMIA SILENCIOSA

El descubrimiento de los antibióticos para tratar infecciones bacterianas fue uno de los grandes hallazgos del siglo XX. Los antibióticos revolucionaron nuestra sociedad y economía hasta el punto de convertir enfermedades que antes eran mortales en simples dolencias que hoy pueden resolverse con un breve tratamiento. Sin embargo, la resistencia que las bacterias crean frente a los antibióticos está amenazando este gran logro. Muchos tratamientos están dejando de ser eficaces y esto nos sitúa ante uno de los retos más importantes para la medicina moderna. A pesar de que la resistencia antimicrobiana es una defensa natural mediante la cual las bacterias generan mecanismos para resistir a los tratamientos antimicrobianos, diversos factores antropogénicos, como el mal uso y el abuso de los antibióticos, han hecho que se magnifique de forma alarmante dando lugar a la llamada pandemia silenciosa.

Con frecuencia oímos pronósticos alarmantes que presentan la resistencia a los antibióticos como la mayor causa de mortalidad en el mundo en 2050, pero no hace falta adelantarnos al futuro para crear alerta: según un reciente estudio, en 2019 ya se le atribuían cerca de 1,3 muertes a nivel mundial y, solo en España, las bacterias resistentes causan cuatro veces más muertes que los accidentes de tráfico en la actualidad.

Es en 2012 cuando, ante esta amenaza, la UE solicita a los Estados miembros un plan de acción sobre resistencia, instándoles a un abordaje conjunto de este problema. En este marco nace en 2014 el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y el pleno de la Conferencia Sectorial del Ministerio de Agricultura. La necesidad de abordar este problema a nivel global no se hace esperar y, en 2015, la Asamblea Mundial de la Salud adopta un plan de acción mundial al que se adhieren la alianza tripartita formada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), y que pretende avanzar hacia un objetivo común: controlar la resistencia antimicrobiana en beneficio de todos.



Para poder afrontar este problema, se han tenido en cuenta todos los factores implicados. Por una parte, la globalización conlleva una movilización de personas, animales y productos alimenticios sin precedentes, un caldo de cultivo para la propagación de organismos resistentes y genes de resistencia. Por otro lado, el problema de la resistencia antimicrobiana involucra diferentes disciplinas de las distintas áreas de salud humana, sanidad animal y medioambiente, por lo que requiere no solo acciones y compromisos globales, sino también una aproximación holística y multisectorial acorde al concepto One Health o de Única Salud sin fronteras geográficas ni barreras en la diseminación de las resistencias entre humanos, animales y el medioambiente.

Cómo abordar un problema de estas dimensiones

Teniendo en cuenta que la columna vertebral del PRAN es One Health, su trabajo incuestionablemente tiene que involucrar al mayor número de agentes posible en la lucha contra la resistencia. Es por ello que en el PRAN participan los 10 ministerios, todas las comunidades autónomas, 70 sociedades científicas, organizaciones colegiales, asociaciones profesionales, universidades y más de 300 colaboradores expertos.

Hasta la fecha, desde el inicio del PRAN se han elaborado más de 60 documentos de consenso que están sirviendo como base para la implementación de un total de 80 medidas en todo el ámbito nacional. Estos documentos y las medidas derivadas de ellos se han traducido en una muy notable reducción del consumo de antibióticos. Desde la creación del PRAN en 2014 hasta 2020 inclusive, el consumo en salud humana registró una bajada del 32,4 %, mientras que las ventas de antibióticos veterinarios se redujeron casi un 57 %.

Estas cifras no podrían haber sido posibles sin un plan bien organizado. **El PRAN está estructurado en seis líneas estratégicas donde la salud humana, la sanidad animal y el medioambiente están interconectados en el marco del concepto One Health.**

Estas líneas de acción son las siguientes:

- (1) la vigilancia del uso de antibióticos;
- (2) el control de la difusión de la resistencia a los antibióticos para diseñar y difundir herramientas que faciliten la promoción de buenas prácticas;
- (3) la prevención para reducir la necesidad del uso de antibióticos;
- (4) la investigación para ampliar los conocimientos necesarios y obtener respuestas que permitan abordar el problema;
- (5) la formación de profesionales sanitarios para mejorar su conocimiento del uso prudente de antibióticos y prevención de infecciones y
- (6) la comunicación, dirigida a un público general para sensibilizar a todos sobre este problema.

Bajo esta estructura, el equipo del PRAN y sus colaboradores desarrollan una serie de actividades entre las que destacan, en **salud humana**, el conjunto de acciones que se han llevado a cabo para la implementación de los Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA) en todos los ámbitos sanitarios, el desarrollo de mapas de consumo que permiten conocer en tiempo real las cifras exactas de consumo de antibióticos en España y la integración de la vigilancia nacional de las resistencias y la vigilancia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) producidas por bacterias resistentes en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), que contarán con el apoyo de una nueva red de laboratorios de referencia.

En **sanidad animal** sobresalen los programas Reduce, creados para reducir el uso de antibióticos en diferentes sectores. Tras el éxito del programa REDUCE colistina en el sector porcino, con una reducción del consumo de colistina del 97,18 %, y de los primeros Reduce en cunicultura y en pollos broiler, se inicia una nueva fase con el programa Reduce antibióticos en el sector porcino y programas en otros 6 sectores: cunicultura, pollos de carne, bovinos de carne, bovinos de leche, ovino y caprino de carne. Además, se ha puesto en marcha el Proyecto de Vigilancia de Bacterias Patógenas Clínicas que, con la creación de una red de laboratorios de análisis clínicos y de una aplicación informática (mapa de patógenos), facilita la prescripción de antibióticos veterinarios según datos epidemiológicos. También se está desarrollando un proyecto piloto en pequeños animales para el análisis del consumo real de antibióticos, tanto de registro veterinario como de registro humano, en clínicas y hospitales veterinarios.



En el **ámbito medioambiental**, además de prestar apoyo a proyectos de investigación como LIFE GENESIS, el PRAN tiene un grupo de trabajo integrado por diferentes administraciones públicas y expertos externos que ha concluido una primera fase de identificación de la emisión al medioambiente de elementos que influyen en la aparición de resistencias y en la caracterización del comportamiento medioambiental de los antibióticos de mayor uso.

Por otra parte, en 2021 se lanzaron dos apps para ayuda a la prescripción de antibióticos: la Guía terapéutica antimicrobiana del Sistema Nacional de Salud, para salud humana y la Guía terapéutica de antibióticos veterinarios, para sanidad animal, que pueden descargarse en la página web del PRAN.

En la línea de **prevención** cabe destacar las campañas anuales sobre higiene de manos para profesionales sanitarios, que se realizan en colaboración con la Dirección General de Salud Pública, responsable de los programas de Seguridad del Paciente.

Por otra parte, la **formación** es una herramienta que nos ayuda a cambiar el perfil de prescripción, por eso el PRAN apuesta por cursos para especialistas como el Diploma Experto Universitario PROA. Además, cuenta con la PRANteca, una biblioteca con recursos formativos para docentes y estudiantes sobre prevención de infecciones y uso prudente de antibióticos.

Dar voz a la lucha frente a la resistencia antimicrobiana

Todo esfuerzo sería insuficiente sin un fuerte componente de comunicación; no solo de divulgación de todo el trabajo realizado en el marco del PRAN, sino también de concienciación del público general. Cada año, el 18 de noviembre organiza una jornada divulgativa con motivo del Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos (iniciativa de ECDC). Además, desarrolla diferentes actividades durante la Semana Mundial de Concienciación sobre el Uso de los Antimicrobianos (iniciativa de la OMS), entre las que se pueden mencionar el lanzamiento de una campaña de publicidad en televisión y en medios digitales, y la coordinación de la carrera popular “Corre sin resistencias”.

El resto del año, la comunicación y sensibilización pone su foco en la página web y redes sociales; en eventos de la casa, como los Premios PRAN; facilitando materiales divulgativos a diferentes públicos (infografías, cartelería, juego Micro-combat y kit de debate) y participando en diferentes actividades puntuales como la noche europea de los investigadores.

Perspectiva

Una visión más amplia de la situación actual en relación a la resistencia antimicrobiana, su alcance y sus consecuencias, deja entrever las dimensiones de este problema. España no lo ha infravalorado y ha puesto el PRAN al frente de esta lucha, que esperamos poder combatir junto al resto de países del mundo.





UNIDAD DE COORDINACIÓN DEL PLAN NACIONAL FRENTE A LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Fuentes y más información:

II Edición carrera universitaria “¡Corre sin resistencias! Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Recuperado agosto de 2022, de <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/eventos/ii-edicion-carrera-universitaria-corre-sin-resistencias>

Campaña PRAN 2021: Antibióticos, ¡tómatalos en serio! Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Recuperado agosto de 2022, de <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/comunicacion/campanas>

CONTROL de la difusión de la resistencia a los antibióticos. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Recuperado agosto de 2022, de <https://resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/control>

CURSOS - Diploma Experto Universitario PROA. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Recuperado agosto de 2022, de <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/formacion/cursos>

CURSOS - PRANteca: estudia la resistencia. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Recuperado agosto de 2022, de <https://resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/formacion/universidades>

Grupo de trabajo de la Ponencia de Vigilancia Epidemiológica. Documento marco del sistema nacional de vigilancia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015.

https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS%20IRAS%20Y%20RESISTENCIAS/PROTOCOLOS%20NUEVOS%202019%20IRAS/Documento%20marco%20Vig_IRAS_rev_Febrero2019_v2.2.pdf

Organización Mundial de la Salud. (2016). Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241509763>

Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA). Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Recuperado agosto de 2022, de <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/programas-de-optimizacion-de-uso-de-los-antibioticos-proa>

Programas de Prevención. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Recuperado agosto de 2022, de <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/prevencion/programas-de-prevencion>

Programas de reducción en sanidad animal. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Recuperado agosto de 2022, de <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/control/programas-reduccion-sanidad-animal>

Proyecto de Vigilancia de Bacterias Patógenas Clínicas. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Recuperado agosto de 2022, de <https://resistenciaantibioticos.es/es/proyecto-de-vigilancia-de-bacterias-patogenas-clinicas>

Proyecto Piloto PRAN Pequeños Animales. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Recuperado agosto de 2022, de <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/proyecto-piloto-pran-pequenos-animales>

Red de laboratorios para la vigilancia de los microorganismos resistentes. (2019, 25 julio). Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Recuperado agosto de 2022, de <https://resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/red-de-laboratorios-para-la-vigilancia-de-los-microorganismos-resistentes>

Vigilancia Nacional de la Resistencia a Antimicrobianos|Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Recuperado agosto de 2022, de <https://resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/vigilancia-nacional-de-la-resistencia-antimicrobianos>

GUÍAS DE TERAPÉUTICA ANTIMICROBIANA DEL PLAN NACIONAL FRENTE A LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS



El desarrollo de unas guías de referencia en la terapia antimicrobiana para mejorar el abordaje de los procesos infecciosos más prevalentes ha sido una de las metas del PRAN desde sus inicios. En 2021, se conseguía este objetivo y se lanzaban y ponían en funcionamiento dos guías de prescripción que conseguían optimizar y homogeneizar la prescripción de los antibióticos en la práctica clínica, además de establecer criterios únicos de selección de tratamientos tanto en salud humana como en sanidad animal.

Estas Guías de Terapéutica Antimicrobiana del PRAN suponen un punto de inflexión en el abordaje del tratamiento de las infecciones y se presentan como una herramienta de confianza para la ayuda de toma de decisiones clínicas al estar basadas en la evidencia y en patrones de resistencia. Además, es un proyecto vivo, sujeto a la actualización continua y a revisión permanente, que se presenta en

forma de aplicación para facilitar la correcta prescripción de antibióticos a médicos y veterinarios desde cualquier terreno.

En cuanto a contenidos, las guías ayudan a prevenir la prescripción de antimicrobianos cuando no están indicados. También identifican tanto las situaciones en las que se puede realizar una prescripción diferida de antimicrobianos

como las situaciones en las que se necesita el inicio de un tratamiento precoz o una derivación hospitalaria urgente.

En salud humana concretamente, se creó la Guía Terapéutica Antimicrobiana del SNS, tras la adopción de la Guía Terapéutica Antimicrobiana Interniveles Aljarafe, que se presenta en formato de aplicación móvil y en su versión web para facilitar el acceso a su contenido. El fin de esta guía es aportar recomendaciones para el abordaje de las enfermedades infecciosas más prevalentes en la comunidad, basándose en las últimas evidencias disponibles y en los datos de resistencias de los principales patógenos. De esta forma, se contribuye a la optimización y homogeneización de la prescripción de los tratamientos antibióticos y, con ello, a la reducción del riesgo de desarrollo de resistencia.

Por su parte, se creó la Guía Terapéutica de Antimicrobianos en Sanidad Animal con el objetivo de orientar a los veterinarios clínicos en el abordaje terapéutico y, de este modo, ayudar a llevar a cabo los planes de uso racional de antibióticos. Presentada en formato de herramienta web interactiva y una aplicación web, la guía hace accesible desde cualquier lugar contenidos tan útiles como la categorización de los antibióticos, las fichas técnicas de los productos y los cambios legislativos. La guía está organizada por especies y utiliza la información agregada del Mapa Epidemiológico de bacterias patógenas clínicas para seleccionar el tratamiento adecuado.

Desde su lanzamiento y puesta en funcionamiento, el 18 de noviembre de 2021, ambas guías han recibido más de 31.000 visitas y más de 12.000 registros (datos actualizados a fecha 14 de marzo de 2022).



LAS RESISTENCIAS A LOS ANTIMICROBIANOS: ¿A QUÉ NOS ENFRENTAMOS?

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es una de las 10 amenazas para la salud pública según la Organización Mundial de la Salud (OMS).



Desde la incorporación de los antibióticos en la práctica clínica, en la década de 1940, estos se han convertido en medicamentos indispensables para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Los antibióticos han salvado millones de vidas y han supuesto una revolución en la medicina moderna. Sin embargo, su elevado uso en personas y en animales y su presencia en el medioambiente conlleva consecuencias importantes al alterar la ecología bacteriana, favoreciendo la selección de aquellos microorganismos que presentan mecanismos de resistencia a estos (Chatterjee, A. et al., 2018; Prinzi, A. et al. 2022). Los microorganismos pueden desarrollar resistencias a uno o varios antimicrobianos. Aquellos que han desarrollado resistencias a varios grupos de antimicrobianos, microorganismos multirresistentes (MMR), están poniendo en peligro la viabilidad del tratamiento de las enfermedades infecciosas (Murray, C. J. et al., 2022).

La importancia de las infecciones por MMR radica en la rápida expansión de los mecanismos de resistencias y en

el establecimiento de reservorios en los hospitales, otros centros sanitarios, sociosanitarios y en la comunidad. Esta facilidad de diseminación es preocupante por la gran interacción y el alto flujo de personas entre todos los ámbitos que hace que nadie esté a salvo de la RAM: puede afectar a todas las personas independientemente de si han recibido antimicrobianos o no.

La RAM no se ha identificado como un problema hasta hace unos años ya que, a pesar del desarrollo de resistencias a los antibióticos disponibles, el descubrimiento de nuevas moléculas se ha ido sucediendo en las primeras décadas desde el comienzo de la utilización de la penicilina, supliendo las necesidades terapéuticas. Sin embargo, en los últimos 30 años no se han desarrollado nuevas familias de antibióticos (Figura 1). Los antibióticos aprobados desde 2017 aportan un beneficio clínico limitado. Aproximadamente, el 80 % pertenecen a grupos terapéuticos ya existentes, por lo que es previsible un rápido desarrollo de resistencias a los mismos (OMS, 2021).

Figura 1. Identificación de resistencias a los antimicrobianos tras su comercialización.



Fuente: Elaboración propia.

Aunque hoy en día prácticamente todos los antimicrobianos siguen siendo eficaces para tratar la mayoría de las enfermedades infecciosas para las que fueron aprobados, la diseminación de las resistencias está poniendo en peligro el tratamiento de algunos pacientes con enfermedades infecciosas por cepas que requieren tratamientos alternativos (Murray, C. J. et al., 2022).

Minimizar la diseminación de las resistencias y mantener la eficacia de los antimicrobianos actuales son prioridades en Salud Pública y un reto para los profesionales sanitarios que se enfrentan cada día a la necesidad de preservar estos tratamientos para el futuro, al mismo tiempo que deben resolver las necesidades de los pacientes tomando con frecuencia decisiones con incertidumbre diagnóstica y desconocimiento del agente etiológico o su perfil de resistencias.

Origen y diseminación de las resistencias

Los microorganismos resistentes a los antimicrobianos están presentes en las personas, en los animales, en los alimentos y en el medioambiente. La RAM es un fenómeno que aparece de forma natural, generalmente ligado a modificaciones

genéticas espontáneas en los microorganismos o a otros mecanismos de transferencia genética entre los mismos (Witzany, C. et al., 2020; Santos-López, A. et al., 2021). Este proceso se ve “alimentado” por la presión selectiva que ejerce la presencia de los antimicrobianos sobre los microorganismos capaces de sobrevivir en su presencia frente a los sensibles.

Por lo tanto, las resistencias pueden originarse en multitud de reservorios y, si se dan las condiciones, se pueden transmitir a las personas desde otras personas, animales, alimentos, agua, aguas residuales y otras superficies, por vía aérea, oral o por contacto (Chatterjee, A., 2018). El fallo de medidas de prevención de las infecciones tanto en el ámbito sanitario como veterinario, las condiciones sanitarias deficientes o la manipulación inadecuada de los alimentos fomentan las enfermedades infecciosas y, por lo tanto, el uso de antimicrobianos para tratarlas, promoviendo aún más la propagación de la RAM.

Aunque las resistencias pueden llegar a la población a través de múltiples reservorios, el consumo de antibióticos en medicina humana es el mayor determinante de la selección de bacterias resistentes en las personas: el consumo de antibióticos por la población de un área

geográfica se correlaciona con las tasas de resistencias de los microorganismos que afectan a la salud humana en esa área (Goossens, H. et al., 2005). Esta correlación también se ha encontrado a nivel individual: las personas que consumen antibióticos se convierten en portadores de bacterias resistentes a los mismos (Malhotra-Kumar, S., 2007).

En el ámbito comunitario, el elevado consumo de antibióticos de alto impacto ecológico como amoxicilina/clavulánico, cefalosporinas de segunda y tercera generación y quinolonas, como ocurre en España, condiciona niveles cada vez más altos de resistencias de los patógenos en la comunidad y una incidencia cada vez mayor de colonizaciones e infecciones graves por MMR procedentes de este ámbito (López-Lozano, J. M. et al., 2019; Martínez Pérez-Crespo, P. M., 2021).

Los pacientes que portan MMR son más susceptibles de requerir atención sanitaria. Al ingresar en los hospitales vehiculizan las resistencias a este entorno, donde se diseminan fácilmente, condicionando la ecología interna. Existe una correlación entre el volumen de consumo de antibióticos en la comunidad y las tasas de resistencias bacterianas en los hospitales donde ingresan esos pacientes (European Commission, 2015). Los centros sanitarios y sociosanitarios son también un medio propicio para la diseminación de resistencias entre los pacientes más vulnerables (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008 y 2011).

Por lo tanto, la atención sanitaria constituye el mayor riesgo de adquisición de patógenos MMR: las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IRAS) son mayormente transmitidas por contacto directo, especialmente por las manos de los profesionales de la salud (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006, 2008 y 2011). En Europa, el 64 % de las infecciones por MMR se adquieren en el ámbito sanitario (Cassini, A., 2018) produciéndose cada año 9 millones de IRAS (European

Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization Region Office for Europe, 2022.). Estas infecciones son además más graves que las adquiridas fuera del ámbito sanitario, suponiendo el 72 % de las muertes atribuidas a la RAM (Cassini, A., 2018). Más de la mitad de las IRAS son evitables (European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization Region Office for Europe, 2022.). La implantación de medidas de prevención y control de la infección en los ámbitos sanitarios es crucial para hacer frente al impacto de la RAM (European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization Region Office for Europe, 2022.).

En definitiva, el papel de los profesionales sanitarios para contribuir a disminuir el impacto de la RAM se debe orientar a optimizar el uso de antimicrobianos. Urge la instauración de medidas que contribuyan a disminuir y mejorar su prescripción y consumo en todos los ámbitos.

Por otra parte, y dado que las resistencias son inevitables, se requiere la implementación de medidas para minimizar su transmisión desde cualquier reservorio, haciendo especial hincapié en la propia atención sanitaria, principal responsable de la adquisición de infecciones graves por MMR.

Microorganismos para los que las resistencias están siendo una prioridad

En el ámbito comunitario, el problema de resistencias más grave son las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *E. coli* y *K. pneumoniae*, cuya prevalencia sigue aumentando, y *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) cuya prevalencia está disminuyendo según la European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-net). Otros problemas de resistencia a los antimicrobianos en la comunidad se muestran en la Tabla 1 (Palacios, ZR., Rodríguez Baños, J., 2018).



Tabla 1. Principales problemas de resistencias en la comunidad.

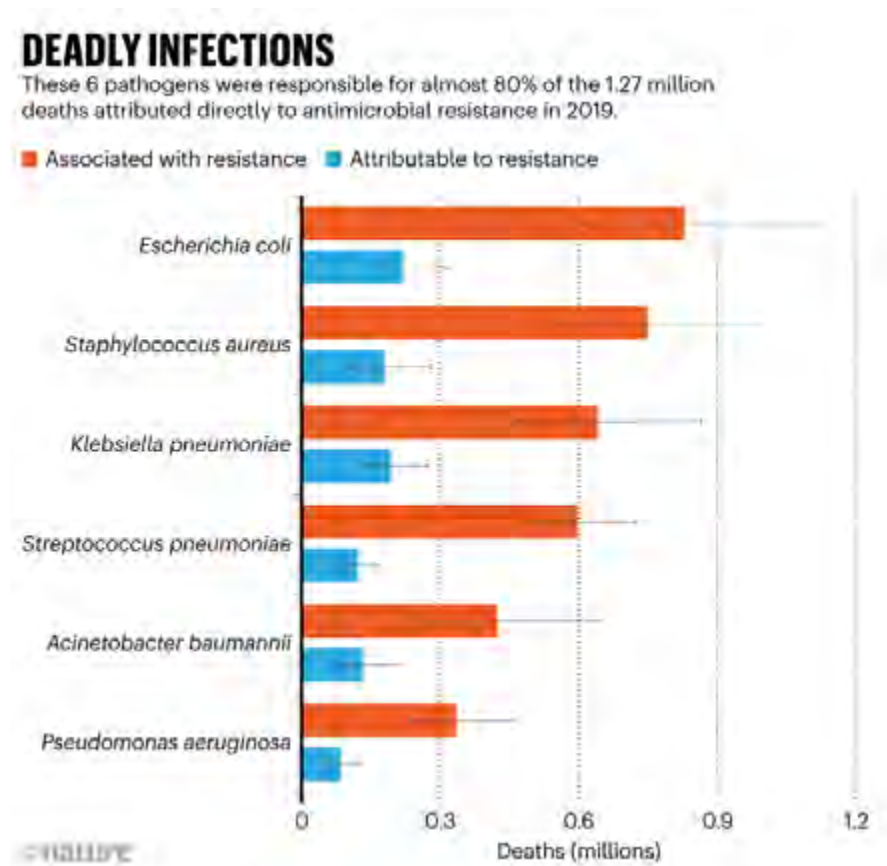
Bacteria	Antimicrobiano	Prevalencia	Relevancia
<i>S. pneumoniae</i>	Betalactámicos	5 %	+++
	Quinolonas	1-3 %	+++
<i>S. aureus</i>	Meticilina (SARM)	5-32 %	+++
<i>E. coli</i>	Ampicilina	65-75 %	+++
	Amoxicilina/clavulánico	15-25 %	+++
	Ciprofloxacino	25-35 %	+++
	Cefalosporinas	5-15 %	+++
<i>S. pyogenes</i>	Macrólidos	20-30 %	++

Fuente: Palacios, ZR., Rodríguez Baños, J., 2018.

Existe una gran preocupación por bacterias gramnegativas ya que se están volviendo resistentes a casi todos los antibióticos que podrían ser considerados para su tratamiento. Las infecciones más graves son las asociadas a la asistencia sanitaria, siendo los patógenos más frecuentes las enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* (European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization Region Office for Europe, 2022).

Según la capacidad de causar infecciones graves, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE, SARM y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemas son responsables del 70 % de la mortalidad y discapacidad por MMR (Cassini, A., 2019). Junto a *Streptococcus pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*, nos encontramos con las responsables directas del 80 % de los 1,27 millones de muertes atribuidas a la RAM en el mundo anualmente (Figura 2- Murray, C. J. et al., 2022).

Figura 2. Muertes atribuidas a las resistencias a los antimicrobianos.



Fuente: Murray, C. J. et al., 2022.

Todas ellas, exceptuando *S. pneumoniae*, forman parte del grupo de patógenos ESKAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter spp.*), cepas MMR de alta patogenicidad y difícil tratamiento que causan infecciones graves, hospitalizaciones y muerte con cada vez mayor frecuencia (De Oliveira, D., 2020).

La OMS ha elaborado una lista de combinaciones microorganismos-antimicrobianos tanto del ámbito comunitario como hospitalario para los cuales el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas es prioritario (Tacconelli, E., 2017; WHO, 2017). Esta lista incluye bacterias MMR y XDR (extremadamente resistentes) por su capacidad de producir infecciones graves, alta mortalidad asociada, alta prevalencia en la comunidad, tendencia a mayor tasa de resistencias, gran transmisibilidad o por no disponer de tratamientos eficaces. Se clasifican en 3 categorías de prioridad: crítica, alta y media (Tabla 2).

Tabla 2. Bacterias resistentes para las que es prioritario el desarrollo de nuevos antibióticos.

Prioridad 1: CRÍTICA	Prioridad 2: ALTA	Prioridad 3: MEDIA
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter baumannii</i>, resistente a los carbapenémicos • <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, resistente a los carbapenémicos • <i>Enterobacteriaceae</i>, resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Enterococcus faecium</i>, resistente a la vancomicina • <i>Staphylococcus aureus</i>, resistente a la metilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina • <i>Helicobacter pylori</i>, resistente a la claritromicina • <i>Campylobacter spp.</i>, resistente a las fluoroquinolonas • <i>Salmonellae</i>, resistentes a las fluoroquinolonas • <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i>, sin sensibilidad a la penicilina • <i>Haemophilus influenzae</i>, resistente a la ampicilina • <i>Shigella spp.</i>, resistente a las fluoroquinolonas

Fuente: Tacconelli, E., 2017; WHO, 2017.

Siguiendo criterios semejantes (impacto clínico y económico, incidencia, proyección de la incidencia en los próximos 10 años, transmisibilidad, disponibilidad de tratamientos eficaces y barreras para la prevención) el CDC (Centro para la Prevención y Control de Enfermedades americano) también ha elaborado una lista de combinaciones microorganismos-antimicrobianos, priorizándolas en 3 categorías, Tabla 3 (CDR, 2019):

- Urgente: pueden extenderse rápidamente. Se trata de infecciones que es necesario identificar urgentemente para limitar la transmisión.
- Alta: aunque no son urgentes, pueden llegar a serlo si no se monitorizan o no se llevan a cabo medidas de prevención.
- Media: riesgo bajo de resistencias o con alternativas terapéuticas, pero pueden causar infecciones graves. Requieren monitorización y, en algunos casos, respuesta rápida a casos o brotes.

Tabla 3. Microorganismos con impacto clínico importante.

URGENTE	ALTA	MEDIA
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Clostridioides difficile</i> • Carbapenem-resistant Enterobacterales • Drug-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Multidrug-resistant <i>Acinetobacter</i> • Drug-resistant <i>Campylobacter</i> • Fluconazole-resistant <i>Candida</i> (a fungus) • Extended spectrum B-lactamase producing Enterobacteriaceae (ESNLs) • Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> (VRE) • Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • Drug-resistant Non-typhoidal <i>Salmonella</i> • Drug-resistant <i>Salmonella Typhi</i> • Drug-resistant <i>Shigella</i> • Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) • Drug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> • Drug-resistant <i>Tuberculosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (VRSA) • Erythromycin-Resistant Group A <i>Streptococcus</i> • Clindamycin-resistant Group B <i>Streptococcus</i>

Fuente: CDR, 2019.

Es necesario aumentar la concienciación sobre las infecciones por los microorganismos que presentan dificultades para su tratamiento debido a la alta prevalencia de cepas resistentes en el ámbito sanitario y cada vez más en la comunidad.

Los profesionales sanitarios deben conocer la amenaza que supone estos patógenos y el reto que supone actualmente su tratamiento. En presencia de infecciones por estos microorganismos, se requiere una vigilancia estrecha de los pacientes y sus tratamientos por la alta probabilidad de fallo terapéutico y posible desenlace en complicaciones graves.

Impacto de las resistencias en la salud humana

Los pacientes con infecciones por MMR presentan mayor probabilidad de desarrollar complicaciones, procesos graves

y mayor mortalidad. Aproximadamente 4,95 millones de personas mueren en el mundo por enfermedades en las cuales la RAM está implicada. Entre ellas 1,27 millones de las muertes son atribuibles directamente a la RAM, causando, por lo tanto, más muertes que las producidas por el virus de inmunodeficiencia humana, la tuberculosis y la gripe juntos (Murray, C. J. et al., 2022). Se estima que en Europa se producen cada año 670.000 infecciones graves por MMR, que ocasionan unas 33.110 muertes (Cassini, A., 2019).

La mayor vulnerabilidad ante la RAM está claramente relacionada con la edad: en los primeros años de vida existe una susceptibilidad mayor a las infecciones bacterianas que aumenta en los últimos años de vida por la senectud del sistema inmune. La población más afectada por las infecciones por MMR son los niños muy pequeños. El 20 % de los fallecidos son niños menores de 5 años, siendo los niños menores de 1 año el grupo más vulnerable (Murray, C. J. et al., 2022; Cassini, A., 2019). Los Servicios de Neonatología,



que han permitido aumentar la supervivencia de recién nacidos en riesgo, se enfrentan a una alta prevalencia de infecciones por SARM (Cassini, A., 2019).

El segundo grupo de población más afectado son los mayores de 65 años (Cassini, A., 2019). La población adulta, incluidos adultos jóvenes, acumula el mayor porcentaje de daño por infecciones por bacterias resistentes a carbapenemas y colistina (Cassini, A., 2019). Las infecciones por SARM afectan principalmente a personas mayores (Cassini, A., 2019).

Además de la mortalidad prematura, las infecciones graves por MMR tienen un alto impacto en la salud de los supervivientes. Estas personas sufren una pérdida en la calidad de vida, dolor, sufrimiento y discapacidad (Cassini, A., 2019).

Los profesionales sanitarios que se enfrentan a infecciones graves por MMR deben disponer de las herramientas necesarias para identificarlas y hacer frente a las mismas, aumentando la capacidad diagnóstica, favoreciendo el tratamiento precoz más eficaz posible para lograr el mínimo impacto en la salud de los pacientes.

ROCÍO FERNÁNDEZ URRUSUNO

Farmacéutica de Atención Primaria. Coordinadora PROA Andalucía. Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica. Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía.

AINHOA MESTRAITUA VÁZQUEZ

Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Distrito Sanitario de Atención Primaria Huelva Costa Condado Campiña (Huelva). Servicio Andaluz de Salud.

PILAR LUPIANI CASTELLANOS

Pediatra de Atención Primaria. UGC Joaquín Pece, San Fernando. Distrito de Atención Primaria Bahía-La Janda (Cádiz). Servicio Andaluz de Salud.

JESÚS RODRÍGUEZ BAÑO

Director de la UGC Enfermedades Infecciosas y Microbiología. HHUU Virgen Macarena (Sevilla). Servicio Andaluz de Salud. Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Instituto de Biomedicina de Sevilla. CIBERINFECT.

WALTER ALFREDO GOYCOECHEA VALDIVIA

Especialista en Pediatría. Servicio de Infectología, Reumatología e Inmunología Pediátrica. HHUU Virgen del Rocío (Sevilla). Servicio Andaluz de Salud.

NURIA PASCUAL AGUIRRE

Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. H. San Juan de la Cruz (Úbeda, Jaén). Servicio Andaluz de Salud.

MIEMBROS DEL GRUPO AUTONÓMICO PROA. COORDINACIÓN PROA ANDALUCÍA.

Fuentes y más información:

- Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M. E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D. A., Oliveira, T. C., Struelens, M. J., Suetens, C., Monnet, D. L., & Burden of AMR Collaborative Group (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 19(1), 56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
- CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. <https://www.cdc.gov/DrugResistance/Biggest-Threats.html>
- Chatterjee, A., Modarai, M., Naylor, NR., Boyd, SE., Atun, R., et al. Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *Lancet* 2018;18:e368-378.
- De Oliveira, D., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P., Schembri, M. A., Beatson, S. A., Paterson, D. L., & Walker, M. J. (2020). Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical microbiology reviews*, 33(3), e00181-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>
- European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization Region Office for Europe. 2022. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022-2020 data. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf>
- European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-net). European Centre for Disease Prevention and Control (online). Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>.
- Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/estudio_apeas.pdf
- Estudio EARCAS Eventos Adversos en Residencias y Centros Asistenciales Sociosanitarios. EARCAS. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2011. Disponible en: <https://seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/earcas.pdf>
- Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. Disponible en: <https://seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2006/ENEAS.pdf>.
- Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M., & ESAC Project Group (2005). Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet (London, England)*, 365(9459), 579–587. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17907-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17907-0)
- López-Lozano, JM., Lawes, T., Nebot, C. et al. A nonlinear time-series analysis approach to identify thresholds in associations between population antibiotic use and rates of resistance. *Nat Microbiol* 4, 1160–1172 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0410-0>
- Malhotra-Kumar, S., Lammens, C., Coenen, S., Van Herck, K., & Goossens, H. (2007). Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet (London, England)*, 369(9560), 482–490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60235-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60235-9)
- Martínez Pérez-Crespo, P. M., López-Cortés, L. E., Retamar-Gentil, P., García, J., Vinuesa García, D., León, E., Calvo, J., Galán-Sánchez, F., Natera Kindelan, C., Del Arco Jiménez, A., Sánchez-Porto, A., Herrero Rodríguez, C., Becerril Carral, B., Molina, I., Iglesias, J., Pérez Camacho, I., Guzmán García, M., López-Hernández, I., Rodríguez-Baño, J., & PROBAC REIPI/GEIH-SEIMC/SAEI Group (2021). Epidemiologic changes in bloodstream infections in Andalucía (Spain) during the last decade. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(2), 283.e9–283.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.015>
- Murray, C. J. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399(10325): 629–655. doi:10.1016/s0140-6736(21)02724-0.
- Palacios, ZR., Rodríguez Baños, J. Impacto ecológico del uso de antimicrobianos en la comunidad. Guía de terapéutica antimicrobiana del Aljarafe, 3ª edición, 2018. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/>
- Prinzi, A., Hunt, LN., Goff, D., Rohde, RE. Antimicrobial Resistance: Antimicrobial Resistance: A Review of a Broad-Spectrum Problem and Future Needs. *Infection Control Tips*. April 27, 2022. Disponible en: <https://infectioncontrol.tips/2022/04/27/antimicrobial-resistance-a-review-of-a-broad-spectrum-problem-and-future-needs/>
- Santos-López, A., Marshall, C. W., Haas, A. L., Turner, C., Rasero, J., & Cooper, V. S. (2021). The roles of history, chance, and natural selection in the evolution of antibiotic resistance. *eLife*, 10, e70676. <https://doi.org/10.7554/eLife.70676>
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outterson, K., Patel, J., Cavaleri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., Theuretzbacher, U., ... WHO Pathogens Priority List Working Group (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet. Infectious diseases*, 18(3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
- The appropriateness of prescribing antibiotics in primary healthcare in Europe with respect to antibiotic resistance. Final Report Summary - APRES (The appropriateness of prescribing antibiotics in primary healthcare in Europe with respect to antibiotic resistance.). Update 2015. CORDIS EU results. European Commission. Disponible en: <https://cordis.europa.eu/project/id/223083/reporting>.
- Ten threats to global health in 2019. WHO. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
- Witzany, C., Bonhoeffer, S., Rolff, J. (2020) Is antimicrobial resistance evolution accelerating? *PLoS Pathog* 16(10): e1008905. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008905>
- World Health Organization. 2020 antibacterial agents in clinical and preclinical development an overview and analysis. 15 April 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240021303>
- World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA INFECCIÓN EN EL ÁMBITO SANITARIO, SOCIOSANITARIO Y EN LA COMUNIDAD PARA HACER FRENTE A LA RAM

Evitar las infecciones reduce el uso de antibióticos y la probabilidad de desarrollar resistencia a los antimicrobianos (RAM) durante el tratamiento.

La amenaza de la RAM y la transmisión de microorganismos multirresistentes (MMR) se incrementa en el entorno de la asistencia sanitaria y en los centros sociosanitarios donde hay mayor contacto con las personas más vulnerables: niños pequeños, ancianos y personas con enfermedades crónicas y el personal que trabaja con ellos (AEMPS, 2017). Dado que el 50 % de las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IRAS) son evitables, intensificar las medidas de prevención de la infección y diseminación de MMR como las que se describen a continuación puede reducir el impacto de la RAM:

1. Higiene de manos del personal sanitario

En las manos podemos encontrar dos tipos de flora: la transitoria, que puede eliminarse fácilmente con higiene de manos (HM), y la residente, que requiere de productos antisépticos para su eliminación. La higiene de manos se considera la medida de prevención de las infecciones asociadas a la atención sanitaria más eficaz y eficiente de todas las que se conocen hasta el momento (CDC, 2002; Pittet, D. et al., 2000; Trick, W. et al., 2007; Sax, H. et al., 2007; Widmer, A. F. et al., 2007; Martín-Madrado, C. et al., 2011).

En el ámbito sanitario la higiene de manos es importante para:

- eliminar la suciedad visible y microorganismos,
- reducir la posibilidad de colonización e infección por gérmenes nosocomiales.

Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó, en 2004, la creación de una "Alianza para la seguridad del paciente" (OMS, 2009), considerando la higiene de manos como la piedra angular para evitar la diseminación de agentes patógenos en el medio sanitario, reforzándola a través de la realización de intervenciones multidisciplinarias, como la educación, la motivación del personal sanitario, la incorporación de derivados alcohólicos y el compromiso de los gestores sanitarios (Martín-Madrado, C., 2011).

La higiene de manos puede realizarse mediante lavado con agua y jabón o mediante fricción antiséptica con soluciones hidroalcohólicas (Figuras 1 y 2).

Figura 1. Procedimiento de lavado de manos.

¿Cómo lavarse las manos?

¡Lávese las manos solo cuando estén visiblemente sucias! Si no, utilice la solución alcohólica

0 Duración de todo el procedimiento: 40-60 segundos



0 Mójese las manos con agua;



1 Deposite en la palma de la mano una cantidad de jabón suficiente para cubrir todas las superficies de las manos;



2 Frótese las palmas de las manos entre sí;



3 Frótese la palma de la mano derecha contra el dorso de la mano izquierda entrelazando los dedos y viceversa;



4 Frótese las palmas de las manos entre sí, con los dedos entrelazados;



5 Frótese el dorso de los dedos de una mano con la palma de la mano opuesta, agarrándose los dedos;



6 Frótese con un movimiento de rotación el pulgar izquierdo, atrapándolo con la palma de la mano derecha y viceversa;



7 Frótese la punta de los dedos de la mano derecha contra la palma de la mano izquierda, haciendo un movimiento de rotación y viceversa;



8 Enjuáguese las manos con agua;



9 Séquese con una toalla desechable;



10 Sirvase de la toalla para cerrar el grifo;



11 Sus manos son seguras.



Organización
Mundial de la Salud

Seguridad del Paciente

UNA ALIANZA MUNDIAL PARA UNA ATENCIÓN MÁS SEGURA

SAVE LIVES

Clean Your Hands

Figura 2. Procedimiento de desinfección de manos.

¿Cómo desinfectarse las manos?

¡Desinfectese las manos por higiene! Lávese las manos solo cuando estén visiblemente sucias

Duración de todo el procedimiento: 20-30 segundos

1a



Deposite en la palma de la mano una dosis de producto suficiente para cubrir todas las superficies;

1b



2



Frótese las palmas de las manos entre sí;

3



Frótese la palma de la mano derecha contra el dorso de la mano izquierda entrelazando los dedos y viceversa;

4



Frótese las palmas de las manos entre sí, con los dedos entrelazados;

5



Frótese el dorso de los dedos de una mano con la palma de la mano opuesta, agarrándose los dedos;

6



Frótese con un movimiento de rotación el pulgar izquierdo, atrapándolo con la palma de la mano derecha y viceversa;

7



Frótese la punta de los dedos de la mano derecha contra la palma de la mano izquierda, haciendo un movimiento de rotación y viceversa;

8



Una vez secas, sus manos son seguras.


Organización Mundial de la Salud

Seguridad del Paciente
 THE GLOBAL ALLIANCE FOR PATIENT SAFETY

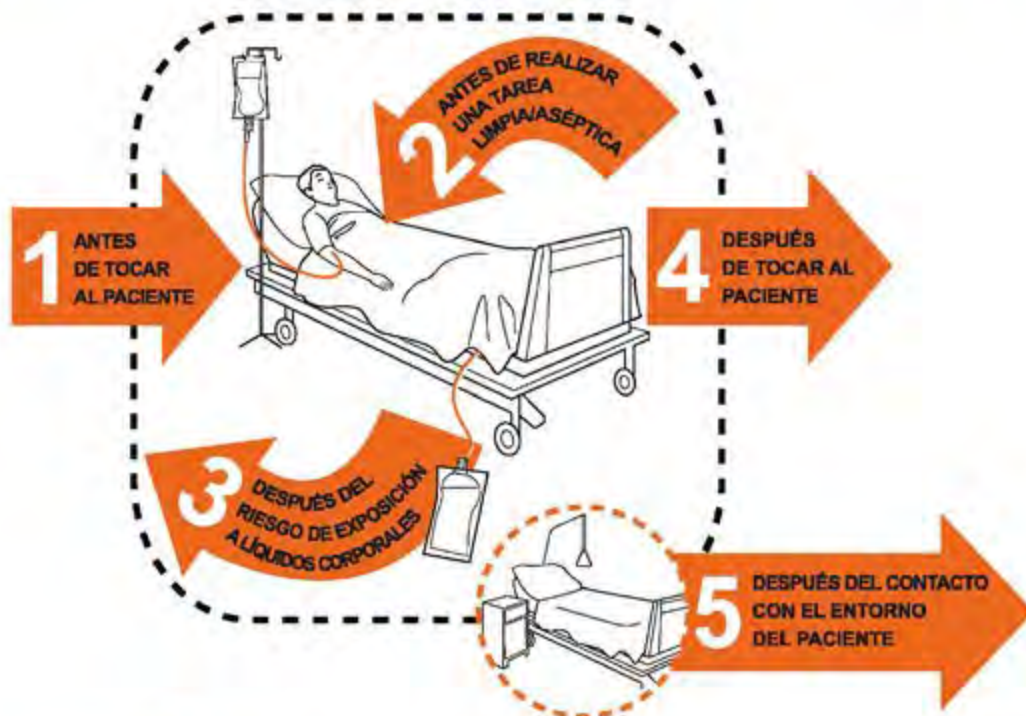
SAVE LIVES
 Clean Your Hands

La herramienta de los “5 momentos para la HM” de la OMS (Figura 3) (OMS, 2009) está diseñada para ser fácil de aprender, es aplicable en una amplia gama de entornos,

habiéndose probado su utilidad en ámbitos hospitalarios como en centros socio-sanitarios y atención primaria.

Figura 3. Los 5 momentos para la higiene de manos.

Sus 5 Momentos para la Higiene de las Manos



1	ANTES DE TOCAR AL PACIENTE	¿CUÁNDO? Lávase las manos antes de tocar al paciente cuando se acerque a él. ¿POR QUÉ? Para proteger al paciente de los gérmenes dañinos que tiene usted en las manos.
2	ANTES DE REALIZAR UNA TAREA LIMPIA/ASEPTICA	¿CUÁNDO? Lávase las manos inmediatamente antes de realizar una tarea limpia/aseptica. ¿POR QUÉ? Para proteger al paciente de los gérmenes dañinos que podrían entrar en su cuerpo, incluidos los gérmenes del propio paciente.
3	DESPUÉS DEL RIESGO DE EXPOSICIÓN A LÍQUIDOS CORPORALES	¿CUÁNDO? Lávase las manos inmediatamente después de un riesgo de exposición a líquidos corporales (y tras quitarse los guantes). ¿POR QUÉ? Para protegerse y proteger el entorno de atención de salud de los gérmenes dañinos del paciente.
4	DESPUÉS DE TOCAR AL PACIENTE	¿CUÁNDO? Lávase las manos después de tocar a un paciente y la zona que lo rodea, cuando deje la cabecera del paciente. ¿POR QUÉ? Para protegerse y proteger el entorno de atención de salud de los gérmenes dañinos del paciente.
5	DESPUÉS DEL CONTACTO CON EL ENTORNO DEL PACIENTE	¿CUÁNDO? Lávase las manos después de tocar cualquier objeto o mueble del entorno inmediato del paciente, cuando lo deje (incluso aunque no haya tocado al paciente). ¿POR QUÉ? Para protegerse y proteger el entorno de atención de salud de los gérmenes dañinos del paciente.



Organización Mundial de la Salud

Seguridad del Paciente
UNA ALIANZA MUNDIAL PARA UNA ATENCIÓN MÁS SEGURA

SAVE LIVES
Clean Your Hands

La Organización Mundial de la Salud y sus asociados se comprometen a proporcionar información precisa y actualizada en este documento. Sin embargo, el contenido publicado en este documento no garantiza ni asegura la ausencia de errores. La OMS y sus asociados no se responsabilizan de la información y del uso del material. La Organización Mundial de la Salud no puede ser considerada responsable de los daños que resulten de cualquier uso. La OMS agradece a los miembros, colaboradores y socios, en particular a los miembros del Proyecto de Control de Infecciones, su participación activa en la creación de este documento.

El objetivo es proporcionar puntos de referencia para el personal sanitario con respecto a cuándo debe realizarse la HM para interrumpir la transmisión de microorganismos durante la asistencia sanitaria (OMS, 2009; Price, L. et al., 2016).

La HM no solo es importante en los hospitales, sino que también es un elemento clave en el ámbito comunitario para la prevención de enfermedades infecciosas y para evitar la diseminación de MMR en todos los contextos sanitarios (Martín-Madrado, C., 2011).

A pesar de la facilidad de su aplicación, la mayoría de los estudios muestran que el cumplimiento de la HM es bajo, generalmente menos del 50 % de todas las oportunidades, tanto en el ámbito hospitalario como en atención primaria. El cumplimiento fluctúa dependiendo de factores como la categoría profesional (facultativo/a, enfermero/a) o la ubicación de la atención sanitaria (hospital/ atención primaria) (Hilt, N. et al., 2020).

La higiene de manos es eficaz, sencilla y económica, siendo fundamental que los profesionales sanitarios la lleven a cabo, ya que puede salvar vidas en lugares donde se atiende a personas vulnerables, evitando posibles la transmisión de microorganismos y brotes.

Es imprescindible lograr un mejor cumplimiento de la HM por los profesionales sanitarios para minimizar la diseminación de la RAM y mejorar el control de las infecciones asociadas a la atención sanitaria en todos los ámbitos sanitarios.

2. Aplicación de medidas de control para evitar/prevenir la transmisión de microorganismos en el ámbito hospitalario y centros sociosanitarios

Las medidas para prevenir la transferencia de microorganismos multirresistentes pasan por una estrategia de control individualizada que dependerá del tipo de paciente o residente, de las posibilidades del propio centro y de la educación del personal. Estas medidas comprenden (AEMPS, 2017.):

- Las **precauciones estándar**: se deben aplicar siempre en todos los pacientes independientemente de su diagnóstico o estado portador. Incluyen entre otras, la higiene de manos, el uso de elementos de protección barrera (guantes, bata, mascarilla, protección ocular o facial), según la exposición al riesgo que se vaya a tener.
- En determinadas circunstancias, **precauciones basadas en el mecanismo de transmisión**: se realizan en pacientes con sospecha o identificación de patógenos con alta transmisibilidad o de importancia epidemiológica. Complementan a las precauciones estándar, y pueden ser precauciones de transmisión aérea, por gotas o de contacto, siendo recomendable adoptar medidas como habitación individual, equipos de protección individual adaptados al tipo de precaución, gestión de residuos, restricción de visitas, etc.

En relación a las **medidas de control para la prevención de la transmisión de microorganismos multirresistentes en los**





centros sociosanitarios, es necesario tener en cuenta que (Consejería de Salud. Junta de Andalucía, 2017):

- Aunque la prevalencia de colonización por MMR en centros sociosanitarios es elevada, el riesgo de infección por estos MMR es significativamente inferior que en el residente hospitalizado, pues son menos frecuentes los factores que predisponen a la infección (uso de antibioterapia de amplio espectro, gravedad clínica, procedimientos agresivos);
- No existe evidencia que soporte que las medidas de aislamiento en estos centros prevengan la transferencia de MMR y no se recomiendan de forma generalizada. Solo en los casos de mayor riesgo de diseminación será necesario añadir, siempre individualizando, las precauciones ampliadas para la transmisión por contacto;
- La función social de los centros sociosanitarios es fundamental y debe ser preservada. Es importante recordar que el centro es el domicilio de las personas que allí habitan;
- Es esencial la educación del residente, familiares y visitas acerca de la higiene.

Por lo tanto, las precauciones estándar deben aplicarse a todos los pacientes hospitalizados y residentes en centros sociosanitarios, independientemente de conocerse su estado de colonización o no por microorganismos multirresistentes. En casos concretos, será necesario ampliar a las precauciones basadas en el mecanismo de transmisión.

3. Detección y monitorización de portadores de microorganismos multirresistentes

La identificación y notificación precoz de portadores de MMR permite adoptar medidas de precaución para evitar su transmisión a otros pacientes.

El estudio para la identificación de portadores de MMR es muy útil durante el ingreso hospitalario o en las transiciones asistenciales para tomar las medidas necesarias en pacientes que ingresan en hospitales o se dan de alta a centros sociosanitarios.

En España, la declaración de los casos de pacientes con MMR al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica es obligatoria (Centro Nacional de Epidemiología, 2013). Ello permite realizar actuaciones para evitar la transmisión de los MMR tanto a nivel hospitalario como comunitario.

La detección de pacientes o portadores de MMR, la declaración temprana de los casos y la instauración precoz de medidas para prevenir la transmisión permite evitar nuevas infecciones por MMR.

4. Asegurar que los pacientes reciben las vacunas recomendadas

El papel de la vacunación debe ser contemplada como medida de control de la RAM (Vekemans, J. et al., 2021). Los programas de vacunación son efectivos en la reducción del uso de antimicrobianos y la prevención de la diseminación de la RAM. El uso de vacunas bacterianas previene las infecciones, reduce la necesidad de prescripciones de antibióticos y minimiza la presión selectiva que favorece la



selección de cepas resistentes.

Respecto a los patógenos de mayor impacto por la RAM solo existe vacuna para *S. pneumoniae*. La inclusión de la vacunación contra neumococo en los calendarios infantiles ha tenido una repercusión muy importante en la disminución de las resistencias de *S. pneumoniae* y también, indirectamente, frente a otros microorganismos como *H. influenzae* (Jansen, K., Knirsch, C. & Anderson, A., 2018). La vacunación contra el neumococo está actualmente incluida en la vacunación sistemática en mayores de 65 años y se recomienda en personas de riesgo (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2018).

La introducción de la vacunación contra *H. influenzae* tipo b ha mostrado reducir la necesidad de antibióticos y ayudado a detener la evolución de las resistencias. Otras vacunas bacterianas disponibles actualmente son las vacunas contra serotipos C, A y ACWY de meningococo y *Salmonella* entérica subspecie entérica serovar *Typhi* (Jansen, K., Knirsch, C. & Anderson, A., 2018).

La vacunación contra infecciones víricas también tiene un impacto indirecto en la lucha contra la RAM. Por ejemplo, la vacunación contra la gripe puede reducir el uso de antibióticos por la disminución de las infecciones bacterianas

secundarias y por disminución de la incidencia de patología respiratoria (Jansen, K., Knirsch, C. & Anderson, A., 2018). Existen estudios que confirman su importancia en la prevención de la RAM (Jansen, K., Knirsch, C. & Anderson, A., 2018). La vacunación de la población crea una inmunidad de rebaño que interrumpe la transmisión del microorganismo en el medio, creando una protección incluso en aquéllos no vacunados, siempre y cuando se alcance una cobertura adecuada.

Además de la vacunación sistemática, se contempla la vacunación de poblaciones de riesgo como pueden ser aquellas personas con inmunodeficiencias primarias y secundarias, enfermedades crónicas o personas institucionalizadas, en los que es necesario realizar un calendario vacunal individualizado por su mayor susceptibilidad a ciertos patógenos. Por otro lado, existen situaciones de riesgo como el ámbito laboral, conductas de riesgo o embarazo, en las que hay que valorar la vacunación de ciertos patógenos según sus necesidades (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2018).

En la actualidad, están en investigación vacunas contra patógenos para los cuales la RAM está siendo un problema como *S. aureus*, *Streptococcus* grupo B, gonococo o *E. coli*, que se espera repercutirán en la reducción de la resistencia antibiótica a los mismos (Jansen, K., Knirsch, C. & Anderson, A., 2018).

En conclusión, los profesionales sanitarios deben contribuir a mantener coberturas vacunales altas y a la identificación de personas de riesgo que se pueden beneficiar de vacunaciones específicas.



5. Formación e información a la población para protegerse frente a las infecciones y concienciación sobre el uso correcto de los antimicrobianos

Los profesionales sanitarios tenemos un ámbito de actuación importante sobre la población, a la que debemos llegar a través de los programas de Salud Pública o durante la actividad asistencial: la formación/información de la población para la adquisición de hábitos saludables para evitar las infecciones: vacunación, lavado de manos, medidas básicas de higiene cuando el paciente se encuentra enfermo (utilización de pañuelos desechables, toser en el codo...), preparación segura de los alimentos, práctica de relaciones sexuales seguras, recomendaciones a personas que trabajan en contacto con animales y otras profesiones de riesgo, etc.

Por otro lado, la población debe ser concienciada para un uso seguro de los antimicrobianos realizando una correcta adherencia terapéutica, no automedicándose con los mismos y desechar los tratamientos sobrantes en los puntos indicados para ello en las oficinas de farmacia (puntos SIGRE).

Los profesionales sanitarios deben aprovechar cualquier contacto con los pacientes y la ciudadanía para promocionar hábitos higiénicos que ayuden a prevenir la adquisición y transmisión de enfermedades infecciosas y realizar un uso responsable de los antimicrobianos.



NURIA PASCUAL AGUIRRE

Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. H. San Juan de la Cruz (Úbeda, Jaén). Servicio Andaluz de Salud.

AINHOA MESTRAITUA VÁZQUEZ

Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Distrito Sanitario de Atención Primaria Huelva Costa Condado Campiña (Huelva). Servicio Andaluz de Salud.

PILAR LUPIANI CASTELLANOS

Pediatra de Atención Primaria. UGC Joaquín Pece, San Fernando. Distrito de Atención Primaria Bahía-La Janda (Cádiz). Servicio Andaluz de Salud.

WALTER ALFREDO GOYCOECHEA VALDIVIA

Especialista en Pediatría. Servicio de Infectología, Reumatología e Inmunología Pediátrica. HHUU Virgen del Rocío (Sevilla). Servicio Andaluz de Salud.

JESÚS RODRÍGUEZ BAÑO

Director de la UGC Enfermedades Infecciosas y Microbiología. HHUU Virgen Macarena (Sevilla). Servicio Andaluz de Salud. Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Instituto de Biomedicina de Sevilla. CIBERINFECT.

ROCÍO FERNÁNDEZ URRUSUNO

Farmacéutica de Atención Primaria. Coordinadora PROA Andalucía. Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica. Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía.

MIEMBROS DEL GRUPO AUTONÓMICO PROA. COORDINACIÓN PROA ANDALUCÍA.

Fuentes y más información:

- Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: Recommendations of the Health care Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *MMWR* 2002;51(No. RR- 16):[31-45]. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5116a1.htm>
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013.
- Consejería de Salud. Junta de Andalucía. (2017). Recomendaciones para la prevención de la transmisión de microorganismos multirresistentes durante la atención a residentes colonizados-infectados en centros residenciales. https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af9587928b47_GuiaResidenciasMar2017v6corregido.pdf
- Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf
- Hilt, N., Lokate, M., OldeLoohuis, A., Hulscher, M., Friedrich, A. W., & Voss, A. (2020). Hand hygiene compliance in Dutch general practice offices. *Archives of public health = Archives belges de sante publique*, 78, 79. <https://doi.org/10.1186/s13690-020-00464-5>
- Jansen, K., Knirsch, C. & Anderson, A. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. *Nat Med* 24, 10–19 (2018). <https://doi.org/10.1038/nm.4465>
- Martín-Madrazo, C., Salinero-Fort, M.Á., Cañada-Dorado, A., Carrillo-De Santa-Pau, E., Soto-Díaz, S., Abánades-Herranz, J.C. Evaluación del cumplimiento de higiene de las manos en un área de atención primaria de Madrid. *EIMC* 2011;29(1):32-5. [Spanish]. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.03.009>
- Organización Mundial de la Salud. Global Patient Safety Challenge: 2005-2006. Clean Care is Safer Care. OMS. Disponible en: <http://www.who.int/patientsafety/challenge/clean.care/en/index.html>
- Organización Mundial de la Salud (2009). Manual técnico de referencia para la higiene de las manos: dirigido a los profesionales sanitarios, a los formadores y a los observadores de las prácticas de higiene de las manos (Issue WHO/IER/PSP/2009.02). OMS. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/102537>
- Pittet, D., Hugonnet, S., Harbarth, S., Mourouga, P., Sauvan, V., Touveneau, S., & Perneger, T. V. (2000). Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet* (London, England), 356(9238), 1307–1312. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02814-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02814-2)
- Price, L., Roome, K., Lisa, R., Reilly, J., McIntyre, J., Godwin, J., & Bunyan, D. (2016). Toward improving the World Health Organization fifth moment for hand hygiene in the prevention of cross-infection. *American journal of infection control*, 44(6), 631–635. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.12.017>
- Recomendaciones sobre precauciones estándar y precauciones basadas en la transmisión de microorganismos. AEMPS, Madrid, 2017. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/recomendaciones-sobre-precauciones-estandar-y-precauciones-basadas-en-la-transmision>
- Sax, H., Allegranzi, B., Uçkay, I., Larson, E., Boyce, J.M., & Pittet, D. (2007). 'My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *The Journal of hospital infection*, 67 1, 9-21.
- Trick, W., Vernon, M., Welbel, S., DeMarais, P., Hayden, M., & Weinstein, R. (2007). Multicenter Intervention Program to Increase Adherence to Hand Hygiene Recommendations and Glove Use and to Reduce the Incidence of Antimicrobial Resistance. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 28(1), 42-49. doi:10.1086/510809
- Vekemans, J., Hasso-Agopsowicz, M., Kang, G., Hausdorff, W. P., Fiore, A., Tayler, E., Klemm, E. J., Laxminarayan, R., Srikantiah, P., Friede, M., & Lipsitch, M. (2021). Leveraging Vaccines to Reduce Antibiotic Use and Prevent Antimicrobial Resistance: A World Health Organization Action Framework. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(4), e1011–e1017. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab062>
- Widmer, A. F., Conzelmann, M., Tomic, M., Frei, R., & Strandén, A. M. (2007). Introducing alcohol-based hand rub for hand hygiene: the critical need for training. *Infection control and hospital epidemiology*, 28(1), 50–54. <https://doi.org/10.1086/510788>

CONDICIONANTES DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS POR LOS PROFESIONALES SANITARIOS

La exposición de los microorganismos a los antimicrobianos es el principal factor para la selección de aquéllos que han desarrollado o adquirido mecanismos de resistencia. Aunque las resistencias pueden llegar a la población a través de múltiples reservorios (Chatterjee, A. et al., 2018), el consumo de antibióticos en medicina humana es uno de los principales determinantes de la selección de resistencias en las bacterias que causan enfermedades en las personas (Chatterjee, A. et al., 2005; Malhotra-Kumar, S., 2007).



El uso prudente de los antimicrobianos incluye este concepto y se define como la utilización de los tratamientos que presentan mayores beneficios para los pacientes con la mínima probabilidad de efectos adversos y el mínimo impacto en la selección y diseminación de resistencias a los antimicrobianos (RAM) (OMS, 2020).

En este artículo nos centraremos en conocer la utilización de los antimicrobianos en medicina humana y los condicionantes de su uso inadecuado.

Población expuesta a los antibióticos

Más del 90 % de los antibióticos que se consumen en medicina humana se prescriben en el ámbito comunitario (Plan Nacional Resistencia Antibióticos). En atención primaria, la tercera parte de las consultas están relacionadas con enfermedades infecciosas y dos terceras partes de estos pacientes reciben tratamiento antibiótico (Petersen, I. et al., 2007; Grijalva, C.G. et al., 2009). Aproximadamente un 50 % de estas prescripciones son innecesarias o inadecuadas, principalmente las realizadas para el tratamiento de infecciones respiratorias de vías altas, ya que en su mayoría se trata de procesos víricos o autolimitados (Rodríguez-Baño, J., & Retamar, P., 2022).

Según la European Centre for Disease Prevention and Control y la European Antimicrobial Resistance Surveillance Network la exposición de la población a los antibióticos y, consecuentemente, el nivel de resistencias bacterianas

en nuestro país, se encuentran entre los más altos de la Unión Europea. Aproximadamente, un 30 % de la población española consume antibióticos, al menos, una vez al año (Fernández Urrusuno, R. et al., 2014), existiendo grandes diferencias regionales (Plan Nacional Resistencia Antibióticos) no justificables por razones sociodemográficas. La prevalencia es mayor entre la población infantil, sobre todo en niños menores de 4 años y en adultos mayores de 65 años (Fernández Urrusuno, R. et al., 2014). Cabe resaltar la gran presión antibiótica a la que están sometidas las personas mayores que habitan en centros residenciales, que puede llegar a ser el doble de la población no institucionalizada (Song, S. et al., 2021).



En el ámbito hospitalario, se estima que, en un día cualquiera, en torno al 30 % de los pacientes ingresados recibe antibióticos, tratándose con frecuencia de antibióticos de muy amplio espectro (European Centre for Disease Prevention and Control). Los pacientes con infecciones por microorganismos multirresistentes (MMR) suelen requerir estrategias terapéuticas más intensivas y prolongadas con tratamientos de segunda línea, que suelen presentar más reacciones adversas o toxicidad (Bishop, E. et al., 2006). Las especialidades hospitalarias que más antibióticos prescriben son las quirúrgicas como Urología, Cirugía u Otorrinolaringología (una de cada 10 prescripciones se utiliza como profilaxis quirúrgica), Unidades de Cuidados Críticos Intensivos (UCI), Medicina Interna, Oncología, Hematología o Unidades de Trasplantes, así como el Servicio de Urgencias (Cusini, A. et al., 2018; Cercenado, E. et al., 2022).

Se considera que un alto porcentaje de los tratamientos son innecesarios o inadecuados. Aunque la mayor parte de profilaxis antibiótica se debe reducir a una única dosis previa a la intervención, el 50 % de éstas son más prolongadas, siendo un área de mejora importante (Ioannou, P. et al., 2022). En cuanto a la utilización de antibióticos para el tratamiento de infecciones, son claras áreas de mejora la selección del antimicrobiano con el espectro de acción adecuado o desescalada tras confirmación etiológica, la no utilización de tratamientos combinados cuando no son necesarios, la reducción de la duración de los tratamientos, el paso a la vía

oral, la dosificación según la función renal o las indicaciones de uso de los antimicrobianos de aprobación reciente (Cercenado, E. et al., 2022). El manejo de la antibioterapia puede ser muy complejo en la atención de personas particularmente vulnerables como los pacientes críticos o los inmunodeprimidos, pero incluso en ellos, el margen de mejora es importante (Cercenado, E. et al., 2022).

En los pacientes pediátricos las unidades de mayor consumo son similares a las reportadas en adultos: UCI Pediátricas y Neonatales, Servicios Quirúrgicos, Oncología, Hematología y Unidades de Trasplantes. En Europa se estima que aproximadamente un 40 % de los niños hospitalizados recibirán tratamiento antibiótico (European Centre for Disease Prevention and Control). Una importante carga al consumo se da además en los Servicios de Urgencias pediátricas y en el paciente ambulatorio en atención primaria, donde se estima que 1 de cada 5 visitas reciben tratamiento antibiótico (Hersh, A.L. et al., 2013).

El paciente pediátrico en general, es concebido como un grupo vulnerable, motivo por el cual suele existir una tendencia a iniciar tratamientos antimicrobianos, por ser menos invasivos, siendo en el 25-50 % de los casos inapropiados si se tiene en cuenta la indicación, el espectro de acción, dosis, intervalo y duración del tratamiento (Goycochea-Valdivia, WA. et al., 2017).

Los estudios realizados en ambos ámbitos asistenciales estiman que un 50 % de las prescripciones de antimicrobianos son innecesarias o inadecuadas. Es necesario identificar e incidir en los condicionantes del uso incorrecto y poner en marcha estrategias para evitarlos.

Condicionantes para la prescripción de antimicrobianos por los profesionales sanitarios

La decisión de llevar a cabo cualquier actuación médica se basa en factores de diversa índole, entre los cuales los de carácter clínico no siempre son los más importantes. El impacto de los factores no científicos es especialmente apreciable cuando la decisión afecta a una situación clínica en torno a la cual existe un alto grado de incertidumbre como es el caso del abordaje de las infecciones: desde la propia incertidumbre diagnóstico-etiológica hasta la selección del tipo de antimicrobiano, vía de administración y pauta. Los errores en la prescripción de antimicrobianos suelen manifestarse en forma de hiperprescripción y de utilización de moléculas con mayor espectro de acción del necesario (Yagüe, A., 2002).

La alta presión asistencial y la hiperfrecuentación en las consultas médicas en atención primaria en nuestro país son factores que se han relacionado con una elevada prescripción de antibióticos tanto en adultos como en pediatría (García Vera, C., Albañil Ballesteros, MR., 2018).



Los médicos con mayor número de usuarios presentan mayor probabilidad de prescribir antibióticos de forma inapropiada (Serna, MC. et al., 2011). Las características de la población atendida también influyen en la variabilidad de la prescripción de antibióticos: los facultativos que atienden a pacientes con mayor comorbilidad, hábito tabáquico y menor nivel socioeconómico presentan mayores tasas de prescripción (Hope, E. C. et al., 2018). A ello se suma el hecho de que en nuestra población persisten creencias erróneas sobre la utilidad de los antibióticos. El 48 % de los españoles desconoce que los antibióticos son ineficaces contra los virus (European Commission, 2018). Este estado de opinión, que genera expectativas del paciente a recibir antimicrobianos, supone una presión para el médico prescriptor.

En los pacientes adultos hospitalizados, el uso de antimicrobianos está frecuentemente mediatizado por la preocupación del prescriptor acerca del pronóstico del paciente en situaciones de alta incertidumbre diagnóstica y por la dificultad real del uso adecuado de estos fármacos. La mayoría de los facultativos hospitalarios no han recibido una formación y actualización en el uso de antimicrobianos, acorde con el altísimo nivel de exigencia que actualmente requiere el abordaje de los cuadros más complejos (Cercenado, E. et al., 2022).

En la atención hospitalaria pediátrica, los condicionantes para la prescripción de antimicrobianos se encuentran supeditados al entrenamiento del prescriptor y la vulnerabilidad del paciente, particularmente condicionada por la edad. Como se mencionó anteriormente, el paciente pediátrico es concebido como un grupo vulnerable, siendo el riesgo mayor en los neonatos, los menores de 3 meses seguido por los menores de 2 años. En estos pacientes, la probabilidad de infección bacteriana oculta ante cuadros febriles sin focalidad, tiene una relación inversamente proporcional a la edad y el incremento en la complejidad: prematuridad, uso de inmunosupresores, patologías crónicas complejas o uso de dispositivos, con el consiguiente sobreuso de antimicrobianos (Cercenado, E. et al., 2022). La falsa sensación de seguridad de los prescriptores ante un niño al que se le esté administrando antibióticos, deriva en tratamientos incorrectamente indicados o innecesariamente prolongados, pudiendo retrasar el diagnóstico de otras causas no infecciosas que justifiquen el cuadro clínico.

En definitiva, los profesionales que atienden enfermedades infecciosas están sujetos a situaciones que condicionan la calidad de la prescripción de antimicrobianos que dependen de factores no solo clínicos de los pacientes o personales (formación, competencias), sino también dependientes de las propias organizaciones (recursos, accesibilidad) y factores no clínicos de los pacientes (nivel socioeconómico, preferencias).

Se requiere la implantación de estrategias multifactoriales para hacer frente a todos los condicionantes de la prescripción inadecuada. No se puede abordar la mejora de la sensibilización y los conocimientos de los profesionales sobre la importancia de hacer un uso responsable de los antimicrobianos sin tener en cuenta este contexto.

AINHOA MESTRAITUA VÁZQUEZ

Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Distrito Sanitario de Atención Primaria Huelva Costa Condado Campiña (Huelva). Servicio Andaluz de Salud.

PILAR LUPIANI CASTELLANOS

Pediatra de Atención Primaria. UGC Joaquín Pece, San Fernando. Distrito de Atención Primaria Bahía-La Janda (Cádiz). Servicio Andaluz de Salud.

JESÚS RODRÍGUEZ BAÑO

Director de la UGC Enfermedades Infecciosas y Microbiología. HHUU Virgen Macarena (Sevilla). Servicio Andaluz de Salud. Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Instituto de Biomedicina de Sevilla. CIBERINFECT.

WALTER ALFREDO GOYCOECHEA VALDIVIA

Especialista en Pediatría. Servicio de Infectología, Reumatología e Inmunología Pediátrica. HHUU Virgen del Rocío (Sevilla). Servicio Andaluz de Salud.

ROCÍO FERNÁNDEZ URRUSUNO

Farmacéutica de Atención Primaria. Coordinadora PROA Andalucía. Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica. Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía.

NURIA PASCUAL AGUIRRE

Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. H. San Juan de la Cruz (Úbeda, Jaén). Servicio Andaluz de Salud.

MIEMBROS DEL GRUPO AUTONÓMICO PROA. COORDINACIÓN PROA ANDALUCÍA.

Fuentes y más información:

Antimicrobial consumption database (ESAC-Net). European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>

Bishop, E., Melvani, S., Howden, B. P., Charles, P. G., & Grayson, M. L. (2006). Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(4), 1599–1602. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.4.1599-1602.2006>

Cercenado, E., Rodríguez-Baño, J., Alfonso, J.L., Calbo, E., Escosa, L., Fernández-Polo, A., et al. Antimicrobial stewardship in hospitals: expert recommendation guidance document for activities in specific populations, syndromes and other aspects (PROA-2) from SEIMC, SEFH, SEMPSPGS, SEMICYUC and SEIP. EIMC 2022, <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.05.005>.

Chatterjee, A., Modarai, M., Naylor, N. R., Boyd, S. E., Atun, R., Barlow, J., Holmes, A. H., Johnson, A., & Robotham, J. V. (2018). Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *The Lancet. Infectious diseases*, 18(12), e368–e378. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30296-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30296-2)

Chatterjee, A., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M., & ESAC Project Group (2005). Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet (London, England)*, 365(9459), 579–587. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17907-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17907-0)

Cusini, A., Herren, D., Bütikofer, L., Plüss-Suard, C., Kronenberg, A., & Marschall, J. (2018). Intra-hospital differences in antibiotic use correlate with antimicrobial resistance rate in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a retrospective observational study. *Antimicrobial resistance and infection control*, 7, 89. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0387-0>



- European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in Europe 2013. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>.
- Eurobarometer 2018. European Commission. <http://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/index.cfm/survey/getsurveydetail/instruments/special/surveyky/2190>.
- Fernández Urrusuno, R., Flores Dorado, M., Vilches Arenas, A., Serrano Martino, C., Corral Baena, S., & Montero Balosa, M. C. (2014). Improving the appropriateness of antimicrobial use in primary care after implementation of a local antimicrobial guide in both levels of care. *European journal of clinical pharmacology*, 70(8), 1011–1020. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1704-z>
- García Vera, C., Alpañil Ballesteros, MR. Prescripción de antibióticos en pediatría de atención primaria: una responsabilidad compartida *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;89(4):195-196. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.06.014.
- Goycochea-Valdivia, WA., Moreno-Ramos, F., Paño-Pardo, JR. et al. Identifying priorities to improve paediatric in-hospital antimicrobial use by cross-sectional evaluation of prevalence and appropriateness of prescription. *EIMC 2017*;35(9):556-562. doi:10.1016/j.eimc.2017.01.01).
- Grijalva, C. G., Nuorti, J. P., & Griffin, M. R. (2009). Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*, 302(7), 758–766. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1163>
- Hersh, A. L., Jackson, M. A., Hicks, L. A., & American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases (2013). Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics*, 132(6), 1146–1154. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3260>
- Hope, E. C., Crump, R. E., Hollingsworth, T. D., Smieszek, T., Robotham, J. V., & Pouwels, K. B. (2018). Identifying English Practices that Are High Antibiotic Prescribers Accounting for Comorbidities and Other Legitimate Medical Reasons for Variation. *EClinicalMedicine*, 6, 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.12.003>
- Ioannou, P., Karakonstantis, S., Schouten, J., Kostyanov, T., Charani, E., Vlahovic-Palcevski, V., Kofteridis, D. P., & supported by the ESCMID Study Group for Antimicrobial Stewardship (ESGAP) (2022). Indications for medical antibiotic prophylaxis and potential targets for antimicrobial stewardship intervention: a narrative review. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 28(3), 362–370. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.001>
- Líneas de acción / Vigilancia / Mapas de consumo de antibióticos. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de-consumo>
- Malhotra-Kumar, S., Lammens, C., Coenen, S., Van Herck, K., & Goossens, H. (2007). Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet (London, England)*, 369(9560), 482–490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60235-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60235-9)
- Organización Mundial de la Salud. (2020, 31 julio). Resistencia a los antibióticos. Recuperado 18 de agosto de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
- Petersen, I., Hayward, A. C., & SACAR Surveillance Subgroup (2007). Antibacterial prescribing in primary care. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 60 Suppl 1, i43–i47. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm156>
- Rodríguez-Baño, J., & Retamar, P. (2022). Unneeded antibiotics for acute respiratory infections in primary care: stop as early as possible. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 28(2), 147–148. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.009>
- Serna, MC., Real, J., Ribes, E., Marsal, JR., Godoy, P., Galván, L. Determinantes de la prescripción de antibióticos en atención primaria. *EIMC 2011*;29(3):193-200. doi: 10.1016/j.eimc.2010.09.012.
- Song, S., Wilson, B. M., Bej, T., Gravenstein, S., Carter, R. R., Marek, J., & Jump, R. (2021). Antibiotic Use Among Residents Receiving Skilled Nursing Care in 29 U.S. Nursing Homes. *Journal of the American Geriatrics Society*, 69(2), 399–406. <https://doi.org/10.1111/jgs.16856>
- Yagüe, A. Variabilidad en la prescripción de antibióticos *EIMC 2002*;20(2):78-84. doi: 10.1016/s0213-005x(02)72746-8. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X02727468>

MEDIDAS PARA PROMOVER EL USO RESPONSABLE DE LOS ANTIMICROBIANOS POR LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Las acciones dirigidas a mejorar el uso de los antimicrobianos tienen un gran impacto para minimizar el desarrollo y expansión de las resistencias a los mismos, ya que conducen, en general, a reducir la presión antibiótica (Ruiz, J. et al., 2018). Las estrategias dirigidas a minimizar el uso inapropiado de los antimicrobianos se han convertido en una prioridad cada vez mayor para los servicios de salud, la administración sanitaria y los gobiernos.

En este artículo nos centraremos en conocer algunas de las actuaciones de los profesionales sanitarios que permiten minimizar el impacto en la selección de resistencias debida a la utilización de antimicrobianos en medicina humana.

Medidas para promover el uso responsable de los antimicrobianos

La evidencia sugiere que las intervenciones múltiples o multifacéticas son las más eficaces (Buehrle, D.J. et al., 2020; Fürst, J. et al., 2015; Mölstad, S. et al., 2017). Cuando varias de las estrategias se superponen, presentan un efecto aditivo, sobre todo cuando se mantienen en el tiempo.

Los programas de optimización de antimicrobianos (PROA), entendidos como intervenciones planificadas, múltiples, simultáneas, sinérgicas y mantenidas en el tiempo, son las que presentan más beneficios en la reducción sostenida de la exposición innecesaria a los antimicrobianos y en la disminución de su adecuación a los procesos tratados y a las características de los pacientes (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS, 2017). Ello



conduce al objetivo principal de los PROA que es mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones con un impacto positivo también en la selección de cepas resistentes (Barlam, T. F. et al., 2016).

A priori, se desconoce qué intervenciones combinadas se requieren para garantizar el éxito de los PROA ni existe un único modelo de PROA que haya demostrado beneficios en todos los ámbitos. Las intervenciones que más beneficios han mostrado son: la integración de guías de terapéutica antimicrobiana como herramientas de apoyo a la prescripción, la formación activa, la inclusión de indicadores



sobre consumo de antimicrobianos entre los objetivos ligados a incentivos económicos, la existencia de canales de retroinformación a los profesionales sobre los datos de prescripción, resistencias bacterianas, resultados clínicos y los resultados del propio programa, la promoción de la prescripción documentada (asociada a un diagnóstico), la prescripción diferida, la revisión sistemática de las prescripciones de pacientes ingresados, la utilización de test diagnóstico rápido o la realización de asesorías clínicas (AEMPS, 2017; de la Poza Abad, M. et al., 2016; Ament, S.M. et al., 2015; Biezen, R. et al., 2019; Rawson, T.M. et al., 2017; Fernández Urrusuno, R. et al., 2013; Fernández-Urrusuno, R. et al., 2020; Peñalva, G. et al., 2020; Rodríguez-Baño, J. et al., 2012; Cercenado, E. et al., 2022; Charani, E. et al., 2021; CDC, 2016; British Society for Antimicrobial Chemotherapy, 2018).

La planificación de las actividades para abordar las necesidades de mejora identificadas localmente deberá tener en cuenta el ámbito y características de la organización, los recursos humanos y materiales, los datos

de partida, los objetivos esperados, la carga de trabajo y la factibilidad de mantener las actividades a largo plazo. Este es un aspecto esencial ya que la interrupción de las intervenciones se asocia a una reversión de los efectos (Ament, S.M. et al., 2015; Linder, J.A. et al., 2017). Por ello, es esencial el apoyo institucional, que debe garantizar estos aspectos (Charani, E. et al., 2021).

A continuación, se citan algunas intervenciones que los profesionales pueden adoptar para mejorar el uso de los antimicrobianos.

1. Seguir las recomendaciones de las guías de terapéutica antimicrobiana de referencia.

Los profesionales sanitarios necesitan guías antimicrobianas fiables e independientes para mejorar la calidad de la prescripción y superar barreras para tomar las mejores decisiones clínicas. Las guías antimicrobianas de alta

calidad ayudan a disminuir la incertidumbre, mejorar el conocimiento sobre el abordaje de las enfermedades infecciosas y orientar sobre los tratamientos más adecuados. Por otro lado, constituirán el patrón de referencia para determinar la calidad de los tratamientos, la mejor herramienta para realizar formación y la herramienta a utilizar para la toma de decisiones compartidas con los pacientes (Fernández-Urrusuno, R., ed. 2018).

Así, la implementación de guías de tratamiento antimicrobiano en el ámbito sanitario ha mostrado reducir y optimizar la utilización de antimicrobianos, favoreciendo la utilización de antibióticos de menor espectro, acortando el paso de tratamiento endovenoso a oral, disminuyendo la duración de los tratamientos y conduciendo a una mejor adecuación de las prescripciones a la epidemiología y patrones locales de resistencias (Barlam, T.F. et al., 2016; Bal, A. M., & Gould, I.M., 2011). Como consecuencia se consigue una reducción de la mortalidad, de la duración de estancias hospitalarias y del número de readmisiones por recurrencias y por efectos adversos de los antimicrobianos (Barlam, T.F. et al., 2016).



Los beneficios de las guías dependen de su calidad. El rigor en su elaboración, la independencia editorial, la confiabilidad, la aplicabilidad, la accesibilidad, la integración como herramientas electrónicas de ayuda a la prescripción y actualización continua, son requisitos indispensables para cumplir su función como recurso en PROA (Barlam, T.F. et al., 2016; Rawson, T. M. et al., 2017). La implantación en Andalucía de la que es actualmente la Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Sistema Nacional de Salud (AEMPS, 2022), se acompañó de mejoras sustanciales en los perfiles de prescripción y de una mejor adecuación en atención primaria (Fernández-Urrusuno, R. et al., 2020; Fernández Urrusuno,

R. et al., 2014). El PROA debe trabajar para lograr una buena implementación de las guías (Barlam, T.F. et al., 2016; Bal, A. M., & Gould, I.M., 2011; Davey, P. et al., 2017).

En conclusión, la adherencia a las guías de terapéutica antimicrobiana realizadas con rigor metodológico y basadas en los patrones locales de resistencias, permitan optimizar el uso de los antimicrobianos con un impacto positivo en los resultados clínicos en los pacientes y en la selección de cepas resistentes.

Los PROA deben dirigir las actividades a mejorar la adherencia a las guías.

2. Prescripción dirigida por diagnóstico.

Los profesionales sanitarios deben recibir formación sobre el proceso de toma de decisiones para el correcto diagnóstico. La realización de un correcto diagnóstico clínico o microbiológico y la interpretación de los resultados ayudarán a evitar tratamientos innecesarios de procesos víricos o

colonizaciones, aplicación de medidas de optimización de tratamientos o a la suspensión de los mismos cuando no sean necesarios. Así mismo, la mejora de la capacidad diagnóstica debería dirigirse a minimizar los tiempos de respuesta, para poder realizar un abordaje "guiado" lo más precozmente posible. En definitiva, toda mejora de las ayudas diagnósticas va a conducir a mejores resultados en el abordaje de las enfermedades infecciosas (Jenkins, T.C. et al., 2018).

Es necesario mejorar la capacidad diagnóstica de las enfermedades infecciosas ya que de ello depende en gran medida la realización de un correcto abordaje terapéutico.

3. Adherirse a las actividades de los PROA.

Como se mencionó anteriormente, los PROA son las estrategias más eficaces para garantizar el mejor uso de los antimicrobianos. El desarrollo de parte de las actividades del PROA depende de la organización y otras de los propios profesionales (Charani, E. et al., 2021). Los profesionales se

pueden adherir al PROA de diferentes maneras:

- formando parte de los equipos PROA: liderando e impulsando el desarrollo e implementación local de las actividades, monitorizando, analizando y evaluando los resultados del programa e identificando áreas de mejora. Los equipos PROA pueden tener una composición variable, debiendo contar siempre con un miembro del equipo directivo para garantizar el apoyo institucional (AEMS, 2017):
 - en atención primaria están formados fundamentalmente por médicos de familia, pediatras, farmacéuticos, epidemiólogos, dentistas y enfermeros. Es deseable que se incorporen también microbiólogos de referencia del PROA de atención primaria.
 - en hospitales, los equipos core están formados por un médico experto en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, un microbiólogo y un farmacéutico. El equipo ampliado puede incorporar profesionales de otras disciplinas, con alta implicación en el uso de antimicrobianos: preventivistas, intensivistas, clínicos con actividad en área quirúrgica, neumólogos, pediatras, enfermeros, etc.
- realizando las actividades contempladas para cada perfil profesional, principalmente actividades educativas, asesorías clínicas, siguiendo las recomendaciones sobre el abordaje de las infecciones, etc. Se recomienda desarrollar las competencias profesionales de cada perfil profesional para que las actividades del PROA puedan ser llevadas a cabo por todos los profesionales de la organización.



Las administraciones sanitarias deben garantizar la implantación de actividades PROA, teniendo en cuenta que la participación e implicación de los profesionales en los mismos dependerá de su adaptación a la realidad local y la disponibilidad de recursos suficientes para llevar a cabo las actividades del programa.

Prioridades de mejora en el uso de los antimicrobianos

El PRAN ha identificado y definido las prioridades, objetivos y estrategias de mejora del uso de los antimicrobianos en todos los ámbitos asistenciales y que constituyen las áreas de mayor ineficiencia en el uso de antimicrobianos (AEMS, 2017). Se trata de oportunidades de mejora basadas en:

- el **tipo de antibiótico**, debido a la sobreutilización de antibióticos de amplio espectro o no adecuados al agente etiológico:
 - en hospitales: carbapenemas, antipseudomónicos, anti-S. aureus resistente a meticilina (SARM), quinolonas, antifúngicos, etc.
 - en atención primaria: amoxicilina-clavulánico, quinolonas, macrólidos, cefalosporinas de tercera generación.
- el **tratamiento pautado**, para evitar dosificaciones o duración de tratamiento erróneas, mejorar la adecuación al diagnóstico, realización de desescalada (cuando se ha realizado el ajuste microbiológico), paso a vía oral cuando las condiciones del paciente lo permitan.
- los **servicios de mayor uso de antimicrobianos o mayor inadecuación**:
 - en hospitales: servicios de urgencias, unidades de cuidados críticos, unidades de atención de pacientes inmunodeprimidos y servicios quirúrgicos.
 - en atención primaria: centros sociosanitarios, puntos de urgencias, pediatría y odontología.
- los **síndromes infecciosos más frecuentes o con mayor sobreutilización e inadecuación de tratamientos**: infecciones respiratorias, urinarias, intraabdominales o de piel y partes blandas, profilaxis quirúrgica o profilaxis de procesos recurrentes.

La planificación de actividades y recursos PROA a nivel local debe tener en cuenta el análisis y priorización de las áreas de mejora más relevantes para maximizar el rendimiento de los programas.

JESÚS RODRÍGUEZ BAÑO

Director de la UGC Enfermedades Infecciosas y Microbiología. HHUU Virgen Macarena (Sevilla). Servicio Andaluz de Salud. Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Instituto de Biomedicina de Sevilla. CIBERINFECT.

ROCÍO FERNÁNDEZ URRUSUNO

Farmacéutica de Atención Primaria. Coordinadora PROA Andalucía. Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica. Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía.

WALTER ALFREDO GOYCOECHEA VALDIVIA

Especialista en Pediatría. Servicio de Infectología, Reumatología e Inmunología Pediátrica. HHUU Virgen del Rocío (Sevilla). Servicio Andaluz de Salud.

AINHOA MESTRAITUA VÁZQUEZ

Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Distrito Sanitario de Atención Primaria Huelva Costa Condado Campiña (Huelva). Servicio Andaluz de Salud.

PILAR LUPIANI CASTELLANOS

Pediatra de Atención Primaria. UGC Joaquín Pece, San Fernando. Distrito de Atención Primaria Bahía-La Janda (Cádiz). Servicio Andaluz de Salud.

NURIA PASCUAL AGUIRRE

Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. H. San Juan de la Cruz (Úbeda, Jaén). Servicio Andaluz de Salud.

MIEMBROS DEL GRUPO AUTONÓMICO PROA. COORDINACIÓN PROA ANDALUCÍA.**Fuentes y más información:**

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Programas de optimización de uso de antibióticos (PROA), Madrid 2017. https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/programas_de_optimizacion_de_uso_de_antibioticos_proa.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Guía de terapéutica Antimicrobiana del Sistema Nacional de Salud. Madrid 2022. <https://resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/control/guia-terapeutica-antimicrobiana-del-sns>
- Ament, S. M., de Groot, J. J., Maessen, J. M., Dirksen, C. D., van der Weijden, T., & Kleijnen, J. (2015). Sustainability of professionals' adherence to clinical practice guidelines in medical care: a systematic review. *BMJ open*, 5(12), e008073. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008073>
- Antimicrobial stewardship: from principles to practice. British Society for Antimicrobial Chemotherapy 2018. <http://bsac.org.uk/antimicrobial-stewardship-from-principles-to-practice-e-book/>
- Bal, A. M., & Gould, I. M. (2011). Antibiotic stewardship: overcoming implementation barriers. *Current opinion in infectious diseases*, 24(4), 357–362. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283483262>
- Barlam, T. F., Cosgrove, S. E., Abbo, L. M., MacDougall, C., Schuetz, A. N., Septimus, E. J., Srinivasan, A., Dellit, T. H., Falck-Ytter, Y. T., Fishman, N. O., Hamilton, C. W., Jenkins, T. C., Lipsett, P. A., Malani, P. N., May, L. S., Moran, G. J., Neuhauser, M. M., Newland, J. G., Ohl, C. A., Samore, M. H., ... Trivedi, K. K. (2016). Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 62(10), e51–e77. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>
- Biezen, R., Roberts, C., Buising, K., Thursky, K., Boyle, D., Lau, P., Clark, M., & Manski-Nankervis, J. A. (2019). How do general practitioners access guidelines and utilise electronic medical records to make clinical decisions on antibiotic use? Results from an Australian qualitative study. *BMJ open*, 9(8), e028329. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028329>
- Buehrle, D. J., Shively, N. R., Wagener, M. M., Clancy, C. J., & Decker, B. K. (2020). Sustained Reductions in Overall and Unnecessary Antibiotic Prescribing at Primary Care Clinics in a Veterans Affairs Healthcare System Following a Multifaceted Stewardship Intervention. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(8), e316–e322. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1180>

- Cercenado, E., Rodríguez-Baño, J., Alfonso, J.L., Calbo, E., Escosa, L., Fernández-Polo, A., et al. Antimicrobial stewardship in hospitals: Expert recommendation guidance document for activities in specific populations, syndromes and other aspects (PROA-2) from SEIMC, SEFH, SEMPSPGS, SEMICYUC and SEIP. EIMC 2022, <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.05.005>.
- Charani, E., McKee, M., Ahmad, R., Balasegaram, M., Bonaconsa, C., Merrett, G. B., Busse, R., Carter, V., Castro-Sanchez, E., Franklin, B. D., Georgiou, P., Hill-Cawthorne, K., Hope, W., Imanaka, Y., Kambugu, A., Leather, A. J., Mbamalu, O., McLeod, M., Mendelson, M., Mpundu, M., ... Holmes, A. H. (2021). Optimising antimicrobial use in humans - review of current evidence and an interdisciplinary consensus on key priorities for research. *The Lancet regional health. Europe*, 7, 100161. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100161>
- de la Poza Abad, M., Mas Dalmau, G., Moreno Bakedano, M., González González, A. I., Canellas Criado, Y., Hernández Anadón, S., Rotaecche del Campo, R., Torán Monserrat, P., Negrete Palma, A., Muñoz Ortiz, L., Borrell Thió, E., Llor, C., Little, P., Alonso-Coello, P., & Delayed Antibiotic Prescription (DAP) Group (2016). Prescription Strategies in Acute Uncomplicated Respiratory Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*, 176(1), 21–29. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7088>
- Davey, P., Marwick, C. A., Scott, C. L., Charani, E., McNeil, K., Brown, E., Gould, I. M., Ramsay, C. R., & Michie, S. (2017). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD003543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub4>
- Fernández-Urrusuno, R., Flores Dorado, M., Vilches Arenas, A. et al. Improving the appropriateness of antimicrobial use in primary care after implementation of a local antimicrobial guide in both levels of care. *Eur J Clin Pharmacol* 70, 1011–1020 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1704-z>
- Fernández-Urrusuno, R., Montero Balosa, M. C., Pérez Pérez, P., & Pascual de la Pisa, B. (2013). Compliance with quality prescribing indicators in terms of their relationship to financial incentives. *European journal of clinical pharmacology*, 69(10), 1845–1853. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1542-4>
- Fernández-Urrusuno, R., Meseguer Barros, C. M., Benavente Cantalejo, R. S., Hevia, E., Serrano Martino, C., Irastorza Aldasoro, A., Limón Mora, J., López Navas, A., & Pascual de la Pisa, B. (2020). Successful improvement of antibiotic prescribing at Primary Care in Andalusia following the implementation of an antimicrobial guide through multifaceted interventions: An interrupted time-series analysis. *PloS one*, 15(5), e0233062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233062>
- Fernández-Urrusuno, R., editor. *Aljarafe Antimicrobial Therapeutic Guidelines online*. 3rd ed [Internet]. Sevilla: Distrito Sanitario Aljarafe- Sevilla Norte and Hospital San Juan de Dios del Aljarafe; 2018. <http://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/>.
- Fürst, J., Čížman, M., Mrak, J., Kos, D., Campbell, S., Coenen, S., Gustafsson, L. L., Fürst, L., & Godman, B. (2015). The influence of a sustained multifaceted approach to improve antibiotic prescribing in Slovenia during the past decade: findings and implications. *Expert review of anti-infective therapy*, 13(2), 279–289. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.990381>
- Jenkins, T. C., Hulett, T., Knepper, B. C., Shihadeh, K. C., Meyer, M. J., Barber, G. R., Hammer, J. H., & Wald, H. L. (2018). A Statewide Antibiotic Stewardship Collaborative to Improve the Diagnosis and Treatment of Urinary Tract and Skin and Soft Tissue Infections. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 67(10), 1550–1558. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy268>
- Linder, J. A., Meeker, D., Fox, C. R., Friedberg, M. W., Persell, S. D., Goldstein, N. J., & Doctor, J. N. (2017). Effects of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing in Primary Care 12 Months After Stopping Interventions. *JAMA*, 318(14), 1391–1392. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11152>
- Mölstad, S., Löfmark, S., Carlin, K., Erntell, M., Aspevall, O., Blad, L., Hanberger, H., Hedin, K., Hellman, J., Norman, C., Skoog, G., Stålsby-Lundborg, C., Tegmark Wisell, K., Åhrén, C., & Cars, O. (2017). Lessons learnt during 20 years of the Swedish strategic programme against antibiotic resistance. *Bulletin of the World Health Organization*, 95(11), 764–773. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.184374>
- Peñalva, G., Fernández-Urrusuno, R., Turmo, J. M., Hernández-Soto, R., Pajares, I., Carrión, L., Vázquez-Cruz, I., Botello, B., García-Robredo, B., Cámara-Mestres, M., Domínguez-Camacho, J. C., Aguilar-Carnerero, M. M., Lepe, J. A., de Cueto, M., Serrano-Martino, M. C., Domínguez-Jiménez, M. C., Domínguez-Castaño, A., Cisneros, J. M., & PIRASOA-FIS team (2020). Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: an interrupted time-series analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(2), 199–207. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30573-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30573-0)
- Rawson, T. M., Moore, L., Hernandez, B., Charani, E., Castro-Sanchez, E., Herrero, P., Hayhoe, B., Hope, W., Georgiou, P., & Holmes, A. H. (2017). A systematic review of clinical decision support systems for antimicrobial management: are we failing to investigate these interventions appropriately?. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(8), 524–532. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.028>
- Rodríguez-Baño, J., Paño-Pardo, J.R., Alvarez-Rocha, L., Asensio, A., Calbo, E., Cercenado, E., et al. Programas de Optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. EIMC 2012:30(1);22.e1-22.e23.
- Ruiz, J., Salavert, M., Ramírez, P., Montero, M., Castro, I., González, E., Romá, E., & Poveda, J. L. (2018). Implantación de un programa de optimización y uso racional de antimicrobianos en un modelo de área clínica médica [Antimicrobial stewardship programme implementation in a medical ward]. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 31(5), 419–426.
- The core elements of outpatient antibiotic stewardship for healthcare professionals. CDC 2016. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/improving-prescribing/core-elements/core-outpatient-stewardship.html>
- Rawson, T. M., Moore, L., Hernandez, B., Charani, E., Castro-Sanchez, E., Herrero, P., Hayhoe, B., Hope, W., Georgiou, P., & Holmes, A. H. (2017). A systematic review of clinical decision support systems for antimicrobial management: are we failing to investigate these interventions appropriately?. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(8), 524–532. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.028>

EL ROL DE LAS ENFERMERAS Y ENFERMEROS ANTE LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS

Las necesidades de los ciudadanos en materia de salud, la evolución de la práctica de los profesionales, cada vez más específica y profunda en su área de competencia y la organización de los servicios, también cada vez más compleja en el ámbito sanitario, forman un triángulo que debemos de tener en cuenta cuando planteamos solucionar problemas de salud y de atención sanitaria. (Ferrer, C. et al., 2021; Amezcua, S. et al., 2022)



Desde este marco, se nos abre un camino para la realización de ajustes partiendo de la necesidad detectada, adaptando actuaciones que garanticen su eficacia y, así mismo, decidir el profesional idóneo en el abordaje del problema dentro de un equipo interdisciplinar. Partiendo de esta estructura conceptual abordaremos el problema de la resistencia a los antibióticos. (Ferrer, C. et al., 2021)

Los antibióticos se encuentran dentro de la práctica asistencial desde mediados del siglo pasado, convirtiéndose en una revolución para el control de las enfermedades infecciosas. Sin olvidar la importancia de su aplicación junto a otras medidas básicas que engloban desde las mejoras higiénicas o la necesidad de una adecuada nutrición y conservación de los alimentos, que ya fueron propuestas durante la Guerra de Crimea por profesionales como la enfermera Florence Nightingale (Alós, JI., 2015; Nightingale, F., 1993).

Sin embargo, el abuso que se ha hecho de los antibióticos durante estos años, se ha convertido en la actualidad en una amenaza ante su eficacia contra la infección, debido a la aparición de la resistencia bacteriana (la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhiben/matan a otras de la misma especie). Considerado por la OMS como un grave problema de salud pública a nivel mundial, es de vital importancia que los ciudadanos conozcan dicho concepto y la repercusión del mismo en el abordaje de la infección, lo que supone el aumento de riesgos para el paciente y mayores costes asistenciales.

Si se continúa así, cada vez más antibióticos podrían dejar de ser útiles ante las infecciones, y personas vulnerables deberán de aprender a convivir con maneras cronicadas de las mismas asociadas a otros problemas de salud (Mendoza, A., 2011).

Ante esta situación nos deberíamos de preguntar, ¿pueden hacer algo las enfermeras? La respuesta es, por supuesto, claro que sí. Para ello, pesemos en el triángulo e introduzcamos el concepto de la aceptabilidad y de la proporcionalidad.

Significa que se acepte este rol de las enfermeras tanto por los pacientes como por los equipos y los gestores para que sea más eficaz.

Se considera tradicionalmente que la resistencia antibiótica tiene que ver solo con la prescripción médica o con la dispensación, sin embargo, se reflexiona muy poco con otras partes que están relacionadas con la administración, con la adherencia, con el cumplimiento terapéutico y estos son aspectos claramente alineados con la especificidad que pueden aportar las enfermeras, es decir, con la capacidad de



autocuidado y la promoción de la corresponsabilidad (Orem, D., 1983).

Nos encontramos en el siglo XXI, en un paradigma que gira alrededor de un paciente activo y un ciudadano que debería responsabilizarse de sus acciones y ser consciente de las consecuencias, dado que debe ser quien lleve las riendas de su vida y, por tanto, responsable de la gestión de las indicaciones terapéuticas, incluida la gestión correcta de los antibióticos tal y como propone la OMS.

Las enfermeras juegan un papel muy activo en la evaluación de las posibles fuentes de infección, toma de medidas preventivas. Es el profesional responsable de la administración de antibióticos, y es quien observa en el paciente posibles signos de infección y controla los elementos que generan seguridad.

Pero hay un trabajo importante para las enfermeras en este nuevo paradigma del siglo XXI, además de estas acciones que hemos mencionado está el de desarrollar estrategias de **empoderamiento del paciente**, promover la corresponsabilidad de los ciudadanos y trabajar con elementos para mejorar la toma de decisiones y la autogestión. (MSyC, 2012)

El ciudadano asume un papel clave en la gestión de su salud, su capacidad de autocuidado será un elemento de gran valor para combatir la resistencia de manera colaborativa con los profesionales.



Para ello, existen herramientas tales como la alfabetización en salud, significa hacer llegar información veraz a los ciudadanos, que los ciudadanos comprendan la información, la sepan aplicar y asuman las consecuencias de su aplicación. (Romero, M. F., 2012)

¿En qué medida la alfabetización en salud ayudaría al control de la resistencia a los antibióticos? Desde luego las enfermeras y enfermeros especialistas en el ámbito comunitario deberían de trabajar en información y educación sanitaria para los ciudadanos en general, formando en estrategias de búsqueda para el asesoramiento de uso racional, formación sobre qué son los antibióticos, causas de la resistencia y la contribución individual y razonamiento en la búsqueda de información veraz. Se trata de acompañar a los ciudadanos en la promoción de conductas generadoras de salud y estrategias educativas para el paciente, la familia y la comunidad.

Es importante que los pacientes y los profesionales desarrollen la **corresponsabilidad**, y por tanto, ambos sean conscientes de que existe la resistencia de los antibióticos frente a infecciones incluso fuera de los hospitales. Hay que dar visibilidad a las infecciones asociadas a la atención en salud, sistematizando correctamente las intervenciones de pacientes y enfermeras de manera colaborativa.

Como tercera propuesta, el desarrollo de **educación individual en AP** en las consultas de enfermería. Entorno donde se consume entre el 85 y el 90 % del total de los antibióticos en España y responsable de la puesta en marcha de actividades formativas e informativas lideradas por enfermeras en las Escuelas de Salud, orientadas a la sensibilización y alfabetización en salud de la población general. Se trata de dar a conocer a los pacientes la existencia de protocolos y guías entre las que se encuentran las estrategias de “No hacer” que proponen las sociedades científicas y que están lideradas por el Ministerio de Sanidad, donde se promueve del uso racional haciendo participe al equipo interdisciplinar de su despliegue, tal y como propone la OMS.

El entrenamiento en autocuidado es el cuarto elemento propuesto, se trata de apoyar mediante capacitación a los pacientes dispuestos a cambiar sus hábitos, evitando el mal uso y orientado al uso adecuado de los antibióticos.

El **entrenamiento en autocuidado** está dirigido tanto a pacientes como a cuidadores. Parte de una entrevista motivacional en la que, a partir de las ideas, los valores y las creencias que influyen en cómo se cuida cada persona, se valora la capacidad de adherencia y del cumplimiento o posible incumplimiento terapéutico. (SMS, 2016). La participación de los pacientes en su autogestión, trabajando los límites, la seguridad y el uso racional de los antibióticos, generarán pacientes activos porque están informados y formados para tomar decisiones (Bastidas, CV., 2007).

Sabemos que solo alrededor de un 1 % de la literatura que abarca el tema de la resistencia antibiótica se enfoca desde la perspectiva enfermera (Ellen, M. E., 2017), sin embargo, existen programas internacionales como los impulsados por el Instituto Carlos III para trabajar en la promoción de “Centros Comprometidos con la Excelencia en los cuidados”, donde su metodología puede ser utilizada en el empoderamiento de enfermeras y pacientes para trabajar contra la resistencia de antibióticos. (<https://www.evidenciaencuidados.es/es/index.php/component/search/?searchword=&ordering=alpha&searchphrase=any>)

Una clara apuesta del papel de las enfermeras ante esta idea de empoderar al paciente y trabajar la corresponsabilidad es el desarrollo de la **figura del paciente experto y también del cuidador experto** que es el que apoya el aprendizaje entre iguales desde el marco de las teorías de “Aprendizaje Dialógico” (Aubert, A. et al., 2008; Aubert, A. et al., 2009), metodología centradas en el hecho de que las personas aprenden a partir de las interacciones con otras personas, en las que el diálogo entre personas y la interacción se establecen en planos de igualdad, y no de poder, lo que significa que todos los implicados tienen algo que aportar y algo que aprender.

Es esencial de contribución de la enfermera en la adherencia al tratamiento y el correcto uso de los antibióticos en la práctica diaria. Las enfermeras ocupan un lugar privilegiado en el **ámbito del domicilio**, dado que son los profesionales de la salud con mayor presencia en el hogar de pacientes inmovilizados de una manera más continua. La OMS, en 2014 realizó una encuesta en la que el 34 % de los encuestados reconocían haber abandonado el tratamiento antibiótico cuando se encontraban mejor. Además, los pacientes guardan restos de antibióticos y tiene la tentación de que ante síntomas parecidos y dado el valor de su experiencia, pueden comenzar a tomarlos como **automedicación**. Trabajar para gestionar los botiquines caseros y dar visibilidad a los peligros de esta práctica en el mismo medio y por su enfermera comunitaria como entrenadora en autocuidado, es una buena práctica que debería de generar impacto como lo es ante otro tipo de fármacos (SEMAP, 2016).

Un papel del que se habla poco es la participación de las enfermeras en la macrogestión, donde se produce la toma de decisiones. Disponen de la percepción de los hábitos y de las prácticas de autocuidado de los ciudadanos y sin estas perspectivas a la hora de diseñar políticas, estas, carecerán del enfoque de las personas, de lo que mueve su comportamiento cotidiano para cuidar de sí mismos, de la capacidad y costumbre en la autogestión, y seguramente serán menos eficaces. Utilizar el potencial que tienen las enfermeras para diseñar estrategias exitosas contra la resistencia antibiótica, supone un elemento de garantía de atención integral con un enfoque centrado en empoderar a los pacientes.

Estas son las propuestas donde las enfermeras pueden jugar un papel activo y relevante en la estrategia de control de las resistencias a antibióticos, problema que entre todos debemos eliminar, incorporando acciones de autocuidado sencillas como la promoción del lavado de manos, trabajar en la vigilancia activa, mejorar la información, la sensibilización y la formación de los ciudadanos promoviendo la corresponsabilidad desde el autocuidado.

CARMEN FERRER ARNEDO.

Enfermera. Presidenta del Comité de RSC del Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela. Madrid. Vocal de la RED de RSC Hospitales Públicos. crmnferrer@gmail.com

NATALIA CUENCA VIÑAS.

Médico Residente de Medicina Preventiva del Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela. Madrid.

Fuentes y más información:

- Alós, JI. (2015). EnfermResistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Infec MicrobiolClín*,33, 692-699. <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica28-pdf-S0213005X14003413>
- Amezcuca, S. et al. (2022). Liderazgo del Futuro. La enfermera de Practica avanzada. FUDEN
- Aubert, A., Garcia, C. & Racionero, S. (2009). El aprendizaje dialógico. *Cultura y Educación*, 21, 128-140.
- Bastidas, CV. (2007). Asociación entre la capacidad de agencia de autocuidados y la adherencia a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en personas con alguna condición de enfermedad coronaria. *AvEnferm [revista en internet]*.
- Ellen, M. E., Hughes, F., Shach, R., & Shamian, J. (2017). How nurses can contribute to combating antimicrobial resistance in practice, research and global policy. *International journal of nursing studies*, 71, A1-A3. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2017.02.023>
- Ferrer Arnedo, C. et al. (2021). Liderazgo Enfermero. Tecgnos Madrid.
- Mendoza, A. (2011) El formidable reto de la resistencia bacteriana a los antibióticos. *Fac. Med*,54.18-27. <http://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v54n1/v54n1a3.pdf>
- Ministerio de Sanidad y Consumo (2012). Abordaje de la Cronicidad en el S.N.S. https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
- Moliner, A. (2016). Antibióticos: ¿enemigos o aliados? *Farmacéuticos Comunitarios*,8,3-4- <http://farmaceuticoscomunitarios.org/es/journal-article/antibioticos-enemigos-o-aliados>
- Nightingale, F. (1993). *Notas de Enfermería*. Masson-Salvat Barcelona.
- Orem, D. (1983). *Normas Prácticas en enfermería*. Pirámide
- Romero, M. F., & Ruiz-Cabello, A. L. (2012). Alfabetización en salud; concepto y dimensiones. Proyecto europeo de alfabetización en salud. *Revista de Comunicación y Salud: RCyS*,2, 91-98.
- SEMAP. (2019). Atención Integral en el Hogar. Más allá de la visita domiciliaria. <https://semap.org/presentacionguiaseMAP>
- Servicio Madrileño de Salud SMS. (2016). Definición del Rol de la Enfermera educadora/entrenadora en autocuidado. <http://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad>

EL FARMACÉUTICO COMUNITARIO Y LAS RESISTENCIAS A LOS ANTIMICROBIANOS

La aparición y diseminación de bacterias resistentes a los efectos de los antimicrobianos supone uno de los mayores retos sanitarios a los que nos enfrentamos los seres humanos. Los antibióticos han resultado herramientas imprescindibles para la lucha frente a las infecciones, así como para asegurar los espectaculares avances logrados en campos como la cirugía, el trasplante o el manejo del paciente inmunodeprimido, situaciones que se pueden ver comprometidas como consecuencia de dichas resistencias.



La resistencia a los antimicrobianos debe entenderse como un fenómeno natural, que escala a un problema sanitario como consecuencia de la selección artificial de cepas resistentes debido al mal empleo de los antibióticos.

La resistencia es un problema multifactorial, ocasionado por multitud de causas, entre las que podemos incluir errores en el diagnóstico, en la prescripción, en la dispensación, en el empleo de los antibióticos o en la eliminación de los residuos. Todas estas causas pueden resumirse a grandes rasgos en dos aspectos perfectamente imbricados: el abuso del empleo de antibióticos, y el mal uso de los mismos. Se ha comprobado

que cuanto más se emplee un antibiótico, mayor es la probabilidad de selección de bacterias resistentes. Esto no significa, por supuesto, que no deban ser utilizados, sino que su uso debe racionalizarse, y reservarse para situaciones en las que sean realmente necesarios.

Pero no solo debe hacerse un uso racional, sino que debe mejorarse el propio empleo que como usuarios hacemos todos de los mismos. **Factores como el adecuado cumplimiento del tratamiento prescrito, la eliminación correcta de los restos del tratamiento, y evitar la automedicación con antibióticos es crucial.**

Debemos de asumir que todos, gobiernos, profesionales sanitarios y población, somos causantes de este problema, siendo totalmente infructuoso achacar a nadie en concreto su mayor responsabilidad en la resistencia. Por tanto, parece totalmente lógico que ante un problema multifactorial debemos hacer un abordaje transversal, tal y como se ha llevado a cabo en el Plan Nacional Resistencia Antibióticos (PRAN), en el que participan también los farmacéuticos, representados por el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCOF).

El farmacéutico, en cualquiera de sus ámbitos profesionales, tiene en la lucha contra las resistencias a los antimicrobianos un papel imprescindible, que debe ejercer siempre con espíritu colaborativo con otros profesionales sanitarios. **La farmacia comunitaria es un establecimiento sanitario por el que pasa todo tipo de personas, tanto pacientes como usuarios, por lo que es un punto clave de contacto con la sociedad para formar e informar a los usuarios en la necesidad de racionalizar el empleo de los antibióticos.**

En primer lugar, y como responsabilidad principal del farmacéutico, **se debe garantizar la adecuada dispensación de los antibióticos, por lo que es vital concienciar a la población de la necesidad de receta para la dispensación de un antibiótico.** Según datos del Observatorio Nacional de Agresiones a profesionales farmacéuticos, el 62,5 % de las agresiones a los farmacéuticos tuvo su origen en la negativa de estos a dispensar un medicamento sin receta.

Desde la Organización Farmacéutica Colegial se han organizado numerosas campañas informativas para informar y concienciar a la población de la importancia de la receta, no tanto como un instrumento relacionado con la financiación pública, sino como un documento sanitario que garantiza que se ha realizado un diagnóstico por un profesional competente, que ha establecido la necesidad de usar un medicamento concreto con una pauta posológica adecuada, lo que redonda en la seguridad y eficacia del tratamiento, evitando problemas como la resistencia a los antimicrobianos.

Por otra parte, debemos dejar constancia de la necesidad de que la receta esté correctamente cumplimentada y cumpla con la normativa vigente. Según datos de un estudio realizado por el PRAN, un tercio de las recetas privadas recibidas por las farmacias no cumplían con la normativa legal vigente, incluyendo recetas telefónicas o informes de urgencias, con los que legalmente no puede dispensarse un medicamento.

Otro aspecto crucial en el que puede colaborar el farmacéutico es en el **seguimiento de los tratamientos a través de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales**, con el objetivo de contribuir a un uso adecuado del antibiótico por parte del usuario, recordándole la necesidad de administrar todas las dosis pautadas por el médico, con el intervalo de tiempo establecido, aspecto de la mayor trascendencia en caso de antibióticos de efecto tiempo-dependiente, como los betalactámicos.

Campaña frente a la resistencia a los antibióticos





En la Semana Mundial de Concienciación sobre el Uso de los Antimicrobianos

Médicos y Farmacéuticos recordamos que...



1. Su **uso excesivo e inadecuado** en la salud humana y animal favorece el **desarrollo y la propagación de bacterias resistentes**.



2. Las **infecciones resistentes** son más difíciles de tratar, aumentan los riesgos para el paciente y los costes socio-sanitarios.



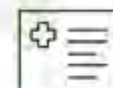
3. La aparición de **resistencias** es un fenómeno natural y tiene un **origen multifactorial**. Es un **grave problema de salud pública**, aumentando cada vez más el **número de infecciones resistentes a los antibióticos** y no disponemos de otros nuevos.



4. España sigue siendo **uno de los países europeos con mayor consumo de antibióticos y con mayor nivel de resistencias** a los patógenos comunitarios y hospitalarios más prevalentes.



5. Entre el **80 y el 90 % de todas las recetas de antibióticos se prescriben en Atención Primaria**, destinadas especialmente a pacientes con infecciones respiratorias, muchas de las cuales no los necesitan.



6. La selección del **tratamiento en Atención Primaria se realiza generalmente de forma empírica**, en base al diagnóstico por criterios clínicos. El antibiótico se debe seleccionar de acuerdo a las resistencias locales, con el espectro más reducido posible para reducir el impacto sobre la microbiota del paciente.

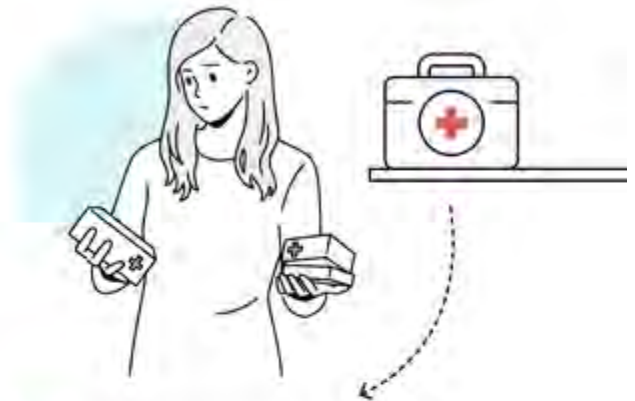


7. En las infecciones atendidas en Atención Primaria las **pautas cortas de antibioterapia (7 días o menos) son eficaces**, con menos efectos adversos y riesgo de selección de resistencias, y mejor adherencia al tratamiento.



8. **Fomentar el uso limitado y adecuado de antibióticos**

en Atención Primaria y desde la Farmacia Comunitaria podría frenar el aumento de las bacterias resistentes a los antibióticos.



9. El **autoconsumo de antibióticos** es causa de uso inadecuado y se favorece por el almacenaje y la utilización sobrantes tras incumplimientos de tratamientos previamente prescritos.

10. Los profesionales de Atención Primaria y Farmacia Comunitaria deben informar a los pacientes sobre la **forma correcta de tomar los antibióticos**, del significado y riesgo de aparición de resistencias y de los peligros de su uso indebido, incluida la automedicación.



Médicos y farmacéuticos nos formamos juntos para cuidar mejor de los pacientes



En la Semana Mundial de Concienciación sobre el Uso de los Antimicrobianos

Tu médico y farmacéutico te recomiendan un uso responsable de los antibióticos



Los antibióticos **no funcionan en infecciones por virus**



No te automediques con los que tengas por casa



Ante síntomas de infección **acude a tu médico**. Sólo él puede decir si debes tomar o no antibióticos. **No insistas en pedirselos** si te ha dicho que no hace falta



Cuando termines el tratamiento, **los restos al punto SIGRE**



Tu farmacéutico **no puede dispensarlos si no tienes receta**



Si eres alérgico a algún antibiótico comunícalo siempre al personal sanitario y lleva algún elemento (*pulsera, medalla, tarjeta*) que lo indique



Toma el antibiótico **las veces y los días que te hayan indicado**



Para tu mascota, acude a la farmacia siempre con la receta de tu veterinario





Además, **es necesario hacer más pedagogía con la población para la adecuada eliminación de los envases sobrantes de los antibióticos.** A pesar del enorme esfuerzo realizado por la AEMPS en 2013 al respecto de la adecuación de los envases de los antibióticos, todavía siguen acumulándose un número muy importante de restos de antibióticos en los botiquines de los hogares españoles, lo que es un indicativo de mal cumplimiento por parte del usuario, y un factor de riesgo de automedicación futura. Por tanto, **es muy importante trasladar al usuario la necesidad de realizar una eliminación adecuada de estos envases, depositando los restos de tratamientos en el punto SIGRE de la farmacia una vez se haya finalizado la terapia con antibióticos.**

Se han organizado multitud de campañas sanitarias tanto por parte del CGCOF como por parte de los propios Colegios Oficiales de Farmacéuticos, para trasladar estos mensajes entre la población. Entre ellas, cabe destacar la Campaña frente a la resistencia a los antibióticos que organizaron conjuntamente la AEMPS y el CGCOF en 2020, y en la que participaron las más de 22.000 farmacias comunitarias de nuestro país. Durante esta campaña se repartieron entre las farmacias un total de 450.000 folletos entre la población, así como un protocolo de dispensación para el farmacéutico.

Para que el farmacéutico pueda ejercer su actividad como educador sanitario es imprescindible que esté adecuadamente formado, tal y como se recoge como una de las líneas maestras del PRAN. Si bien la formación académica del farmacéutico es amplia en campos como la farmacoterapia o la microbiología, es necesario asegurar el acceso a información de calidad que permita profundizar en su conocimiento de aspectos relacionados con la resistencia antimicrobiana.

A este respecto, la Organización Farmacéutica Colegial organiza periódicamente diferentes actividades formativas dirigidas a este colectivo. Entre estas, cabe destacar el curso de trastornos infecciosos y parasitarios, en cuyas dos últimas ediciones han participado 1.175 farmacéuticos, o el curso de uso racional de antibióticos y gestión de residuos, que ha contado con casi 2.500 participantes.

De igual manera, consideramos muy enriquecedor la búsqueda de sinergias, como la organización del plan MEDyFAR - Uso responsable de antibióticos, por parte del CGCOF y de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, SEMFYC, dirigido a ambos colectivos sanitarios. Este tipo de asociaciones tienen la enorme ventaja de poder abordar este problema desde dos puntos de vista separados, pero complementarios.

Además de estas actividades a distancia, es importante la organización de actividades presenciales, que permiten el debate entre los profesionales, como la “Jornada de resistencias a los antimicrobianos” que se llevó a cabo el 29 de mayo de 2019, entre el CGCOF y el PRAN, así como la reciente “Jornada de Innovación Terapéutica”, organizada en mayo de este año por el CGCOF y en la que se han analizado las últimas novedades existentes en tratamientos antimicrobianos.

Se han logrado importantes avances en los últimos años en nuestro país, especialmente en la reducción del consumo de los antibióticos, y en los que la farmacia ha contribuido de forma efectiva. Pero no debemos relajarnos, y tenemos que seguir esforzándonos diariamente para poder contrarrestar la problemática de las resistencias a los antimicrobianos.

EL PAPEL DE SIGRE EN LA LUCHA CONTRA LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

La resistencia a los antibióticos es hoy una de las mayores amenazas para la salud mundial, la seguridad alimentaria y el desarrollo. Según la Organización de las Naciones Unidas (ONU), y si no se toman medidas, "para 2050 las enfermedades resistentes a los antibióticos podrían causar 10 millones de muertes cada año y dañar la economía hasta un nivel catastrófico como la crisis del 2008. Además, la resistencia antimicrobiana también podría empujar a unos 24 millones de ciudadanos a la pobreza extrema".

El medio ambiente es la fuente natural de gran cantidad de genes de resistencia a antibióticos ya que hay microorganismos (bacterias y hongos principalmente) que los producen como estrategia para eliminar a los competidores, bien causándoles la muerte o bien inhibiendo su crecimiento. Como respuesta defensiva ante estas acciones, se presenta el desarrollo de mecanismos de resistencias.

Este fenómeno natural se está acelerando de forma exponencial de tal forma que, si no se toman medidas urgentes, el mundo está abocado a una era post-antibióticos en la que muchas infecciones comunes y lesiones menores volverán a ser potencialmente mortales.

Efectivamente, en la actualidad nos encontramos al borde de una crisis global porque los antibióticos están dejando de ser efectivos, poniendo así en riesgo una gran parte del desarrollo alcanzado por la medicina moderna.

Por esta razón, es vital adoptar medidas en todos los niveles de la sociedad para reducir el impacto de este fenómeno y limitar su propagación. Dentro de este ámbito, el Programa de la ONU para el Medio Ambiente (PNUMA) ha puesto de manifiesto la clara evidencia de que la liberación al medio ambiente de compuestos antimicrobianos está impulsando la evolución de las bacterias y el surgimiento de cepas más resistentes.

Como consecuencia, cada vez son más frecuentes las infecciones por bacterias resistentes a antibióticos o peor, por bacterias multirresistentes (bacterias patógenas que han adquirido varios genes de resistencia).

En la actualidad, todas las estrategias frente a las resistencias bacterianas se articulan bajo el enfoque One Health (Una Salud), ya que la salud humana, animal y medioambiental son elementos interconectados.

Prueba de lo anterior es el impulso a este enfoque contemplado en el Plan Estratégico de Salud y Medio Ambiente del Gobierno de España o el Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos 2019-2021, coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y que incluye por vez primera acciones para ampliar el conocimiento del papel del medioambiente en la producción y transferencia de resistencias.

Una de las principales vías de contaminación de aguas y suelos está relacionada con el consumo y posterior excreción de fármacos y metabolitos en orina y heces. Es necesario señalar que, cuando se suministra un antibiótico para uso médico, este solo se metaboliza parcialmente y, en consecuencia, una parte del antibiótico administrado es finalmente excretado.

Otra vía es la eliminación inadecuada de los antibióticos sobrantes. Por este motivo, tanto las instituciones sanitarias como medioambientales vienen recomendando

RECUERDA
Al acabar un medicamento, al finalizar un tratamiento o al revisar tu botiquín, lleva al Punto SIGRE de tu farmacia:

- LOS ENVASES VACÍOS **Si**
- LOS RESTOS DE MEDICAMENTOS **Si**
- LOS MEDICAMENTOS CADUCADOS **Si**

PRESTA ATENCIÓN A LOS ANTIBIÓTICOS AL APLICAR ESTOS CONSEJOS

SIGRE
Farmacéuticos y Medio Ambiente

Cuidarás de tu salud y del medio ambiente.

y promoviendo desde hace años que los medicamentos no utilizados o caducados no se guarden en los hogares para evitar la automedicación incontrolada y que se lleven a las farmacias para su correcta eliminación, haciendo especial énfasis en el caso de los restos de antibióticos sobrantes de tratamientos.

España fue uno de los países pioneros en la Unión Europea, y a nivel mundial, en poner en marcha hace 21 años un sistema para la recogida y tratamiento ambiental de los medicamentos sobrantes o caducados (incluidos antibióticos) a través de los Puntos SIGRE existentes en las farmacias de toda la geografía española.

SIGRE trabaja en este ámbito también desde una triple vertiente: medio ambiente, salud y sensibilización. Por un lado, asegura la correcta gestión medioambiental de los residuos de antibióticos procedentes de los hogares, frente a los problemas que conllevaría su incorrecta eliminación a través de la basura o el desagüe. El sistema cerrado de logística inversa implantado por SIGRE permite mantener estos residuos dentro del control del canal farmacéutico, hasta su entrega a los correspondientes gestores de residuos autorizados. Esto conlleva una serie de ventajas socio-sanitarias (evita accidentes, sustracciones, tráfico ilícito y falsificaciones) y medioambientales (menor impacto ambiental asociado al transporte de los residuos).

Desde el punto de vista sanitario, una vez finalizado el tratamiento es muy importante que los restos del medicamento se lleven a la farmacia y se depositen en el Punto SIGRE, evitándose así la tentación de una automedicación incontrolada.

Por último, un tercer factor clave de la contribución de SIGRE a paliar este fenómeno, es la sensibilización social para transmitir al ciudadano y a los profesionales sanitarios que este fenómeno es uno de los principales riesgos al que nos enfrentamos como sociedad.

De esta forma, SIGRE apela a la colaboración necesaria de la sociedad para que preste una especial atención al correcto uso de los antibióticos y al reciclado de sus residuos en dos ámbitos diferenciados:

1. Coadyuvar a un uso cada vez más responsable de los antibióticos: usándolos siempre bajo prescripción facultativa y no acumulando los antibióticos sobrantes en el botiquín doméstico.

2. Promover su gestión medioambiental a través del Punto SIGRE.

La implicación de todos es fundamental y por ello SIGRE se suma además a las iniciativas globales de concienciación social que lideran la OMS o la Unión Europea, como la Semana Mundial de concienciación sobre el uso de los antimicrobianos o el Día Europeo del Uso Prudente de los Antibióticos, apoyando la divulgación de los contenidos e informando a la población a través de sus canales de comunicación.

Para reforzar estos mensajes, todos los medicamentos de uso humano que se consumen en los hogares, incluidos los antibióticos, incluyen en su prospecto una leyenda para promover entre los ciudadanos la adecuada eliminación de sus residuos, tanto producto como envase, a través del Punto SIGRE de las farmacias.

También el mencionado PRAN incluye un llamamiento a los pacientes y cuidadores para que lleven los antibióticos sobrantes al Punto SIGRE de las farmacias, para evitar que lleguen al medio ambiente.

De acuerdo al último sondeo de opinión a ciudadanos elaborado para SIGRE a principios del año 2022 estos mensajes ya están calando en la sociedad, como lo demuestra el hecho de que 91 % de los encuestados considera que tirar los restos de medicamentos a la basura o por el desagüe es perjudicial para el medio ambiente y que el 86 % de los hogares españoles deposita medicamentos caducados o que ya no necesita en el Punto SIGRE de la farmacia.

Al ser este un problema global, es relevante destacar el apoyo recibido por parte de la Red de Autoridades en Medicamentos de Iberoamérica (Red EAMI) a la creación de la Plataforma Posconsumo de Medicamentos (PPM). Se trata de un foro creado en 2019 por la Red Iberoamericana de Programas de Posconsumo –de la que SIGRE ostenta su Presidencia– para promover la creación de este tipo de programas, que permiten, entre otros objetivos, evitar la aparición de las resistencias antimicrobianas por la presencia de antibióticos en el medio ambiente.

Ahora más que nunca debemos abordar los desafíos y soluciones en el ámbito ambiental, ya que el contexto de la pandemia de COVID-19 podría facilitar el desarrollo de bacterias resistentes y reducir la eficacia de futuros tratamientos.



BLOQUE VI

**CIENCIA
CIUDADANA:
PROMOVIENDO EL
CONOCIMIENTO Y
LA PARTICIPACIÓN
EN LA ACCIÓN
ANTE LA
RESISTENCIA A LOS
ANTIMICROBIANOS**



SAFE: SUPERBUG AWARENESS FOR EDUCATION

SAFE es una iniciativa que promueve el conocimiento de la temática de la resistencia antimicrobiana en la sociedad, y empodera a estudiantes universitarios y preuniversitarios como piezas claves en la transferencia de conocimiento a nuestra sociedad despertando su interés por la temática y sobretodo promoviendo a desarrollar sus habilidades comunicativas.



Taller divulgativo, en el marco de la Semana de la Ciencia de Barcelona, en el ámbito de las Resistencias Antimicrobianas



Taller divulgativo, en el marco de la Ciencia de Barcelona, dirigido a público escolar.

En línea con esta amenaza silenciosa, aunque cada vez más evidente y reconocida por organismos internacionales como es la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha nacido SAFE (Superbug Awareness For Education), un proyecto financiado por la red europea EIT Health, que promueve el conocimiento y la sensibilización sobre la problemática de las resistencias antimicrobianas.

El proyecto parte de la premisa que aún estamos a tiempo de corregir las tendencias sanitarias previstas, como personas individuales y como colectivo, a través de la concienciación y la formación, particularmente de la población más joven. Hacer frente a esta situación requiere medidas urgentes para frenar el consumo de antibióticos en personas y animales, vigilar la diseminación y aparición de bacterias resistentes y desarrollar nuevas alternativas terapéuticas, por lo que se debería implicar directamente políticos y científicos, además de realizar una considerable inversión económica. Colectivamente, podemos hacer presión para que haya

más inversión en I+D para el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos.

El proyecto ha sido coordinado por ISGlobal (ES), en colaboración con la Universidad de Barcelona (ES), la Università degli studi di Napoli Federico II (IT), el Instituto Catalán de la Salud (ES), la Universidad de Oporto (PT), el Instituto de Desarrollo Profesional (IDP) (ES), Roche Diagnostics SL (ES), la Universidad Complutense de Madrid (ES), y la Escuela Universitaria Vasco da Gama (PT).

En el nodo español, la Universidad de Barcelona fue la entidad encargada, a través de la Facultad de Farmacias y Ciencias y Tecnología de la Alimentación, de realizar los talleres de Aprendizaje y Servicio (MicroMundo) en distintas escuelas de la provincia de Barcelona. Por otro lado, la Universidad Complutense de Madrid apoyó la iniciativa presentándola en distintos congresos internacionales, y Roche Diagnostics SL acogió a las participantes universitarias



Sesión de Aprendizaje y Servicio con el alumnado de instituto, dirigido por estudiantes de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona.

más activas dentro del proyecto, desarrollando una estancia para estudiantes en la empresa farmacéutica Roche.

A través del Instituto Catalán de la Salud se hizo diseminación de los materiales divulgativos generados en centros de atención primaria, con el objetivo de hacer llegar los mensajes en entornos de contacto entre profesionales de la salud y pacientes

Finalmente, ISGlobal se encargó de generar recursos y talleres de divulgación científica con los participantes universitarios, realizando gran variedad de recursos formales, no formales e informales que se presentaron a lo largo de distintos Festivales y campañas internacionales (Fiesta de la Ciencia de la Universitat de Barcelona, Noche de la Investigación Europea, Semana de la Ciencia, Semana Mundial sobre el Uso Racional de los Antimicrobianos), involucrando a agentes públicos municipales (red de transporte público de Barcelona, ayuntamientos, etc.).

La metodología validada en el proyecto ha demostrado tener un gran éxito a nivel internacional, tal y como lo demuestra

la evaluación del impacto realizado a través de cuestionarios de satisfacción, adquisición de conocimientos e interés por el proyecto. Hasta la fecha, SAFE ha llegado a más de 700 personas (participantes y público general), incrementando sus conocimientos sobre las RAM y la problemática asociada y generando una comunidad internacional “SAFE” preparada para hacer frente y frenar esta pandemia silenciosa.

Finalmente, todo este proceso educativo y de investigación participativa ha permitido la generación de diversas actividades y recursos innovadores, como la gamificación (Micro-Combat®, kahoot, juegos interactivos online), recursos audiovisuales (videotutoriales, animaciones), materiales gráficos (cómic, artículos, trípticos e infografías) y recursos para la evaluación del impacto en conocimiento de todo el proceso (encuestas, cuestionarios, etc.).

Todos los recursos se publicaron a través de la campaña organizada bajo la Semana Mundial de Concienciación Sobre el Uso de los Antibióticos, en colaboración con las entidades municipales y de transporte público de cada región, y también se pueden encontrar en el siguiente enlace: safeinitiative.eu.

DRA. CLARA BALLESTÉ DELPIERRE

Coordinadora de la iniciativa de Resistencias Antimicrobianas de ISGlobal

DENISA CONT

Profesora Asociada Sección de Microbiología Dpto. de Biología, Sanidad y Medio ambiente de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona

DR. DAVID MIÑANA I GALBIS

Profesor agregado sección de microbiología del Dpto. de Biología, Sanidad y medio ambiente de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona

MARINA TARRÚS I BARBERILLO

Técnica de divulgación científica de ISGlobal

PROGRAMA MICROMUNDO

CIENCIA CIUDADANA CONTRA LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS DESDE LA COMUNIDAD EDUCATIVA

Si consultamos la web de Organización Mundial de la Salud en sus páginas dedicadas a la resistencia a antibióticos, la primera información que hallamos nos advierte que “la resistencia a los antibióticos es hoy una de las mayores amenazas para la salud mundial, la seguridad alimentaria y el desarrollo”.



Alumnas del Colegio Arturo Soria de Madrid seleccionando colonias bacterianas de su muestra para realizar el ensayo de antibiosis.

En la Asamblea General de las Naciones Unidas de septiembre de 2016, los Jefes de Estado se comprometieron a abordar de forma coordinada las causas profundas de la resistencia a antimicrobianos en los sectores de la salud humana, la salud animal y la agricultura. El escenario pandémico ha contribuido si cabe a poner un mayor énfasis al necesario enfoque holístico One Health para abordar cuestiones emergentes en Salud Global. En el peor de los escenarios, la OMS advierte que “si no se toman medidas urgentes, el mundo está abocado a una era post-antibióticos en la que muchas infecciones comunes y lesiones menores volverán a ser potencialmente mortales”.

El informe redactado por el economista Jim O’Neill en 2016 para el gobierno británico puso en jaque a la comunidad internacional, al predecir que las bacterias multirresistentes podrían causar en 2050, de seguir la tendencia actual, una mortalidad global de 10.000.000 de vidas anuales, con un coste acumulado de 100 trillones de dólares. Actualmente se estima que las resistencias antibióticas se cobran 1.270.000 vidas anualmente (Murray, C.J. I. et al., 2022), lo que es una cifra estimable en comparación, por ejemplo, de la mortalidad causada por el traumático episodio puntual de la pandemia de COVID-19, que ha superado los 6.000.000 de fallecimientos en 2 años.

Las bacterias son ubicuas en hábitats naturales, rurales y urbanos. El intercambio de genes de resistencia entre clones y especies bacterianas puede producirse en cualquier hábitat de la biosfera y la antroposfera, dando lugar a clones emergentes de bacterias que acumulan multirresistencia a nuestro arsenal terapéutico y suponen una seria amenaza para nuestra salud. La aparición de estas “superbacterias” en la comunidad y, sobre todo, en el ámbito hospitalario, implica un desafío al que solo podemos enfrentarnos aunando el esfuerzo de profesionales expertos en medioambiente, sanidad animal y salud humana, entre otras disciplinas. Pero la perspectiva multidisciplinar One Health a su vez requiere reforzar dos pilares esenciales para el abordaje de este problema. En primer lugar, mediante la **educación** y **concienciación** de la población frente a este problema, crear una cultura científica que ponga en valor los antibióticos y promueva su uso racional, nunca su abuso. En segundo lugar, es esencial el fomento de la **investigación y desarrollo** para el descubrimiento de nuevos antibióticos o bien nuevas

estrategias preventivas y terapéuticas que permitan combatir las enfermedades infecciosas de forma sostenible.

La “tormenta perfecta” se viene barruntando desde hace décadas. Tras el auge y el optimismo de la llamada “edad de oro de los antibióticos” en las décadas que siguieron a la II Guerra Mundial, el descubrimiento y comercialización de nuevos antibióticos ha ido en declive. Desde la década de 1980 prácticamente no se han descrito nuevos antibióticos, mientras la aparición de bacterias resistentes a prácticamente todos nuestros fármacos, sobre todo en el ámbito hospitalario, ha aumentado de manera preocupante. Los estafilococos resistentes a meticilina y las enterobacterias resistentes a carbapenemas son los ejemplos más prominentes de una larga lista de bacterias que prueba esta tendencia. Pero también fuera de los hospitales bacterias como el gonococo, el Helicobacter que causa la úlcera gastroduodenal o el bacilo de la tuberculosis comienzan a acumular resistencias de forma preocupante.

Alumnas del Colegio Arturo Soria de Madrid seleccionando colonias bacterianas de su muestra para realizar el ensayo de antibiograma.



Estudiantes del Colegio Virgen de Europa en Boadilla del Monte observando el crecimiento de colonias microbianas que representan la biodiversidad microbiana del suelo analizado sobre una placa Petri con medio de cultivo.



¿Cómo surgió el programa MicroMundo?

Desde que la OMS, la Asamblea de la ONU y otras instancias incluyeran en sus agendas la resistencia a los antibióticos, han sido múltiples las iniciativas que se han creado para lograr estos objetivos de concienciación social sobre el uso racional de estos fármacos y potenciar la I + D en este campo. No obstante, las grandes empresas farmacéuticas aún mantienen un interés limitado en este campo. De entre estas actividades destaca la creada en EEUU por la microbióloga Jo Handelsman en 2012, Small World

OMS (2017)**CDC (EEUU, 2019) (incluye hongos)****Prioridad 1. Crítica (OMS) / Urgente (CDC)***Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas*Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemas*Candida auris**Enterobacteriaceae*, resistentes a carbapenemas, productores de beta-lactamasas de espectro extendido*Clostridioides difficile**Enterobacterales* resistentes a carbapenemas*Neisseria gonorrhoeae* multirresistente**Prioridad 2. Alta (OMS) / Grave (CDC)***Enterococcus faecium* resistente a vancomicina*Campylobacter spp.* multirresistente a fluoroquinolonas*Staphylococcus aureus*, resistente a meticilina*Candida* multirresistente*Helicobacter pylori*, resistente a claritromicina*Enterobacterales* productores de beta-lactamasas de espectro extendido*Campylobacter spp.* resistente a fluoroquinolonas*Enterococcus* resistentes a vancomicina*Salmonellae* resistentes a fluoroquinolonas*Pseudomonas aeruginosa* multirresistente*Neisseria gonorrhoeae*, resistente a cefalosporinas y fluoroquinolonas*Salmonellae tifoideas y no tifoideas*. Multirresistentes*Shigella* multirresistente*Staphylococcus aureus*, resistente a meticilina*Streptococcus pneumoniae* multirresistente*Tuberculosis* multirresistente**Prioridad 3. Media (OMS) / Preocupante (CDC)***Streptococcus pneumoniae*, no susceptible a penicilinas*Streptococcus del grupo A* resistentes a eritromicina*Haemophilus influenzae*, resistente a ampicilina*Streptococcus del grupo B* resistentes a clindamicina*Shigella spp.* resistente a fluoroquinolonas**Deben vigilarse (CDC)***Aspergillus fumigatus* resistente a azoles*Mycoplasma genitalium* multirresistente*Bordetella pertussis* multirresistente



Initiative (SWI), refundada en 2017 como Tiny Earth. En esencia, en este proyecto se implica a los estudiantes de Grados de Ciencias en un proyecto de investigación real de búsqueda de bioactividades en aislamiento microbianos de hábitats naturales. Esta estrategia es la que dio lugar al descubrimiento de la mayoría de los antibióticos que conocemos. En 2016, un equipo de la Universidad Complutense viajó a EEUU y estableció una filial de SWI en España, que en 2018 fue renombrada MicroMundo. Orquestada desde el Grupo Especializado en Docencia y Difusión de la Sociedad Española de Microbiología y con ayuda de la Convocatoria de Premios del Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos 2021 (III edición), la red MicroMundo se extendió a una treintena de universidades en España y Portugal y sigue expandiéndose a nuevas Universidades y Centros de Investigación cada año.



Macrofotografía de la diversidad de colonias de bacterias y hongos aisladas a partir de una muestra de tierra en el Campus de la Universidad Complutense. Los estudiantes deben discernir los distintos tipos aislados y enfrentarlos a bacterias “tester” para evaluar su potencial como productores de bioactividades antibióticas.

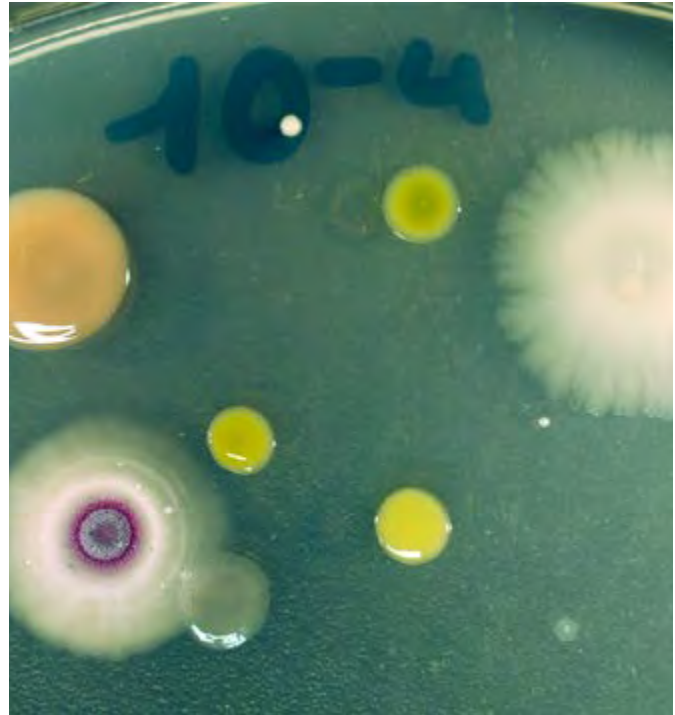
¿Qué propone el programa MicroMundo y a qué se debe su enorme éxito?

Las actividades del proyecto se llevan a cabo por estudiantes universitarios, pero la diferencia esencial entre MicroMundo y sus partners norteamericanos, SWI y Tiny Earth, es que se desarrollan fuera de los campus universitarios. El primer objetivo de MicroMundo está dirigido a **crear cultura científica y concienciación ciudadana en cuestiones de Salud Global** en los jóvenes. Se pretende que sean los más jóvenes, los estudiantes de ESO y Bachillerato, los responsables de la **transmisión de ese conocimiento a la comunidad**. Pero un segundo objetivo, no menos importante, es el de generar y **potenciar vocaciones STEM (Science, Technology, Engineering, Mathematics, por sus siglas en inglés e interés) por el I+D en Biomedicina**. Esto es también una necesidad acuciante: en el informe “El Desafío de la Vocaciones STEM”, elaborado por la plataforma “DigitalES” publicado justo antes de la pandemia de SARS-CoV-2, se especifica que “cada vez son menos los interesados en realizar este tipo de formación, habiendo descendido los matriculados en carreras técnicas un 28 % en los últimos años, siendo además este descenso más marcado en chicas que en chicos (33 % chicas vs. 26 % chicos)”. Por tanto, en nuestro país, MicroMundo integra dos niveles educativos, universitario (alumnos de Grado y Máster) y preuniversitario (alumnos de Secundaria y Bachillerato) en un proyecto que amalgama los conceptos de Ciencia Ciudadana (implicación de la sociedad en un proyecto de investigación) y Aprendizaje-Servicio (aprendizaje activo de los estudiantes con impacto directo en la comunidad) (Valderrama, M.J. et al., 2018).

Para conseguir estos objetivos, diversos equipos de estudiantes universitarios imparten y coordinan el proyecto en colegios e institutos de su comunidad, coordinados por sus tutores (profesores e investigadores del área de Microbiología de las Facultades de Farmacia, Medicina, Veterinaria y Biología, cubriendo los tres vértices del triángulo **One Health**: salud humana, animal y medioambiental). En la UCM, unos treinta equipos de cinco estudiantes trabajan durante el curso académico en unos treinta institutos, implicando a unos 600 estudiantes en el trabajo experimental del proyecto. Otras universidades llevan a cabo el proyecto a distinta escala, de acuerdo a sus posibilidades. El trabajo experimental consiste en la toma de muestras de suelo y su análisis en condiciones asépticas para la exploración de su biodiversidad microbiana. Los estudiantes universitarios organizan la logística para preparar y transportar el material estéril y los cultivos desde la universidad a los centros educativos, donde se improvisa un laboratorio de microbiología con las pertinentes medidas de seguridad biológica. En él los jóvenes reciben la información sobre los objetivos del proyecto de manos

de los estudiantes universitarios y trabajan durante cuatro sesiones de laboratorio en el aislamiento en cultivo puro e identificación de posibles microorganismos productores de antibióticos. Para ello llevan a cabo ensayos de antibiosis sobre bacterias tester de características biológicas similares a las “superbacterias” responsables del fracaso terapéutico en clínica. Una vez catalogados, los nuevos microorganismos descubiertos por los estudiantes quedan a disposición de la comunidad científica para el descubrimiento de nuevos antibióticos u otras bioactividades.

Más allá de “jugar a ser Fleming”, los estudiantes de ambos niveles se implican en resolver un problema de salud global y en su diseminación a la sociedad, a la vez que tienen un primer contacto con la rutina de la investigación biomédica y se convierten en un vector para transmitir cultura científica a su comunidad sobre un problema que no siempre resulta fácil de comprender. MicroMundo ha recibido varios premios por su compromiso con la comunicación del uso racional de los antibióticos. Entre ellos, el premio Fundamed en 2018, Antibiotic Guardian en 2019 y el Premio PRAN en 2021. Este último ha sido otorgado por la excelente labor divulgativa realizada por los estudiantes durante los años de pandemia en internet y redes sociales, como alternativa al trabajo experimental que, por razones epidemiológicas, se trasladó al entorno virtual y que se puede visitar en el nuevo entorno virtual Es Misión Posible (<https://esmisionposible.com/>).



La pandemia de COVID-19 ha demostrado que necesitamos una sociedad preparada intelectualmente y técnicamente para enfrentarnos a desafíos de salud global. Implicar a nuestros jóvenes en las soluciones y formarlos para estar a la altura es el objetivo de MicroMundo.

VÍCTOR JIMÉNEZ CID

Catedrático. Dpto. de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Fuentes y más información:

C.J. I. Murray et al. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 399, 629-655.

J. O'Neill (2016) Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations, The Review on Antimicrobial Resistance.

M. J. Valderrama et al. (2018). Educating in antimicrobial resistance awareness: adaptation of the Small World Initiative program to service-learning. *FEMS Microbiology Lett*, 365, 1-9.





BLOQUE VII

CÓMO AFECTAN LOS FACTORES SOCIOECONÓMICOS A LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

LOS GRUPOS MÁS VULNERABLES EN EL PUNTO DE MIRA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

La resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud global que amenaza el bienestar de muchas personas. Lamentablemente las comunidades más vulnerables (los más pobres, las personas con patologías previas, las mujeres, los niños...) son las que más van a sufrir los efectos de la RAM.



La salud humana y la salud del planeta están bajo constante amenaza. La vulnerabilidad de las personas a estos peligros depende en gran medida de los determinantes sociales de la salud, es decir, de "las circunstancias en que las personas nacen crecen, trabajan, viven y envejecen, incluido el conjunto más amplio de fuerzas y sistemas que influyen sobre las condiciones de la vida cotidiana" (OMS). Los determinantes sociales de la salud suelen ser complejos y estar interrelacionados; contribuyen al estado de salud actual de una persona y a sus posibilidades de mantener una buena salud en el tiempo. Por ejemplo, las personas que viven en situación de pobreza tienen peor acceso a la educación, a una

vivienda digna, a condiciones correctas de saneamiento e higiene, etc.

Ciertos determinantes de la salud como la pobreza, la educación, el desempleo y la falta de hogar, están asociados a niveles más elevados de riesgo de contraer enfermedades infecciosas. Estas mismas condiciones dificultan el acceso a tratamientos antibióticos eficaces, en particular en países pobres. **El Banco Mundial estima que la resistencia a los antimicrobianos podría empujar a 28 millones de personas a la pobreza extrema en 2050.** También, la falta de higiene, de agua potable, de servicios de saneamiento apropiados,



asocian a una mayor exposición a enfermedades infecciosas, por lo que en general tienen más riesgo de contagio. Además, los expertos advierten que en un escenario de progresivo envejecimiento de la población y de crecientes enfermedades crónicas, es probable que la carga de los cuidados recaiga de forma desproporcionada sobre las mujeres. Esto podría llevar a muchas de ellas a dejar de trabajar para cuidar de sus familias y exponerse a condiciones económicas más precarias. Es por ello que las políticas sanitarias que abordan también el género son más eficaces ya que se centran más en las particularidades de las personas.

Los grupos con afecciones preexistentes, como

aumentan el riesgo de transmisión de estas enfermedades. La falta de condiciones higiénicas, la escasez de agua limpia, las infraestructuras sanitarias deficientes y la falta de recursos para una correcta gestión de los residuos genera un mayor riesgo de infección por microorganismos resistentes a los fármacos. Asimismo, las comunidades más pobres tienen menos oportunidades para acceder a tratamientos médicos de calidad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 7 % de los antibióticos en todo el mundo son falsificados o son de baja calidad.

Las variables sociodemográficas, como el género y la edad, representan otros factores de vulnerabilidad. Aunque los hombres y las mujeres comparten muchos de los riesgos que plantea la resistencia a los antimicrobianos (RAM), hay factores biológicos y laborales que aumentan el riesgo de infecciones en las mujeres. De hecho, las mujeres tienen un 27 % más de probabilidades de recibir una prescripción de antibióticos a lo largo de su vida en comparación con los hombres. Las infecciones del tracto urinario, por ejemplo, son más comunes en las mujeres, lo que puede dar lugar a graves complicaciones. El parto y el aborto exponen a las mujeres a una gran variedad de infecciones, lo que convierte a la RAM en un riesgo adicional para la salud materna. Además, las profesiones en las que predominan las mujeres (la enseñanza, la atención sanitaria, el cuidado de las personas, etc.) se

las personas con enfermedades crónicas y/o salud comprometida (cáncer, enfermedades hepáticas, diabetes, VIH, enfermedades cardíacas, o con terapia inmunosupresora, etc.) corren un mayor riesgo de padecer complicaciones y de morir por una infección resistente a los medicamentos. Lo mismo ocurre en otros grupos vulnerables, como los ancianos, en particular aquellos que viven en centros de atención de larga duración, ya que padecen múltiples afecciones crónicas, incluidos problemas de salud mental, que los hacen más vulnerables ante cualquier amenaza para su salud. Muchos ancianos sufren de soledad y aislamiento social, lo que aumenta el riesgo de enfermedades, como la demencia, accidentes cerebrovasculares, depresión, ansiedad, etc. Los niños también, en particular los neonatos, son otro grupo vulnerable, ya que cada año mueren 200.000 recién nacidos por infecciones causadas por microorganismos resistentes.

Otro factor sociodemográfico que se ha relacionado con el desarrollo y transmisión de la RAM es la densidad de población, ya que se estima que el riesgo de transmisión de enfermedades es mayor en zonas con aglomeraciones en comparación con los barrios de baja densidad.

Todos estos casos demuestran la importancia de los determinantes sociales como factores que aumentan la vulnerabilidad de la sociedad frente a amenazas que ponen en

peligro su salud. Estos factores van más allá de los entornos sanitarios y hospitalarios y pueden afectar la salud de las personas. De hecho, durante la pandemia de COVID-19 hemos observado cómo los grupos más frágiles, como los ancianos y las personas con patologías previas, han sufrido las peores consecuencias de esta crisis sanitaria mundial. Estos mismos grupos serían más vulnerables a los riesgos relacionados con la RAM. Es por ello que los planes de acción contra el desarrollo y la propagación de la RAM requieren incluir el concepto de vulnerabilidad, ya que condiciones tanto sociales como biológicas/físicas podrían condicionar gran parte de sus impactos sanitarios. La prevención y el control de la resistencia a los antimicrobianos requieren esfuerzos que van más allá de la reducción del consumo de antibióticos.

En un contexto global donde diferentes amenazas contra la salud de las personas (la RAM, los contaminantes, el cambio climático, el incremento de enfermedades crónicas, enfermedades emergentes etc.), pueden actuar simultáneamente agravando la consecuencia de las mismas, las vulnerabilidades de la población quedarán aún más expuestas. Por lo que las acciones contra la RAM que abordan la vulnerabilidad en su estrategia, también conseguirán al mismo tiempo una serie de co-beneficios en relación a otros riesgos de salud como los que están relacionados al cambio climático. Asimismo, al abordar un problema tan complejo como la RAM sería oportuno ampliar la visión de la vulnerabilidad también a animales y ecosistemas.

ALINE CHIABAI

Profesora en Investigación y coordinadora del grupo de investigación Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

ESTIBALIZ BAROJA

Asistente de Investigación en el grupo Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

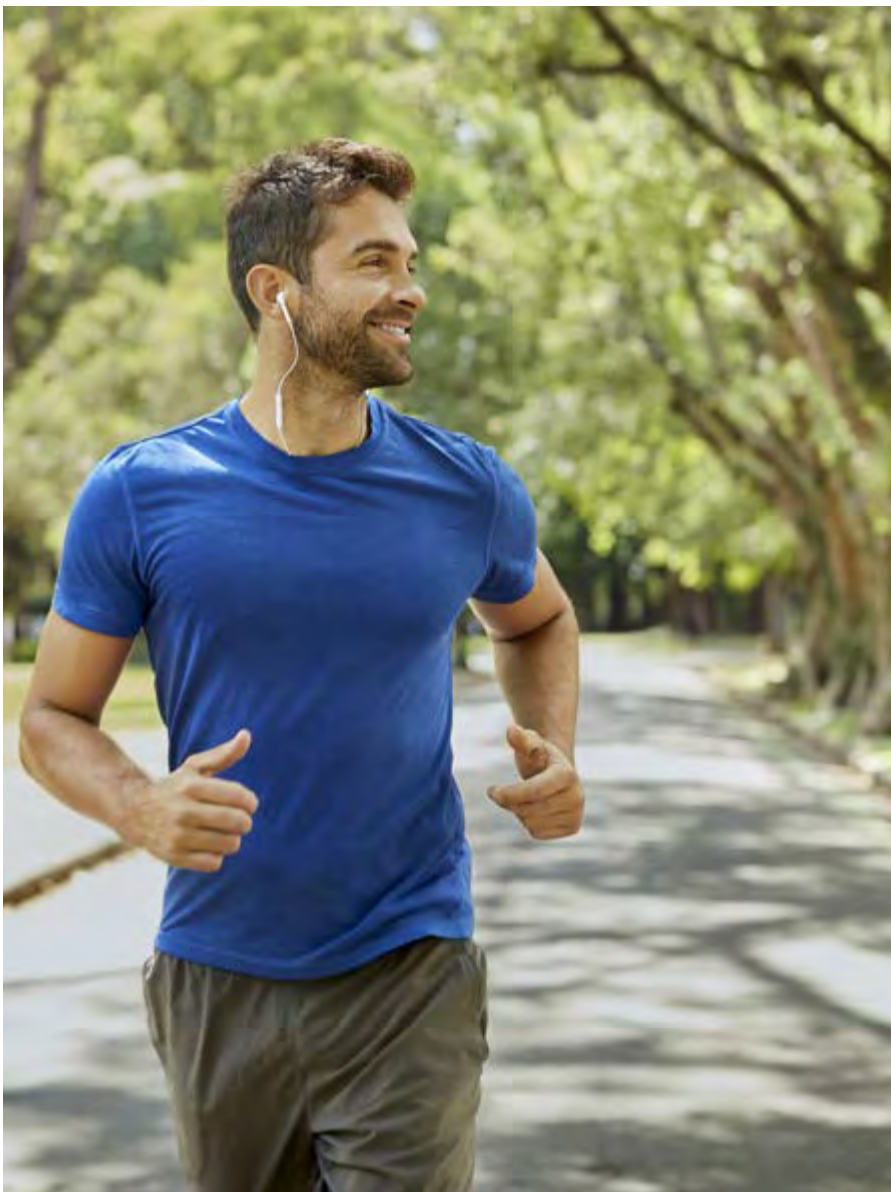
INMACULADA BATALLA

Investigadora Postdoctoral en el grupo Agricultura, Uso del Suelo y Silvicultura. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

Fuentes y más información:

- Allel, K., García, P., Labarca, J., Munita, J. M., Rendic, M., Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana, & Undurraga, E. A. (2020). Socioeconomic factors associated with antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli* in Chilean hospitals (2008–2017). *Revista Panamericana de Salud Pública*, 44, 1. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.30>
- Augustine, S., & Bonomo, R. A. (2011). Taking stock of infections and antibiotic resistance in the elderly and long-term care facilities: A survey of existing and upcoming challenges. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 1(3), 190–197. <https://doi.org/10.1556/EuJMI.1.2011.3.2>
- Batheja, D., & Goel, S. (2022, marzo 8). Antimicrobial Resistance and Gender. Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (CDDEP). <https://cddep.org/blog/posts/antimicrobial-resistance-and-gender/>
- Bornbusch, S., & Grube, A. (2019, noviembre 26). Antibiotic Resistance in Wildlife Population and Wild Ecosystems. Plan A Academy. <https://plana.earth/academy/antibiotic-resistance-wildlife-ecosystem/>
- Emory Health Sciences. (2021, aprile 28). Human antibiotic use threatens endangered wild chimpanzees: Antimicrobial resistant bacteria getting into watershed. *ScienceDaily*. <https://www.sciencedaily.com/releases/2021/04/210428113813.htm>
- Fernández-Palacios, J. M., Kreft, H., Irl, S. D. H., Norder, S., Ah-Peng, C., Borges, P. A. V., Burns, K. C., de Nascimento, L., Meyer, J.-Y., Montes, E., & Drake, D. R. (2021). Scientists' warning – The outstanding biodiversity of islands is in peril. *Global Ecology and Conservation*, 31, e01847. <https://doi.org/10.1016/j.gecco.2021.e01847>
- OMS. (2018). Antimicrobial resistance and primary health care (WHO/HIS/SDS/2018.57).
- Parsons, M. B., Travis, D. A., Lonsdorf, E. V., Lipende, I., Elchoufi, D., Gilagiza, B., Collins, A., Kamenya, S., Tauxe, R. V., & Gillespie, T. R. (2021). Antimicrobial Resistance Creates Threat to Chimpanzee Health and Conservation in the Wild. *Pathogens*, 10(4), 477. <https://doi.org/10.3390/pathogens10040477>
- Schröder, W., Sommer, H., Primrose, E., Federico Foschi, G., Hellman, J., Evengard, B. & Tacconelli, E. (2018). Gender differences in antibiotic prescribing in the community: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 71, Pages 1800–1806, <https://doi.org/10.1093/jac/dkw054>

LA PROMOCIÓN DE LA SALUD COMO ACCIÓN DETERMINANTE PARA ABORDAR LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS



La lucha contra la resistencia a los antimicrobianos se ha convertido en uno de los mayores desafíos para los agentes de salud pública. En un contexto socio-sanitario en el que la ciudadanía se encuentra debilitada por el envejecimiento poblacional, las enfermedades no transmisibles y las desigualdades sociales, las personas somos más vulnerables frente a amenazas como la RAM. Por ello es esencial fomentar planes basados en la promoción de la salud.

Pero, ¿qué entendemos por salud?

Los humanos llevamos preguntándonos qué es la salud y qué significa estar saludable desde los comienzos de la humanidad. Existen tantas interpretaciones del concepto como culturas en el mundo y etapas históricas, todas estas definiciones reflejan las creencias y los conocimientos científicos de cada época.

Si nos remontamos a la antigüedad, la definición del término salud estaba estrechamente ligada al culto a las deidades y a los conceptos

sobrenaturales. Fue el médico griego Hipócrates de Cos (460-377 a.C.), considerado el padre de la medicina en el mundo occidental, el primero en romper con esta concepción de la salud como recompensa por el servicio a la divinidad. Hipócrates consideraba la salud como un estado de equilibrio entre el cuerpo, la mente y el entorno; la enfermedad, en cambio, era la condición de su desequilibrio. La salud era considerada el producto de factores ambientales y de comportamiento, en consonancia con la literatura más reciente sobre los determinantes de salud.

En el siglo V, los anglosajones utilizaron la palabra “salud” para definir el estado y la condición de estar sano o completo, incluyendo las dimensiones mental, emocional y espiritual. Esta percepción de la salud perduró durante muchas décadas hasta el siglo XIX, cuando la Escuela Anatómica Alemana estableció las raíces del concepto de salud en el contexto de las células e identificó los factores desencadenantes de la enfermedad y la patología. Uno de los principales representantes de esta escuela fue el patólogo Rudolf Virchow (1821-1902). A lo largo del siglo XX, tanto la mayor consideración de los componentes subcelulares como los descubrimientos a nivel microbiológico condujeron a la construcción del término salud como estado libre de enfermedades. Esta visión de la salud fue ampliamente aceptada durante la primera mitad del siglo XX.

En 1948 la OMS propuso una definición más holística de la salud, definiéndose como “un estado de completo bienestar

físico, mental y social y no solo como la ausencia de enfermedad o dolencia”. En la segunda mitad de este siglo, la mejora de las condiciones sanitarias, la nutrición, la higiene y el saneamiento; y el descubrimiento de los antibióticos y otros avances en medicina, permitieron reducir las enfermedades infecciosas y aumentar la esperanza de vida en general. Esto cambió los patrones de las enfermedades: las personas ya no morían, sino que convivían con las enfermedades crónicas. Esta convivencia con las enfermedades crónicas, junto a un excesivo énfasis en la necesidad de un “bienestar físico completo”, contribuiría involuntariamente, según algunos autores, a la “medicalización de la sociedad”, y a mayores niveles de dependencia de fármacos, constituyendo un riesgo de salud añadido.

Años después, en 1974 Marc Lalonde, Ministro de Sanidad del Canadá, desarrolló una serie de determinantes de la salud, haciendo hincapié en 4 grupos de factores (estilos de vida, biología humana, medio ambiente y sistema de asistencia sanitaria). En los estilos de vida encontramos factores como el estrés, el mal uso de los servicios sanitarios, el sedentarismo, la alimentación, etc. Lalonde también propuso un análisis de la adecuación del gasto sanitario para los diferentes determinantes de la salud, encontrando que la distribución era inadecuada en aquel momento, con un porcentaje muy bajo de gasto dedicado a intervenciones para promover mejoras en los estilos de vida y el medio ambiente, y sin embargo responsable de la mayor parte de la mortalidad de la población.



En 1987 se propuso la Carta de Ottawa, un manifiesto en el que se especificaron los determinantes sociales, económicos, ambientales y políticos, que definen las condiciones y causas que “determinan” la salud. La carta afirma que “las condiciones y requisitos para la salud son: la paz, la educación, la vivienda, la alimentación, la renta, un ecosistema estable, la justicia social y la equidad.” Por otro lado, el documento defiende que “para alcanzar un estado adecuado de bienestar físico, mental y social, un individuo o grupo debe ser capaz de identificar y realizar sus aspiraciones, de satisfacer sus necesidades, y de cambiar o adaptarse al medio ambiente” (Figura 1). Históricamente, esto surge en un contexto en el que las enfermedades infecciosas, que antes eran la principal causa muerte, son sustituidas por un incremento de las enfermedades crónicas, que se asocian a un aumento de la esperanza de vida y a factores de

riesgo como la dieta, la falta de ejercicio física, el consumo de alcohol, la contaminación ambiental. Poniendo de manifiesto la necesidad de modificar los estilos de vida poco saludables para hacer frente al aumento de las enfermedades crónicas. La propuesta de la Carta de Ottawa se integra también en una nueva corriente de salud pública que incluye respuestas a la creciente globalización y promueve el empoderamiento de la población en relación a su salud y su vida.

Figura 1. Imagen de la cubierta de la Carta de Ottawa para la promoción de la salud 1986.



Fuente: WHO (1986).



Algunas definiciones más recientes incluyen el concepto ecológico de salud, según el cual la salud está asociada a la capacidad de los individuos de ajustarse a su entorno. Otros autores afirman que la salud se basa en la satisfacción de las necesidades: en primer lugar, las físicas; después, la seguridad; el amor y la pertenencia; la estima y, por último, la autorrealización.

Todo este conjunto de conceptos pone de manifiesto la necesidad de incluir los determinantes sociales en la definición del concepto salud, ya que estos proporcionan al individuo las condiciones clave para sentirse sano. Estos determinantes son responsables también de las desigualdades en materia de salud. La Organización Mundial de la Salud explica que las condiciones sociales y económicas determinan nuestros riesgos de padecer enfermedades, pero al mismo tiempo ofrecen oportunidades de acción para mejorar nuestra salud.

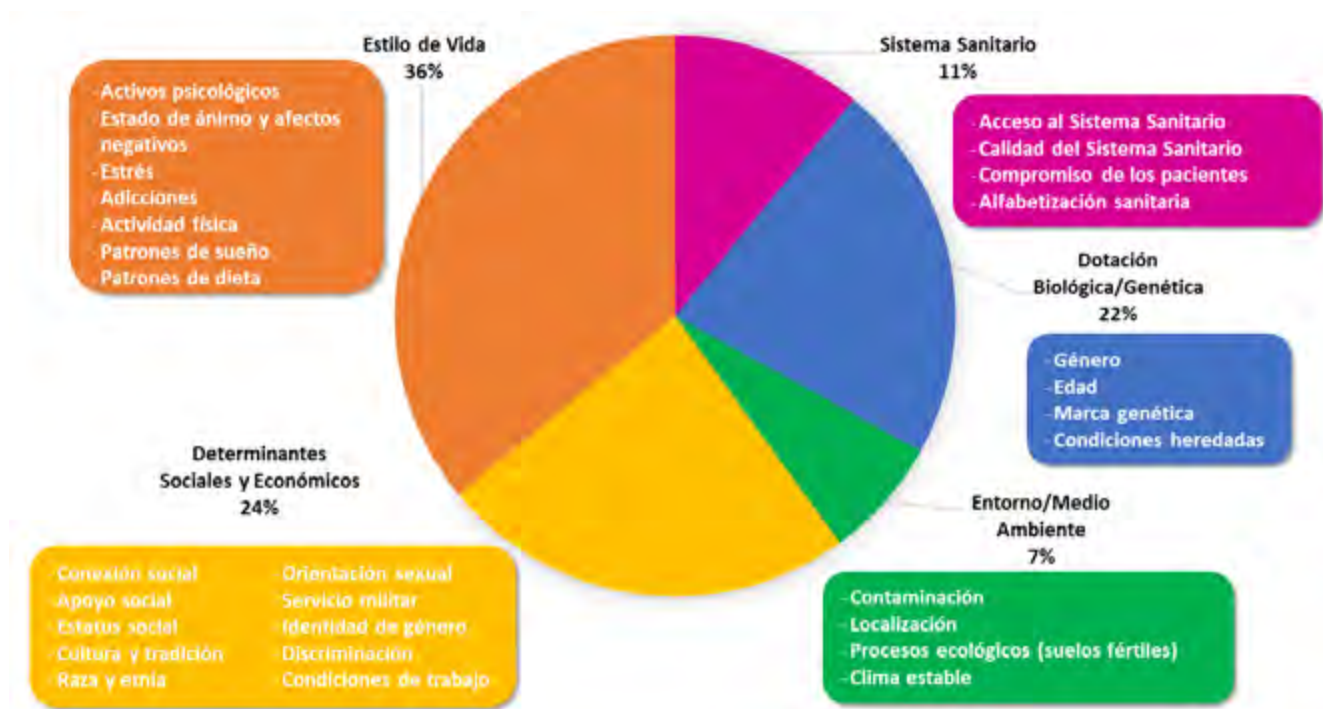
¿Qué entendemos por promoción de la salud?

La promoción de la salud está vinculada a una definición positiva, es decir se focaliza en los factores de salud que hay que perseguir, en lugar de la idea de evitar la enfermedad. La promoción de la salud es el proceso que permite a la población obtener el control sobre su propia salud, lo que significa también la capacidad de satisfacer sus necesidades, realizar sus aspiraciones y adaptarse al entorno. Por ejemplo, en la Carta de Ottawa se propusieron cinco estrategias para la promoción de la salud: elaborar políticas que priorizan la salud, crear entornos saludables, reforzar la acción comunitaria en cuestiones sanitarias, promover el empoderamiento de la población sobre su salud y reorientar a los servicios sanitarios con el objetivo de promover los estilos de vida más saludables a todos niveles (físico, mental, emocional).

Esta perspectiva implicaría acciones de información y capacitación a la población teniendo como objetivo modificar los determinantes de la salud, los cuales incluyen determinantes sociales, ecológicos, biológicos, sociales, políticos, comerciales, culturales, etc. El 67 % de los factores que determinan la salud, estarían relacionados con estilo de vida y las condiciones socio-económicas y medioambientales, que además están vinculados entre sí (Figura 2). Por lo que,

actuando con políticas de mejora en esos contextos, se lograrían muchos beneficios en materia de salud, que se traducirían en beneficios económicos para la sociedad y el sistema sanitario.

Figura 2. Resumen de los principales determinantes de salud.



Fuente: Choi & Sonin, 2018.

¿Por qué la promoción de la salud es clave para hacer frente al impacto de la RAM en la salud humana?

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es un problema que afecta a miles de personas cada día. Los expertos advierten de que si no se toman medidas urgentes para el año 2050 casi 10 millones de personas podrían morir cada año a causa de infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos. Una población debilitada por enfermedades crónicas y una mala salud, y con desigualdades socioeconómicas, es más vulnerable frente a amenazas como la RAM, y su posible interacción con otras cuestiones como por ejemplo el cambio climático y la contaminación ambiental.

En un contexto en el que el mundo se enfrenta a múltiples amenazas, la promoción de la salud es una estrategia esencial para crear una comunidad más resiliente. La promoción

de la salud significa mejorar también la salud mental de la población, lo que implica reducir el estrés, mejorar la gestión individual de las emociones, reducir el aislamiento social, especialmente de los ancianos, etc. Según la Organización Mundial de la Salud, la salud mental es “un estado de bienestar en el que la persona realiza sus capacidades y es capaz de hacer frente al estrés normal de la vida, de trabajar de forma productiva y de contribuir a su comunidad”. La promoción de la salud, en su término más amplio, aportaría entonces una serie de co-beneficios a la sociedad: ahorros sanitarios por reducir las enfermedades, mejoras en la productividad, aumento de la calidad de vida, etc. Generaría impactos positivos en todos los sectores, permitiendo un funcionamiento más eficaz de la sociedad en su conjunto. Es por ello que muchos expertos consideran esencial incluir estrategias de promoción de la salud a múltiples niveles en los planes de lucha contra la RAM.

En conclusión, los modelos innovadores exigen una reorientación de las políticas a todos los niveles, tomando la salud como objetivo central en todas las acciones con enfoques como “Health in All Policies” (Leppo, 2013), junto con procesos de cooperación institucional y de participación y empoderamiento de los ciudadanos. Acciones que ya han sido probadas en otros casos con resultados exitosos, como por ejemplo en planes de control para el consumo de tabaco como el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (2003). En el que se plantearon medidas en relación a la reducción de la demanda, protección del entorno, cooperación científica y técnica en materia de educación e información, acuerdos institucionales, recursos económicos, etc.

**ALINE CHIABAI**

Profesora en Investigación y coordinadora del grupo de investigación Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

ESTIBALIZ BAROJA

Asistente de Investigación en el grupo Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

INMACULADA BATALLA

Investigadora Postdoctoral en el grupo Agricultura, Uso del Suelo y Silvicultura. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

Fuentes y más información:

Badash, I., Kleinman, N. P., Barr, S., Jang, J., Rahman, S., & Wu, B. W. (2017). Redefining Health: The Evolution of Health Ideas from Antiquity to the Era of Value-Based Care. *Cureus*, 9(2), e1018. <https://doi.org/10.7759/cureus.1018>.

Busse, R., World Health Organization, & European Observatory on Health Systems and Policies (A c. Di). (2010). Tackling chronic disease in Europe: Strategies, interventions and challenges. World Health Organization on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies.

Choi, E., & Sonin, J. (2018). Determinants of Health Visualized. <https://www.goinvo.com/vision/determinants-of-health/#references>

Conti A. (2018). Historical evolution of the concept of health in Western medicine. *Acta Biomed*, 89(3), 352-4 <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/6739>

Boruchovitch, B., & Mednick, R. (2002). The meaning of health and illness: some considerations for health psychology. *Psico USF*, 7(2), 175-183.

Huber, M., Knottnerus, J. A., Green, L., Horst, H. van der, Jadad, A. R., Kromhout, D., Leonard, B., Lorig, K., Loureiro, M. I., Meer, J. W. M. van der, Schnabel, P., Smith, R., Weel, C. van, & Smid, H. (2011). How should we define health? *BMJ*, 343, d4163. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4163>

Lalonde, M. (1974). A new perspective on the health of Canadians. A working document. Minister of National Health and Welfare. Government of Canada. ISBN 0-662-50019-9.

Leppo, K. (A c. Di). (2013). Health in all policies: Seizing opportunities, implementing policies. Ministry of Social Affairs and Health, Finland.

López-Fernández, L. A., Solar Hormazábal, O., López-Fernández, L. A., & Solar Hormazábal, O. (2017). Repensar la Carta de Ottawa 30 años después. *Gaceta Sanitaria*, 31(6), 443-445. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.12.013>

WHO. (1986). The Ottawa Charter for Health Promotion. Geneva, Switzerland. <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/ottawa/en/index.html>.

WHO. (2003). WHO Framework Convention on Tobacco Control & World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Convention-Cadre de l'OMS Pour La Lutte Antitabac, 36.



LOS IMPACTOS DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN LOS OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE

La resistencia a los antimicrobianos afecta la vida de miles de personas cada día, cuya salud se ve condicionada por múltiples determinantes socioeconómicos que a su vez obstaculizan alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible.

Aunque el descubrimiento de los antibióticos ha sido uno de los mayores hitos de la medicina moderna, el uso inadecuado de antimicrobianos en plantas, animales y humanos; las medidas inadecuadas en entornos sanitarios, comunidades e industria alimentaria; y la falta de acceso equitativo a recursos sanitarios, entre todos, ha acelerado el proceso de desarrollo de las resistencias a los antimicrobianos (RAM) hasta tal punto que las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos ya no responden a los medicamentos de forma efectiva.

La RAM no solo causa miles de muertes y sufrimiento adicional, sino que también pone en peligro la vida de muchos animales, la esperanza de vida global, la seguridad alimentaria y el medioambiente. El Banco Mundial ha estimado que, de no tomar medidas urgentes ahora, en el año 2050 la economía mundial podría perder el 4 % del PIB anual (debido a pérdidas en productividad económica aumento de costes sanitarios, etc.), como consecuencia de los impactos de la RAM en todos los sectores donde afecta

directa o indirectamente. Esta pérdida de la capacidad económica podría llevar a más de 28 millones de personas a una situación de extrema pobreza para ese mismo año. Los costes sanitarios podrían elevarse tanto que la lucha por el logro de una cobertura sanitaria mundial estaría amenazada, debido a que la atención sanitaria se convertiría en un servicio cada vez más inaccesible e insostenible. A causa del incremento de las resistencias, las intervenciones quirúrgicas rutinarias podrían convertirse en operaciones arriesgadas, con un aumento de coste. Según datos recientes, los costes sanitarios en países de bajos ingresos podrían ascender un 25 % para el año 2050 si la RAM sigue en aumento.

¿Cómo afecta la resistencia a los antimicrobianos a los Objetivos de Desarrollo Sostenible?

En 2015, la Organización de las Naciones Unidas (ONU) presentó los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), mostrando el compromiso de las naciones para



erradicar la pobreza extrema y abordar la degradación medioambiental promoviendo a su vez, la paz, la justicia social y la prosperidad. La lucha contra la RAM es un fenómeno inherente a los ODS. Cuando progresamos con muchos de los ODS también avanzamos en contener el desarrollo y propagación de las resistencias y viceversa.

Según la Guía para las Naciones Unidas (2021), existen dos ODS relacionados directamente a indicadores de la evolución de la RAM.

- ODS 3.d.2 Porcentaje de infecciones causadas por microorganismos resistentes a antimicrobianos.
- ODS 3.d.3 Proporción de estructuras sanitarias que ofrecen recursos disponibles, asequibles y sostenibles.

Aunque la vigilancia de estos indicadores es esencial, la RAM afecta a muchos de los ODS de manera directa e indirecta, por lo que es imperativo desarrollar planes que también aborden estas cuestiones y las integren (Tabla 1).



Tabla 1. Resumen de las relaciones entre los ODS y la lucha contra la RAM.

ODS	Maneras en las que la RAM impide alcanzar el ODS	Maneras en las que avanzar con los ODS beneficia la lucha contra la RAM
	<ul style="list-style-type: none"> • Las personas que viven en la pobreza son más propensas a las enfermedades infecciosas y tienen menos posibilidades de acceder a un tratamiento eficaz. • Los elevados costes de tratamiento médicos y las infecciones crónicas empobrecen a millones de personas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las estrategias para proteger económicamente y socialmente a la ciudadanía garantizan el acceso universal a servicios sanitarios de calidad y contribuyen a disminuir el impacto de la RAM.
	<ul style="list-style-type: none"> • La RAM aumenta los costes de la sanidad animal y la producción disminuye poniendo en riesgo la seguridad alimentaria. • En el peor escenario de la RAM la producción ganadera disminuirá un 11 % en países de bajos ingresos para 2050. 	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollar sistemas de producción de alimentos sostenibles reducirá la dependencia a los antimicrobianos (producción y consumo local, ganadería ligada al territorio, etc.). • Un mayor asesoramiento en el manejo de los animales puede reducir el número de infecciones y por lo tanto la necesidad de utilizar antimicrobianos.

ODS	Maneras en las que la RAM impide alcanzar el ODS	Maneras en las que avanzar con los ODS beneficia la lucha contra la RAM
	<ul style="list-style-type: none"> Las infecciones por microorganismo resistentes causan 700.000 muertes al año. La RAM aumenta los costes sanitarios y la atención médica se convertirá inaccesible para muchos. La RAM obstaculiza la lucha contra enfermedades como la malaria, el VIH y la tuberculosis. La reducción de la mortalidad infantil y juvenil depende de la eficacia de los antibióticos. Hoy en día 200.000 neonatos mueren cada año a causa de infecciones farmacorresistentes. Se calcula que en todo el mundo mueren más de 30.000 mujeres al año como consecuencia de infecciones graves al dar a luz. 	<ul style="list-style-type: none"> Las estrategias para reducir los riesgos de RAM están vinculadas con el derecho al acceso a la asistencia sanitaria universal. Mejorar el acceso a los antimicrobianos de alta calidad, reducir los antibióticos de amplio espectro, y evitar los medicamentos falsificados reducen la RAM. Promover un uso correcto y responsable de los antimicrobianos. Poner en marcha intervenciones de promoción de la salud, con políticas que prioricen la salud, reforzando la acción comunitaria en cuestiones sanitarias. Promover el empoderamiento de la población sobre su salud, y orientar los servicios sanitarios para promover estilos de vida más saludables (a nivel físico, mental, emocional).
	<ul style="list-style-type: none"> Las mujeres tienen más probabilidad de adquirir infecciones urinarias por microorganismos resistentes. El aborto y dar a luz aumentan el riesgo de padecer enfermedades infecciosas (incluyendo las resistentes) y afectan a la salud materna. Las enfermedades infecciosas resistentes incrementarán la necesidad de cuidados, y ya que esa responsabilidad generalmente aún recae desproporcionadamente sobre las mujeres, este grupo será más expuesto. Además, las profesiones en las que predominan las mujeres, como la enseñanza y la atención sanitaria, también se asocian a una mayor exposición a enfermedades infecciosas. 	<ul style="list-style-type: none"> Las políticas sanitarias incluyen perspectiva de género para que se desarrollen unas políticas centradas en los problemas de las mujeres. De este modo, se puede reducir la vulnerabilidad de este grupo frente a la RAM. Además, es necesario proponer la "atención centrada en las personas" (person centred care), en este caso las mujeres. Este tipo de marcos sanitarios fomentan la participación activa de las personas en colaboración con los profesionales de salud.

ODS	Maneras en las que la RAM impide alcanzar el ODS	Maneras en las que avanzar con los ODS beneficia la lucha contra la RAM
 <p>6 AGUA LIMPIA Y SANEAMIENTO</p>	<ul style="list-style-type: none"> En los países menos desarrollados el 60 % de instalaciones sanitarias carecen de sistemas de saneamiento y el 50 % tienen falta de acceso a agua limpia; esto contribuye a la propagación de enfermedades infecciosas y aumenta el consumo de antimicrobianos. Una gran cantidad de estos últimos terminan en ecosistemas acuáticos empeorando el acceso al agua limpia. 	<ul style="list-style-type: none"> El acceso a agua limpia y a sistemas de saneamiento reduciría el número de enfermedades infecciosas y por lo tanto el consumo de antimicrobianos. Esto contribuiría también a mejorar la salud y bienestar de la población.
 <p>8 TRABAJO DECENTE Y CRECIMIENTO ECONÓMICO</p>	<ul style="list-style-type: none"> En el año 2030, el aumento de la mortalidad y la morbilidad debidas a la RAM podría causar una disminución de la producción económica mundial del 1-3 %, ya que habría una reducción de la oferta de mano de obra. 	<ul style="list-style-type: none"> Una mejora de las condiciones económicas permitiría reducir el impacto de la RAM, solo si son complementadas con una reducción de las desigualdades socio-económicas. Menor pobreza, mayor acceso a servicios sanitarios, mejor nivel de educación, etc., son también prerequisites para estilos de vida más saludables y más sostenible, que mejoran la resiliencia de la población frente a nuevos riesgos sanitarios.
 <p>9 INDUSTRIA, INNOVACIÓN E INFRAESTRUCTURA</p>	<ul style="list-style-type: none"> El aumento de la RAM limita el desarrollo de nuevos antibióticos debido a un aumento de los costes en innovación para el desarrollo de nuevas tecnologías. Descubrir y desarrollar nuevos antibióticos no es rentable para la industria farmacéutica. Muchas compañías han desistido en la búsqueda de antibióticos, se han centrado en la producción de productos con mayor beneficio económico, como por ejemplo tratamientos contra el cáncer. 	<ul style="list-style-type: none"> Producción local y de calidad de fármacos y mejor acceso a las tecnologías sanitarias. La inversión en I+D es vital para el desarrollo de nuevos antimicrobianos y diagnósticos, sin embargo, estos nuevos compuestos deben utilizarse con extrema precaución con el objetivo de evitar la aparición de nuevas resistencias, y evitar errores del pasado. La financiación de la investigación también debe incluir la raíz del problema (incluir el análisis histórico, no centrarse únicamente en la búsqueda de soluciones, etc.), para ofrecer soluciones que perduren a largo plazo. El avance debe centrarse también en la mejora de los estilos de vida, la transformación de la sociedad, innovación social. Hacen falta nuevos modelos económicos que permitan mejorar la rentabilidad de los antibióticos, y también promover su financiación.

ODS	Maneras en las que la RAM impide alcanzar el ODS	Maneras en las que avanzar con los ODS beneficia la lucha contra la RAM
	<ul style="list-style-type: none"> • La RAM puede incrementar las desigualdades sociales. Ciertos grupos son especialmente vulnerables a las infecciones farmacorresistentes. Entre estos grupos se encuentran las mujeres, los niños, los inmigrantes, las personas con patologías previas, los refugiados, las personas empleadas en determinados sectores y las personas en situación de pobreza. 	<ul style="list-style-type: none"> • La lucha para la reducción de las desigualdades contribuye a reducir la probabilidad de padecer enfermedades infecciosas (mayor educación, mejores condiciones de vida y de higiene, etc.) y a reducir el riesgo de morir por una infección farmacorresistente (mayor accesibilidad sanitaria, mejores tecnologías y atención médica, mejores infraestructuras y servicios sanitarios, etc.). • Los grupos afectados por las desigualdades además son los más perjudicados por la RAM, en consecuencia, una mayor protección de los mismos reducirá el impacto general de la RAM.
	<ul style="list-style-type: none"> • El aumento de temperatura promueve la transferencia horizontal de resistencias entre bacterias y por lo tanto contribuyendo a la propagación de la RAM. • El calentamiento global está cambiando la distribución (espacial y temporal) y el ciclo vital de vectores de enfermedades infecciosas (por ejemplo, los mosquitos) favoreciendo su supervivencia y lo incrementa la transmisión de enfermedades infecciosas. • Algunos microorganismos aumentan la producción de gases de efecto invernadero en presencia de antibióticos. • Los eventos climáticos extremos (sequías e inundaciones) aumentan el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas debido a que se aumenta la vulnerabilidad en la población: la calidad del agua y las condiciones sanitarias favorables disminuyen, el hacinamiento de personas aumenta, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las medidas de mitigación y adaptación al cambio climático contribuyen a reducir los impactos de eventos climáticos extremos. A consecuencia se reduce la transmisión de enfermedades infecciosas resistentes. • Debido a que gran parte de la lucha contra las desigualdades frente a los impactos del cambio climático (la mejora las condiciones de vida y de higiene, accesibilidad sanitaria, etc.) reducen también el riesgo de RAM y viceversa. Las medidas de protección para personas vulnerables frente a los impactos del cambio climático, mejorará las condiciones de esas personas frente a los efectos de la RAM.

ODS	Maneras en las que la RAM impide alcanzar el ODS	Maneras en las que avanzar con los ODS beneficia la lucha contra la RAM
 <p>14 VIDA SUBMARINA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El uso inadecuado de antimicrobianos en acuicultura (tratamiento de toda la población de peces, gestión inadecuada de los residuos, etc.) el desarrollo y la propagación de RAM y pone en riesgo la fauna y los recursos marinos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fomentar un uso sostenible de antimicrobianos en la acuicultura reduce el riesgo de la RAM y mejora la salud de los ecosistemas marinos. • Gestionar adecuadamente la liberación de contaminantes y residuos en entornos costeros reduce la RAM y mejora las condiciones de la vida submarina.
 <p>17 ALIANZAS PARA LOGRAR LOS OBJETIVOS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Para hacer frente a la RAM se necesita la colaboración entre todos los sectores pertinentes (humano, animal, vegetal y medio ambiente) y a todos los niveles (regional, nacional y mundial). • Trabajar en colaboración y adoptar enfoque multi-intra-interdisciplinarios significa adoptar el enfoque de “One Health” para la RAM. 	

ALINE CHIABAI

Profesora en Investigación y coordinadora del grupo de investigación Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

ESTIBALIZ BAROJA

Asistente de Investigación en el grupo Salud y Clima. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

INMACULADA BATALLA

Investigadora Postdoctoral en el grupo Agricultura, Uso del Suelo y Silvicultura. Centro Vasco para el Cambio Climático (BC3).

Fuentes y más información:

OMS. (2017). Fact sheets on sustainable development goals: Health targets. www.euro.who.int/sdgs

OMS. (2020). The fight against Antimicrobial Resistance is closely linked to the Sustainable Development Goals (Antimicrobial resistance). Health topics. <https://sustainabledevelopment.un.org>

OMS, FAO, ONU, & OIE. (2021). Antimicrobial resistance and the United Nations Sustainable Development Cooperation Framework (pag. 24). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346658>

COLECCIONA Y DESCARGA LOS OBSERVATORIOS DE SALUD Y MEDIO AMBIENTE DKV: [DKV.ES/CORPORATIVO/ OBSERVATORIOS](http://DKV.ES/CORPORATIVO/OBSERVATORIOS)

2008



2010



2012



2013



2014



2015



2015



2016



2017



2017



2017



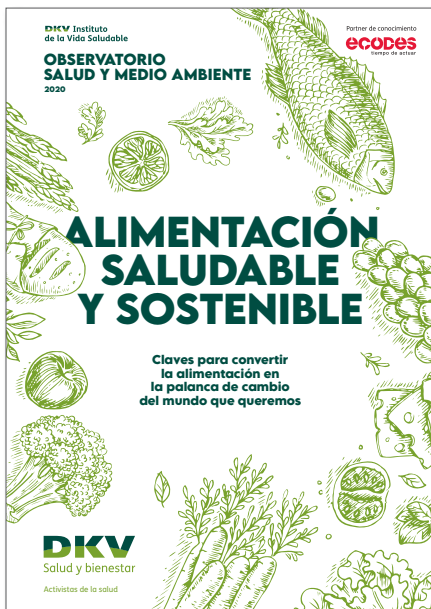
2018



2019



2020



2020



COLECCIONA Y DESCARGA LOS OBSERVATORIOS DE SALUD Y MEDIO AMBIENTE DKV: [DKV.ES/CORPORATIVO/ OBSERVATORIOS](https://DKV.ES/CORPORATIVO/OBSERVATORIOS)

2021



**SER ACTIVISTAS
ES NUESTRA MEJOR
FORMA DE SER**

PLANETA SALUD

DKV
Salud y bienestar

COMPROMISOS 2030



Ser la **primera** aseguradora del país **climático-positiva**.



Impulsaremos emprendedores y startups que trabajan en **soluciones de salud ambiental**.



Compensar todas las emisiones generadas por la empresa desde su creación (1932).



Apoyaremos a la ciencia en la difusión de la investigación del **impacto del cambio climático** sobre la salud.



Calcularemos y ayudaremos a reducir las **emisiones** generadas por nuestros **grupos de interés**. Seremos la primera compañía en completar el alcance 3 (en 2023).



Combatiremos la desinformación y las fake news sobre ciencia, salud y cambio climático.



Desarrollaremos productos, soluciones y servicios innovadores frente al **cambio climático**.



Introduciremos el impacto climático y el **vector ambiental en el cálculo del riesgo** de nuestros seguros de salud.



Plantaremos al menos **1 millón de árboles** hasta el año 2030.



Fijaremos **objetivos ambientales y climáticos** para todos los directivos de DKV.