

# MATERIA 3: UTILIZACIÓN SOSTENIBLE DE RECURSOS NATURALES

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN 3: El impacto del cuidado de la salud humana y animal en el recurso natural del agua desde un enfoque holístico One Health.**

Objetivo 2: El papel del recurso natural del agua en la resistencia a antibióticos desde un enfoque holístico One Health.

NOVIEMBRE 2021

## tiempo de actuar

Edita: Ecodes

Diseño Gráfico: Estudio Veridika. [www.veridika.com](http://www.veridika.com)

Fecha: Noviembre de 2021

# Índice

<b>RESUMEN EJECUTIVO</b>	<b>5</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN: LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS, UN PROBLEMA DE SALUD GLOBAL</b>	<b>13</b>
LOS ANTIBIÓTICOS: CONCEPTO E HISTORIA	15
CAUSAS DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS	16
EL CONCEPTO “ONE HEALTH”	17
<b>2. LAS BASES MOLECULARES DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS Y SU DISEMINACIÓN EN LOS ECOSISTEMAS MARINOS</b>	<b>20</b>
LOS PRIMEROS HABITANTES DEL PLANETA	21
LA IMPORTANCIA DE LA COMUNICACIÓN: EL PAPEL DE LOS ANTIBIÓTICOS	22
MODOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS	23
LA RESISTENCIA, MECANISMOS DE DEFENSA. GENES DE RESISTENCIA	25
MOVILIZACIÓN DE GENES DE RESISTENCIA. HERENCIA O TRANSFERENCIA	27
<b>3. EL PAPEL DEL MEDIO AMBIENTE COMO RESERVORIO DE RESISTENCIAS Y CONECTOR DE LOS DISTINTOS ECOSISTEMAS BACTERIANOS. EL PAPEL DEL AGUA</b>	<b>29</b>
CONTAMINANTES EMERGENTES IMPLICADOS EN LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICOS	31
EL PAPEL AGLUTINADOR DE LA ACTIVIDAD HUMANA DEL LITORAL Y SU EFECTO EN LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS. RUTAS DE DIFUSIÓN	32
EL AGUA Y LAS EXPLOTACIONES AGRO-GANADERAS Y SU DIFUSIÓN A TRAVÉS DEL AGUA	33
LAS DEPURADORAS DE AGUAS RESIDUALES, UNA ASIGNATURA PENDIENTE	35
<b>4. LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS Y LOS OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE</b>	<b>38</b>
INTRODUCCIÓN	39
CÓMO AFECTA LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS A LOS OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE	39
RETOS PARA ABORDAR LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS DE UNA MANERA EFICAZ	44
<b>5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>46</b>





## Resumen ejecutivo

## Resumen ejecutivo

La resistencia a los antibióticos representa una de las mayores amenazas para la salud humana, la salud animal y el medio natural. A pesar de que el avance científico nos ha proporcionado muchas ventajas y soluciones en el ámbito de la salud, el conocimiento del fenómeno de la resistencia a los antibióticos es aún limitado, como también lo son las medidas para mitigar y solventar el problema. El incremento de la resistencia está afectando a muchos ámbitos de la sociedad y representa un problema de salud a nivel global. La carencia de un sistema normativo común en todos los países que regule firmemente las líneas de actuación para el control del problema, la falta de formación especializada tanto de los profesionales del sistema sanitario como de la población, y las desigualdades en el sistema económico-social entre otras, son las causas principales de la propagación y agravación de la resistencia a los antibióticos.

Con el presente documento se pretende dar a conocer el problema de la resistencia a los antibióticos explicando qué es, su naturaleza desde un punto de vista molecular, las causas de su aumento, los mecanismos de diseminación y su efecto negativo sobre el desarrollo de las sociedades. Además, se pretende enfatizar en la necesidad de abordar el problema de las resistencias no sólo desde un punto de vista sanitario, sino desde diferentes aspectos tanto de salud animal como medioambiental ya que implica a numerosas actividades. Por ello, el enfoque utilizado hará hincapié en la necesidad de que las distintas áreas del conocimiento colaboren para encontrar soluciones más eficaces al problema. De cara a solventar las múltiples carencias citadas se pone en evidencia la necesidad de una mayor inversión en atención sanitaria y ciencia para controlar la proliferación de bacterias patógenas resistentes. Además, el alcance de este documento subraya también la importancia y la necesidad de informar y educar a la comunidad en sus distintos niveles e incidir en la necesidad de promover la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenible desarrollados por la Organización de las Naciones Unidas.

En los últimos años se ha constatado un incremento en el número de casos de enfermedades infecciosas como la neumonía, tuberculosis, septicemia, gonorrea y enfermedades transmitidas a través de los alimentos que resultan difíciles o imposibles de tratar a medida que los antibióticos pierden su eficacia. Las infecciones por bacterias resistentes se cobran más de 700.000 vidas al año en el mundo (Da Silva Jr. et al 2020), 33.000 en Europa y 4.000 en España (PRAN 2021) y en términos económicos suponen un gasto de 1.500 millones de euros en Europa (WAAAR 2018).

El descubrimiento de la penicilina en 1928 por Alexander Fleming dio comienzo a la "Edad de Oro" de los antibióticos, caracterizada por el desarrollo de múltiples clases de antibióticos. Sin embargo, el mismo descubridor pocos años después daba un aviso a la comunidad sobre el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los antibióticos.

Las prácticas diarias de consumo inapropiado de antibióticos en el ámbito sanitario y en la comunidad han agravado la propagación de la resistencia a estos fármacos. Según el *European Centre for Disease*

*Prevention and Control* (ECDC), en 2020 la media europea de consumo de antibióticos de uso sistemático en la comunidad y en el ámbito hospitalario fue de 16,4 DHD, y en España esta unidad de medida se elevó hasta 19,8 DHD. Además del exceso de prescripción, muchos y muchas pacientes no siguen el tratamiento recetado de manera adecuada. Hay que considerar también que hay algunos países donde la regulación no es muy estricta y los antibióticos se pueden adquirir sin receta médica tanto para uso humano como veterinario y el consumo de estos fármacos es aún mayor empeorando el problema de las resistencias y su propagación. El origen de todos estos comportamientos es, por tanto, un desconocimiento general del fenómeno principalmente por parte de los y las profesionales sanitarios y de la comunidad.

Los antibióticos se usan para tratar infecciones bacterianas. Las bacterias son formas de vida procariotas, lo que significa que sus células no tienen ni orgánulos (estructuras dentro de las células que realizan funciones específicas) ni núcleo (su material genético se mezcla con el resto de los componentes de la célula), lo que les confiere mucha plasticidad genética. Desde su origen en el mundo, han empleado estrategias comunitarias que han hecho que las bacterias colonizaran cualquier tipo de ambiente, desde el más caluroso al más frío y también el más contaminado. Para entender el fenómeno de la resistencia a los antibióticos y sus modalidades de propagación no hay que subestimar esta extraordinaria capacidad de adaptación.

Las bacterias pueden desarrollar múltiples mecanismos de resistencia, algunos de ellos son: la reducción de permeabilidad de la membrana, la sobreexpresión de bombas de achique, la expresión de enzimas hidrolizantes o modificadoras de antibióticos, mutaciones de las dianas o el desarrollo de estructuras de protección como las biopelículas. Estos mecanismos pueden ser intrínsecos (propiedad natural) o adquiridos y son desarrollados por las propias bacterias como estrategia de supervivencia. Se distinguen tres procesos principales: mutaciones que alteran la secuencia de ADN, reordenamientos genéticos y adquisición de nuevo material genético de otras bacterias a través de la transferencia horizontal de genes, por transformación natural o a través de fagos. La transferencia horizontal es la principal causante de la diseminación del fenómeno de la resistencia, ya que permite el intercambio de genes de resistencia entre bacterias lo que añade características ventajosas que les permiten sobrevivir a la presión ambiental específica. La transferencia horizontal se puede producir a través de cualquiera de los siguientes mecanismos: a través de bacteriófagos, plásmidos conjugativos y movilizables, islas genómicas, elementos transponibles e integrones.

El fenómeno de la resistencia adquirida tiende a desarrollarse en presencia de cantidades reducidas o subletales de antibióticos en el ambiente, ya que concentraciones superiores resultan letales para ellas. Las bacterias son capaces de adquirir información para modificar parte de su genoma, desarrollando estrategias de defensa más o menos específicas. En este sentido, las funciones en los entornos naturales de estas moléculas en pequeñas concentraciones necesitan una investigación más profunda, ya que actualmente los estudios disponibles al respecto son muy escasos.

Los contaminantes pueden favorecer el crecimiento de microbios y el incremento de algunas de sus funciones fisiológicas, esto fue descubierto por el farmacólogo del siglo XIX Hugo Schulz, que observó que ciertos desinfectantes podían tener un efecto estimulante sobre el crecimiento de la levadura a bajas concentraciones. De hecho, se ha observado que múltiples compuestos como metales, plaguicidas y desinfectantes pueden inducir una co-selección de genes de resistencia a los antibióticos. Por lo tanto, no siempre es necesaria la presencia de antibióticos para generar bacterias resistentes. La implicación de estos “contaminantes emergentes” en la resistencia a los antibióticos es un claro ejemplo de la complejidad y dimensión del problema. Esta interacción dentro de la enmarañada red de diseminación de las resistencias a los antibióticos recalca la importancia del nexo humano-medioambiente y señala la clara codependencia entre ambas, comprendiendo así, que la lucha contra la propagación de las resistencias debe de considerar su naturaleza intrincada.

Se ha analizado a fondo el papel del agua como aspecto fundamental a tener en cuenta para poder mirar el problema de la resistencia de forma global. Los sistemas acuáticos, de hecho, son especialmente críticos en las rutas de transmisión de resistencias, y es que los residuos de antibióticos que liberamos en heces y orina terminan en los ríos que transportan y dispersan antibióticos a lo largo de su trayectoria hasta que finalmente desembocan en el mar. Se ha visto que la mayoría de los sistemas acuáticos se encuentran altamente colonizados por bacterias resistentes, convirtiéndose así en focos de transferencia de genes

de resistencia a los antibióticos y, en consecuencia, donde se produce la evolución de la resistencia. Además, los litorales desempeñan un papel muy importante como hábitat de microbios, plantas y animales. En entornos costeros, la variación geográfica es muy heterogénea a escala mundial. Esto se debe a que su abundancia depende de múltiples factores tanto físicos como socioeconómicos.

Otro punto a considerar es que 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 en ecosistemas costeros. La aglutinación de ciudades en el litoral y la alta exposición de los seres humanos mediante el uso recreativo de aguas contaminadas aumenta significativamente el riesgo de exposición a bacterias y genes de resistencia, convirtiendo las zonas costeras en “puntos calientes” de desarrollo y transmisión de resistencias. Por ejemplo, la ingestión directa de agua en lugares de recreo (agua de mar, lagos) es una vía por la que la población y los animales podrían estar directamente expuestos. De hecho, existe una asociación entre la exposición al agua de baño costera y la colonización intestinal por bacterias resistentes a los antibióticos. Al igual que en seres humanos, la colonización por bacterias resistentes ha sido estudiada en animales pertenecientes a sistemas litorales como aves, marsopas y focas. Otro ejemplo impactante de estos “puntos calientes” son las depuradoras de aguas residuales, donde la presión selectiva para el desarrollo de bacterias y genes de resistencia es mayor que en otros reservorios.

Entre las causas de la propagación de la resistencia, no podemos olvidar el papel de la actividad humana en la obtención de alimentos. Ejemplo de ello es la actividad ganadera, donde los antibióticos se usan de forma habitual y a menudo, de forma masiva como medida de prevención. Resulta complicado estimar de forma precisa a nivel mundial la cantidad de antimicrobianos que se usan en ganadería, ya que su distribución y uso no está tan regulado como en humanos y difiere entre países. Por ello es importante mejorar el diagnóstico para garantizar una prescripción veterinaria mejor orientada y concienciación de los ganaderos.

Con respecto a la agricultura, aunque el uso de enmiendas orgánicas en los suelos pueda parecer una buena idea, contamina con antibióticos el agua de escorrentías superficiales, las aguas subterráneas, las aguas para riego, así como las redes de saneamiento. Y no solo eso, sino que estos antibióticos son absorbidos tanto por las plantas y los cultivos, como por el resto de elementos del ecosistema presentes en los suelos. Serían necesarias medidas que limiten y controlen la cantidad utilizable de antibióticos en este tipo de actividad para evitar afectar a todos estos elementos. Pero no es solo el antibiótico suministrado directamente a los animales o a las plantas lo que genera problemas, el agua de riego contaminada con bacterias o genes de resistencia también expone a estos seres a desarrollar bacterias resistentes. Por eso es muy importante como consumidores tener unas prácticas de higiene, limpieza y formas de cocción que garanticen la seguridad de los alimentos respecto a la transmisión de resistencia antibacteriana a través de estos.

El aumento de las resistencias a los antibióticos es de tal magnitud, que amenaza seriamente los Objetivos de Desarrollo Sostenible propuestos por la ONU en la Agenda 2030. Estos objetivos se desarrollaron con el propósito de proteger el planeta, eliminar la pobreza y lograr prosperidad y bienestar para toda la humanidad. De hecho, como se evidencia en este documento, es imposible tomar medidas sin considerar los distintos problemas que afectan a la humanidad, ya que están directamente relacionados.

El efecto de la resistencia a los antibióticos sobre la salud es dramático dado que las infecciones que ocasionan estas bacterias son difíciles o imposibles de tratar aumentando la morbi-mortalidad de pacientes y ocasionando gran sufrimiento humano. La Medicina tal y como la conocemos está en peligro ya que todo acto quirúrgico necesita una profilaxis antibiótica. Además, el efecto será mayor en los colectivos más vulnerables, como por ejemplo las mujeres, y así otro de los objetivos en riesgo es la igualdad de género, ya que las enfermedades infecciosas no afectan igual a hombres y mujeres, tanto por cuestiones de sexo biológico como de género. La dotación genética de los cromosomas X e Y es muy diferente y afecta especialmente al sistema inmune. Este hecho hace que las mujeres tengan respuestas inmunes más potentes, ocasionando una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes. También se ha comprobado que la probabilidad de morir por una infección resistente ocasionada por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina, es un 30% mayor en mujeres que en hombres, lo que pudiera ser debido a

una mayor predisposición o a que los diagnósticos y tratamientos no están adecuados y por tanto no son tan efectivos en mujeres.

También el impacto económico que ocasionan las resistencias se considera ya un factor en las previsiones de pobreza de los países. La carga económica que supone la resistencia para los países es enorme pero los datos demuestran que lo es mucho más para los países de ingresos bajos. Se calcula que para el 2030, si no se contiene, empujará a la extrema pobreza a 24 millones de personas.

Otro de los objetivos que se ha analizado por su relación con el problema de la resistencia a antibióticos es el cambio climático. Es un factor crítico que actúa como favorecedor de las resistencias, ya que el aumento de las temperaturas favorece el crecimiento de microorganismos; la contaminación del aire favorece la supervivencia y movilidad de las bacterias suspendidas en el polvo; y los movimientos poblacionales de los animales a distintos ecosistemas debidos a cambios en su entorno habitual facilitan la diseminación de la resistencia.

Otro punto analizado, incide en la necesidad de soluciones globales y desde un punto de vista integrativo que incluyan grupos multi y transdisciplinarios fruto de la colaboración estricta entre las instituciones políticas de los distintos países. En el año 2015 la Organización Mundial de la Salud lanzó el Plan de Acción Global contra la Resistencia a los Antimicrobianos con el objetivo de desarrollar planes que permitan prevenir y tratar las enfermedades infecciosas usando medicamentos seguros y efectivos. Los objetivos de este plan son: mejorar la concienciación y el entendimiento de la resistencia antimicrobiana a través de la divulgación, educación y formación; recogida de datos e investigación; mejorar el saneamiento, higiene y medidas de prevención de infecciones; optimizar el uso de antibióticos en salud humana y animal; y desarrollar planes de financiación sostenible y aumentar los fondos para nuevos antibióticos, técnicas diagnósticas, vacunas, etc.

Finalmente, se analiza su efecto sobre la educación de calidad, uno de los pilares más importantes para el control de la resistencia. La formación de profesionales de la salud competentes y que puedan desarrollar en su práctica un uso apropiado de antibióticos es vital. Se recomienda la implementación de los contenidos de los grados relacionados con Ciencias de la Salud (humana, animal y medioambiental) sobre resistencias a los antibióticos y concienciar a los y las estudiantes sobre la importancia de este tema en su futuro profesional. Y no solo es importante la formación en el ámbito universitario, la educación y concienciación de la ciudadanía en este tema para que las políticas de control sean eficaces es fundamental.

Debido a la complejidad del problema, es necesario adoptar un enfoque integral *“One Health”*, para proporcionar una comprensión más holística e interdisciplinaria del problema y proponer posibles soluciones que no se lograrían con enfoques aislados. Este enfoque integrador va más allá de la resistencia a los antimicrobianos, ya que pone la salud en perspectiva con otros grandes problemas medioambientales y climáticos. El enfoque *“One Health”* invita a conocer a fondo un determinado problema para identificar todas sus facetas y tener una visión global de las causas que lo han originado, a qué elementos afecta y de qué manera. Sólo con ese análisis profundo de un fenómeno es posible identificar los aspectos más importantes a considerar para elaborar medidas de prevención.

Entre los temas importantes que se deberían priorizar en la investigación sobre resistencias a los antibióticos citamos:

- El papel del medio ambiente en la propagación y desarrollo de la resistencia
- La contribución de las diferentes actividades humanas
- El papel de los contaminantes emergentes
- El papel del cambio climático
- El problema en personas inmunodeprimidas y/o con enfermedades crónicas debidas a contaminación medioambiental, estilo de vida y determinantes socio-económicos
- Los enlaces con otras disciplinas que abarcan el nexo entre biodiversidad y salud como el rol de la microbiota intestinal en el sistema inmune y las infecciones
- La necesidad de incluir programas de promoción de salud a la población general en los planes de acción.

La promoción de la salud, como base para mejorar la resiliencia de la población frente a los múltiples riesgos futuros, incluye la priorización de la salud a todos niveles, la creación de entornos favorables al bienestar y al desarrollo de aptitudes personales, el reforzamiento de la acción comunitaria, y la reorientación de los servicios sanitarios.

La integración de todo este conocimiento permitiría plantear de forma más específica intervenciones de prevención a diferentes niveles.

# RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS



## LO QUE DEBES SABER

700.000 vidas al año en el mundo



Gasto de 1.500 millones € en Europa



GASTO EXTRA  
650 - 1.500 €/día  
8.900 - 35.000 €/paciente



"Una de las 10 mayores amenazas para la salud global"

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

**PRIMERA CAUSA DE MUERTE EN EL MUNDO**

**2050** 10 millones de muertes a nivel mundial

## LOS OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE ESTÁN EN RIESGO

- 17 OBJETIVOS
- 15 DE ELLOS AFECTADOS:

TODOS LOS ÁMBITOS

SALUD, IGUALDAD, POBREZA, ECONOMÍA Y TRABAJO, CONSUMO, ECOSISTEMAS Y CAMBIO CLIMÁTICO, PAZ Y JUSTICIA, ALIANZAS Y EDUCACIÓN

### OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE



## CAUSAS DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Exceso de prescripción



Falta de desarrollo de nuevos antibióticos



Automedicación y finalización prematura del tratamiento



Falta de higiene, agua limpia y saneamiento

Uso excesivo de antibióticos en ganadería



Contaminantes emergentes



Uso de antibióticos



Ganadería



Las depuradoras eliminan <50% de los antibióticos del agua

Fármacos en aguas fluviales



Antibióticos

Bacterias en sistemas fluviales



Bacterias resistentes

## ONE HEALTH

La salud humana, la salud animal y la salud del medio ambiente están interrelacionadas y dependientes

ES NECESARIO DISEÑAR UN PLAN DE ACCIÓN A MÚLTIPLES NIVELES Y DE MANERA MULTIDISCIPLINAR



# RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

¿QUÉ PODEMOS HACER?



## ALIANZAS, COORDINACIÓN Y POLÍTICAS

- Crear planes de acción contra la resistencia a los antibióticos
- Informar sobre el impacto de la resistencia
- Crear marcos regulatorios sobre el uso de los antimicrobianos

## COMUNIDAD

- Toma de antibióticos sólo bajo prescripción médica
- Seguimiento correcto de los tratamientos
- Lavado de manos frecuente
- Acceso a agua limpia y saneamiento



## CENTROS MÉDICOS

- Medidas de higiene para el control de las infecciones
- Prescripción de antibióticos sólo cuando es necesario
- Suministro de agua limpia
- Tratamiento correcto de las aguas residuales

## GANADERÍA Y AGRICULTURA

- Vacunación
- Tratamiento antibiótico a animales cuando es necesario y bajo supervisión veterinaria
- Prohibición del uso de antibióticos como estimuladores de crecimiento y profilaxis
- Buenas prácticas en la producción de alimentos de origen animal y vegetal



## INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

- Inversión por parte del sector público y privado
- Desarrollo de nuevos antimicrobianos

## NOTIFICACIÓN Y RECOGIDA DE DATOS

- Seguimiento y vigilancia de las infecciones resistentes y del nivel de resistencia





**1. Introducción. La  
resistencia a los  
antibióticos, un  
problema de salud  
global**

# La resistencia a los antibióticos, un problema de salud global

---

El año 2020 quedará en la memoria como el año en el que el mundo se paró debido a la pandemia causada por el SARS-Cov-2, desde entonces se han producido más de 5 millones de muertes (OMS 2021) y se ha puesto en relieve la vulnerabilidad del ser humano y la necesidad de inversión en atención sanitaria y ciencia. Y mientras todos los esfuerzos se centran en la COVID-19, la resistencia a los antibióticos aumentaba como una pandemia gemela y silenciosa y que representa una de las mayores amenazas para la salud global, la seguridad alimentaria y el desarrollo. Cada vez es mayor el número de casos de enfermedades infecciosas como neumonía, tuberculosis, septicemia, gonorrea o enfermedades transmitidas a través de los alimentos que resultan difíciles o imposibles de tratar a medida que los antibióticos pierden su eficacia (OMS 2021). Es por ello que, si no se toman medidas urgentes, el mundo está abocado a una “Era Post-antibiótica” limitando dramáticamente la medicina moderna y en la que, muchas infecciones comunes e intervenciones rutinarias serán potencialmente mortales. El problema es de tal magnitud que, si no se pone soluciones a tiempo, pone en riesgo el logro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible creados por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) como parte de la agenda 2030.

Las infecciones por bacterias resistentes se cobran más de 700.000 vidas al año en el mundo (Da Silva Jr.et al 2020), 33.000 en Europa y 4.000 en España (PRAN 2021) y en términos económicos supone un gasto de 1.500 millones de euros en Europa (WAAAR 2018). Si la tendencia sigue el ritmo actual, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ya ha advertido que en el año 2050 se podría alcanzar la cifra de 10 millones de muertes al año a nivel mundial por infecciones de bacterias resistentes, siendo esta la primera causa de muerte y provocando más muertes incluso que el cáncer.

*La Organización Mundial de la Salud (OMS) ya ha advertido que en el año 2050 se podría alcanzar la cifra de 10 millones de muertes al año a nivel mundial por infecciones de bacterias resistentes, siendo esta la primera causa de muerte y provocando más muertes incluso que el cáncer.*

La resistencia a los antibióticos se produce naturalmente, ya que las bacterias sufren mutaciones constantemente que pueden dar como resultado cepas resistentes. En presencia de estos fármacos, aquellas bacterias que tienen mutaciones ventajosas que les permiten sobrevivir y hacer frente al antibiótico sobreviven y se convierten en la población mayoritaria desplazando a las cepas sensibles. Las supervivientes se reproducen y transmiten esa resistencia a las células hijas que, a su vez, pueden transferir a las bacterias del entorno. En otras ocasiones la resistencia se consigue a través de la adquisición de elementos genéticos móviles que se transfieren de unas bacterias a otras.

La OMS publicó en 2017 la primera lista de bacterias patógenas prioritarias resistentes a los antibióticos, en la que se incluían las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana. Esta lista se elaboró con el objetivo de guiar y promover la investigación y desarrollo (I+D) de nuevos antibióticos para tratar las infecciones provocadas por estas bacterias multirresistentes. Estos patógenos se dividen en tres categorías según la urgencia en que se necesitan nuevos antibióticos: prioridad crítica, alta o media.

## Los antibióticos: concepto e historia

Los antibióticos son medicamentos de origen natural o sintético empleados en medicina humana y veterinaria para tratar las infecciones producidas por bacterias, y no las producidas por virus u otros microorganismos. El primer antibiótico moderno data de 1909 cuando Paul Ehrlich, médico alemán, descubrió que la arsfenamina era efectiva en el tratamiento de la sífilis, aunque el mismo Ehrlich se refirió a este descubrimiento como "quimioterapia". En 1928, Alexander Fleming descubrió la penicilina accidentalmente cuando observó que en una placa con un cultivo bacteriano que se dejó abierta por error, había crecido el hongo *Penicillium notatum*. El hongo había inhibido el crecimiento de la bacteria en aquellas zonas donde se había desarrollado. La sustancia producida por este moho empezó a producirse en masa y a comercializarse en 1941, dando comienzo a la llamada "Edad de Oro" de los antibióticos. En los próximos años se desarrollarían nuevos antibióticos como la estreptomycin (1944), el cloranfenicol (1947), la eritromicina (1952), la vancomicina (1955), la gentamicina (1963), ampicilina (1961), etc.

Cuando en 1945 Alexander Fleming recibió el Premio Nobel de Medicina, ya predijo el fenómeno de la resistencia: "Llegará un momento en que la penicilina podrá ser comprada en las tiendas. Entonces existirá el peligro de que un hombre ignorante pueda fácilmente aplicarse una dosis insuficiente de antibiótico y que, al exponer a los microbios a una cantidad no letal del medicamento, los haga resistentes".

Y en efecto, antes de la comercialización de la penicilina ya existían bacterias con la habilidad de sobrevivir a ésta, por lo que tras su entrada en el mercado y su uso extendido se empezaron a describir las primeras resistencias. En la década de los 60, la aparición *Staphylococcus* resistente a metilicina y *Pseudomonas* resistentes a gentamicina ponen en alerta a la comunidad científica. Sin embargo, este fenómeno fue en aumento con el incremento de la resistencia a la ampicilina en los años 70, la aparición de bacterias resistentes a vancomicina en los 90 y la extensión de la resistencia a diferentes clases de antibióticos incluyendo los de última generación (Quiñones et al 2017). El paso del tiempo ha demostrado que a pesar de que se utilicen nuevos antibióticos, las bacterias siempre encuentran la manera de adaptarse y resistir a su efecto.

***“Llegará un momento en que la penicilina podrá ser comprada en las tiendas. Entonces existirá el peligro de que un hombre ignorante pueda fácilmente aplicarse una dosis insuficiente de antibiótico y que, al exponer a los microbios a una cantidad no letal del medicamento, los haga resistentes”- Alexander Fleming***

---

## Causas de la resistencia a los antibióticos

Aunque la resistencia a antibióticos se produce de manera natural, el uso excesivo e inapropiado que el ser humano ha hecho de los antibióticos ha provocado que la aparición de resistencias se acelere y se diseminen más rápidamente.

El uso inadecuado de estos fármacos se produce ya desde la práctica clínica, donde se tiende a prescribir antibióticos de amplio espectro de forma sistemática, en lugar de elegir el más adecuado para cada caso, lo que favorece que se desarrollen resistencias. El consumo exagerado de antibióticos es uno de los mayores factores que producen resistencia y es por ello que es una medida muy a tener en cuenta si se quieren desarrollar medidas de control. La unidad de medida utilizada para calcular el consumo de antibióticos es la dosis diaria definida por cada 1.000 habitantes y día (DHD). Según el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), en 2020 la media europea de consumo de antibióticos de uso sistemático en la comunidad y en el ámbito hospitalario fue de 16,4 DHD, y en España esta unidad de medida se elevó hasta 19,8 DHD. Esto sitúa a nuestro país en el puesto 22 de un total de 27 países que reportan estos datos según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Además, en aquellos países donde los antibióticos se pueden adquirir sin receta médica tanto para uso humano como veterinario, el consumo de estos fármacos es aún mayor empeorando el problema de las resistencias y su propagación.

Además del exceso de prescripción, muchos y muchas pacientes no siguen el tratamiento recetado de manera adecuada, interrumpiéndolo a medida que los síntomas mejoran. Esto es un error, ya que si dentro de la población bacteriana que está causando la infección hay alguna resistente, esta será la que sobreviva y transmita esta resistencia a sus descendientes, siendo al final estas bacterias las que predominen. Esto se traduce alargando el tiempo de curación, aumentando el riesgo de complicaciones y reduciendo las posibilidades de supervivencia (WAAAR 2018). Por otro lado, algunas personas optan por la automedicación y toman antibióticos guardados de tratamientos anteriores para tratar infecciones no producidas por bacterias como la gripe o el resfriado común. Los antibióticos no son eficaces contra ese tipo de infecciones y, por tanto, su uso en procesos gripales y catarrales es totalmente inútil contribuyendo además a la propagación de las resistencias.

Puesto que los antibióticos utilizados en medicina veterinaria pertenecen a los mismos grupos químicos que los utilizados en medicina humana, los animales también pueden ser portadores de bacterias resistentes y/o genes de resistencia favoreciendo así su diseminación en el medio ambiente. No es ningún secreto que durante muchos años se han empleado los antibióticos en las granjas de animales y piscifactorías como fármaco de engorde y para prevenir infecciones. Sin embargo, el uso de estos fármacos como estimuladores del crecimiento fue ilegalizado por la Unión Europea en el año 2006, y por la *United States Food and Drug Administration* (FDA) en 2017, y su uso como medicamento está limitado a aquellas situaciones en las que el animal esté enfermo y exista riesgo de contagio al resto de animales (EUR-Lex). Aunque aún son numerosos los países en los que no se lleva un control estricto del uso veterinario de antibióticos, sí que está habiendo una mejoría estos últimos años. Según el informe anual publicado por la *World Organisation for Animal Health* (OIE) en 2019 el número de países que usan los antimicrobianos como factores de crecimiento ha disminuido de 60 a 45. Y aunque aún son 72 países los que carecen de un marco definido que regule su uso como promotores del crecimiento, sí ha habido una reducción desde el último informe en el que eran 110 los países sin una regulación establecida.

El acceso a agua limpia, saneamiento e higiene es fundamental para el control de las infecciones, sin embargo, esto no es tarea fácil en aquellos países con escasez de recursos. Alrededor de 1,9 millones de personas mueren cada año por enfermedades infecciosas debido a la falta de agua potable, saneamiento e higiene (OMS 2019) y un 40% de los centros médicos en países de pocos recursos no tiene suministro de agua. Además, más del 70% del planeta carece de tratamiento de aguas residuales o alcantarillado y los desechos fecales se vierten directamente en la superficie o en aguas subterráneas. Esto provoca que finalmente, las aguas residuales provenientes de los hospitales, comunidad, granjas y actividades agrícolas conteniendo bacterias y genes de resistencia vayan al medio ambiente y finalmente a través del agua y de los alimentos vuelvan a ser consumidas por las personas y los animales, promoviendo así su diseminación en la comunidad a través de un circuito que termina siempre volviendo a los seres humanos.

Uno de los factores vitales a tener en cuenta para atajar el problema, es el desarrollo de nuevas moléculas efectivas contra estas cepas resistentes. Desde la llamada “Edad de Oro” (1945-1965) en la que se descubrieron y desarrollaron muchos de los antibióticos que aún hoy se utilizan, ha habido una visible disminución de la inversión privada y pública en el desarrollo de nuevos antibióticos, especialmente en la última década. Lo cual está motivado por la poca rentabilidad de estos fármacos en comparación con los utilizados para tratar el cáncer o las enfermedades crónicas como la diabetes o la hipertensión arterial. Según el informe sobre agentes antibacterianos en desarrollo clínico y preclínico publicado por la OMS en 2020, la investigación y el desarrollo de antibióticos son impulsados principalmente por pequeñas o medianas empresas, mientras que las grandes farmacéuticas siguen quedándose fuera. El informe indica que desde julio de 2017 sólo han sido aprobados 11 nuevos antibióticos por la *US Food and Drug Administration* (FDA) o la *European Medicines Agency* (EMA). Salvo alguna excepción, estos fármacos tienen un beneficio clínico limitado frente a los tratamientos ya existentes, ya que más del 80% pertenecen a los grupos existentes de antibióticos para los cuales ya hay resistencias descritas. Además, el informe deja claro que los fármacos en desarrollo clínico no tienen como objetivo las bacterias extremadamente resistentes o panresistentes.

### **El concepto “One Health”**

La perspectiva “One Health” o “Una salud” nace precisamente de la conexión que existe entre la salud humana, la salud animal y la salud del medio ambiente. La salud de uno de estos niveles afecta a la salud de los demás y por tanto son interdependientes, poniendo en evidencia la necesidad de diseñar un plan de acción donde el problema de la resistencia es abordado a múltiples niveles y de manera multidisciplinar. De aquí surge una iniciativa conjunta entre la OMS, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) para trabajar en colaboración y así poder controlar la resistencia desde este enfoque.

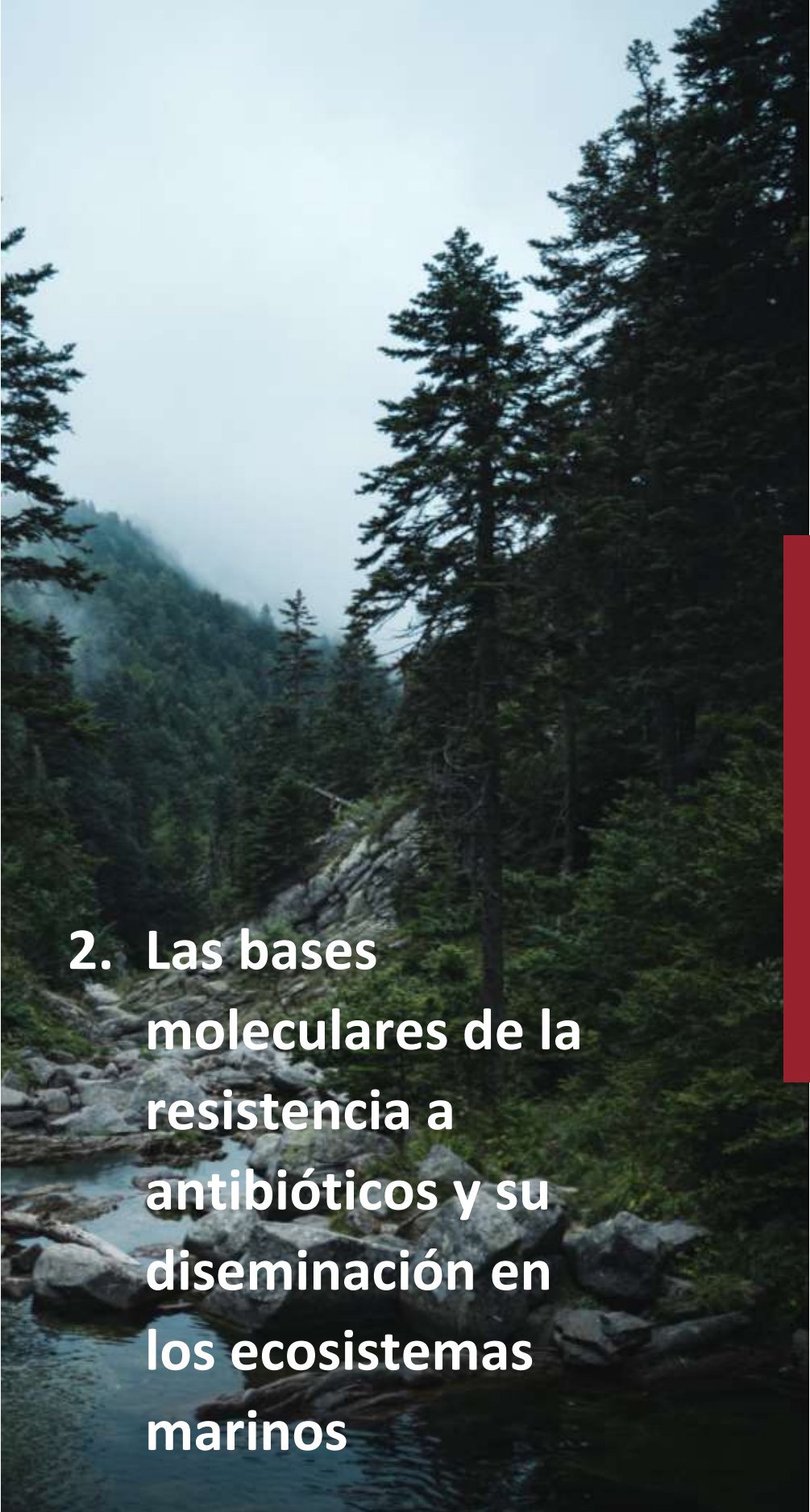
Sin embargo, cuando se concibió el concepto “One Health”, la colaboración inicial entre la medicina humana y la veterinaria dio lugar a un inevitable sesgo de la investigación hacia las enfermedades zoonóticas y su control y vigilancia. De esta manera, se ignoraron otras cuestiones importantes como la resistencia a los antimicrobianos, la ecotoxicología y las enfermedades crónicas. Además en su concepto inicial ha sido criticado bajo diferentes aspectos: por adoptar un concepto biomédico de salud y centrado exclusivamente en la enfermedad; por una supuesta visión antropocéntrica que sitúa sólo el ser humano en el centro; por ignorar una serie de factores entre los cuales se encuentran los determinantes sociales, culturales, económicos, ecológicos y políticos de la salud, las políticas económicas que causan disparidades sanitarias, el conocimiento indígena y las profundas interdependencias e interconexiones entre las tres esferas del enfoque. Es por ello, que una visión integral de “One Health” debería tener en cuenta un concepto de salud definido más allá de la ausencia de enfermedad, y que sea en línea con la Carta de Ottawa (1987) según la cual los determinantes sociales, económicos, y ecológicos desempeñan un papel fundamental en la salud.

Una definición positiva de la salud como algo que hay que perseguir, implica un enfoque colaborativo de promoción de la salud. Sin embargo, en el contexto actual caracterizado por cambios rápidos e inesperados, los sistemas de salud no han logrado avanzar al ritmo impuesto por el crecimiento de enfermedades crónicas a pesar de las inversiones realizadas, debido a factores socio-económicos, estilos de vida no saludables y la extensa contaminación medioambiental. Según un informe de 2017, más del 91% de las muertes y casi el 87% de los DALYs (*Disability-Adjusted Life Years* o años de vida ajustados por discapacidad) en la Unión Europea son consecuencia de enfermedades no transmisibles como enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, patologías respiratorias, digestivas, diabetes y cáncer (GBD 2017). El problema de las infecciones e impactos sobre la salud humana no puede prescindir de un abordaje más amplio que tenga en cuenta el impacto de las enfermedades crónicas en la sociedad actual, porque estos grupos de población son los más vulnerables frente a los riesgos futuros de infecciones por agentes resistentes.

Es evidente que la propagación de la resistencia a los antimicrobianos es un problema complejo, que se caracteriza por interacciones complejas, que surge de múltiples prácticas inadecuadas y desencadena



- Quiñones Pérez, D. (2017). Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". Revista Cubana de Medicina Tropical, 69(3), 1-17.
- World Alliance Against Antibiotic Resistance (2018). Policy to combat antibiotic resistance: an implementation manual. Consultado en 18 de noviembre 2021. Disponible en: <https://waaar.org/wp-content/uploads/RPP%20-%20Mode%20d'emploi%20Anglais.pdf>
- World Health Organization (2021). Coronavirus disease (COVID-19) – Consultado en 22 noviembre 2021. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
- World Health Organization (2019). New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis. Consultado en 18 de noviembre 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis>
- World Health Organization (2020) Resistencia a los antibióticos – Consultado en 22 noviembre 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibióticos>
- Soto S. (2021). One Health (una sola salud) o cómo lograr a la vez una salud óptima para las personas, los animales y nuestro planeta. Instituto de Salud Global Barcelona. Consultado en 22 noviembre 2021. Disponible en: <https://www.isglobal.org/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/one-health-una-sola-salud-o-como-lograr-a-la-vez-una-salud-optima-para-las-personas-los-animales-y-nuestro-planeta/90586/0>



**2. Las bases  
moleculares de la  
resistencia a  
antibióticos y su  
diseminación en  
los ecosistemas  
marinos**

# Las bases moleculares de la resistencia a antibióticos y su diseminación en los ecosistemas marinos

---

## Los primeros habitantes del planeta

Se sabe que el planeta Tierra tiene unos 4.500 millones de años de antigüedad y las rocas más antiguas que existen datan de hace 4.000 millones de años. Poco después, hace unos 3.500, se originó la vida en la Tierra, dando lugar a las bacterias y arqueas. En concreto, se les atribuye a las cianobacterias la categoría de ser los primeros seres vivos que poblaron la Tierra. Tenemos varias pruebas de estos primeros habitantes a través de un conjunto de fósiles encontrados en Australia y que podrían ser los restos de una comunidad microbiana que podría haber estado extrayendo energía de la luz solar hace unos 3.500 millones de años. Otra prueba del inicio de la vida en el planeta tierra es un conjunto de rocas de Groenlandia que podría contener los fósiles de colonias de cianobacterias de hace 3.700 millones de años y que forman estructuras en capas llamadas estromatolitos. Y también hay pruebas de vida en rocas de 3.800 millones de años de la isla de Akilia, también en Groenlandia. Y aunque hay discrepancias en este sentido, lo cierto es que entre los 3.500 y los 3.800 millones de años la vida afloró en el planeta Tierra.

Las cianobacterias, y las bacterias en general, son formas de vida procariotas. Esto significa básicamente que sus células no tienen orgánulos (estructuras diminutas dentro de las células que realizan funciones específicas) y que su material genético se mezcla con el resto de los componentes de la célula, es decir, no tienen núcleo. Esta característica es distintiva de las bacterias y las arqueas ya que todas las demás formas de vida de la Tierra están formadas por células eucariotas con orgánulos y con material genético contenido en un núcleo.

*La vida en la Tierra se originó hace unos 3.500 con la aparición de las bacterias.*

Pero en cualquier caso lo que parece seguro es que estas bacterias primitivas no crecieron aisladas unas de otras si no que formaron densas alfombras de cianobacterias que contribuyeron a convertir el dióxido de carbono, abundante en la atmósfera original de la Tierra, en oxígeno para poder así sustentar la vida tal y como la conocemos. Esta estrategia comunitaria tan importante en sus comienzos sigue siendo esencial para la supervivencia de las bacterias en los distintos ecosistemas modernos. Por eso, cuando se intenta abordar el problema de la resistencia a antibióticos es necesario no perder de vista que, lejos de ser entes aislados, las bacterias forman grandes comunidades que se han extendido y colonizado todos los rincones del planeta desde los más extremos (calientes, fríos, salados, ácidos y alcalinos) hasta los más contaminados, pasando por superficies inertes hasta cualquier organismo vivo.

En esta colonización masiva, no sólo el poder de asociación ha sido una herramienta indispensable, la plasticidad genómica de las bacterias y su capacidad para evolucionar adaptándose a nuevos nichos son la clave de su éxito.

*Las bacterias primitivas formaron densas alfombras de cianobacterias que contribuyeron a convertir el dióxido de carbono, abundante en la atmósfera original de la Tierra, en oxígeno para poder así sustentar la vida tal y como la conocemos.*

### **La importancia de la comunicación: el papel de los antibióticos**

El papel mejor conocido de los antibióticos es matar o detener el crecimiento bacteriano, y por ello, son utilizados desde su descubrimiento en 1927 para controlar las infecciones bacterianas. Pero los antibióticos desempeñan otras funciones en las comunidades bacterianas más allá de matar a las bacterias competidoras para conquistar nuevos nichos ecológicos. Estas funciones incluyen la señalización y la comunicación entre los distintos miembros de la comunidad (Aminov et al, 2009).

Por ejemplo, hoy en día sabemos que la microbiota ambiental, incluso cuando vive en entornos aparentemente libres de antibióticos, posee un enorme número y diversidad de genes de resistencia a los antibióticos algunos de los cuales son muy similares a los genes que circulan en la microbiota patógena. Es difícil explicar el papel de los antibióticos y la resistencia a los mismos en entornos naturales desde un punto de vista antropocéntrico centrado en aspectos de la eficacia de los antibióticos para eliminar las infecciones y los patógenos resistentes. Pero los antibióticos podrían actuar como moléculas de señalización en entornos naturales, facilitando las interacciones intra o interespecíficas en comunidades microbianas.

*Los antibióticos desempeñan otras funciones en las comunidades bacterianas más allá de matar a las bacterias competidoras para conquistar nuevos nichos ecológicos. Estas funciones incluyen la señalización y la comunicación entre los distintos miembros de la comunidad.*

Por otro lado, y comparando la visión antropocéntrica y la medioambiental, las concentraciones de antibiótico necesarias para lograr un efecto antimicrobiano son extremadamente altas en comparación con las concentraciones en las que estas moléculas pueden encontrarse en ambientes naturales. En este

sentido, aunque conocemos su efecto a concentraciones letales, las funciones en los entornos naturales de estas moléculas en concentraciones naturales necesitan una investigación más profunda.

Los hallazgos del farmacólogo del siglo XIX Hugo Schulz, que observó que ciertos desinfectantes podían tener un efecto estimulante sobre el crecimiento de la levadura a bajas concentraciones, podrían considerarse la primera prueba de que la acción de un antimicrobiano puede provocar una respuesta diferencial en función de la concentración. Su observación fue el primer ejemplo de lo que más tarde se llamaría hormesis. Este término fue acuñado por Chester Southam y John Ehrlich a mediados de la década de 1920 y se utiliza para referirse a la capacidad de ciertas moléculas de inducir diversas respuestas dependiendo de la concentración utilizada. La gran cantidad de información relacionada con la concentración letal de los antibióticos contrasta dramáticamente con los relativamente pocos estudios centrados en su efecto a concentraciones subletales. Por tanto, es posible que muchas de estas moléculas utilizadas como antibióticos en la práctica clínica puedan tener una función diferente en la naturaleza. Ahora se cree que muchos de estos compuestos podrían actuar como moléculas de señalización que modulan la expresión génica en poblaciones microbianas, o funciones fisiológicas como la motilidad, la pigmentación y la producción de metabolitos, facilitando así la comunicación intra e interespecies.

Algunos antibióticos pueden afectar, positiva o negativamente, a los sistemas de comunicación célula-célula, y a las respuestas fisiológicas que se ven afectadas por ello. En algunos casos, los antibióticos pueden influir en la capacidad de las bacterias para pasar de un estado planctónico a complejos agregados multicelulares adheridos a superficies conocidas como biopelículas. Las células de las biopelículas están encerradas en una matriz extracelular que puede servir de barrera para los antibióticos. Un ejemplo es el biofilm producido por el patógeno Gram-negativo *Pseudomonas aeruginosa*, que es resistente a los antibióticos producidos por los competidores Gram-positivos. Los estudios sobre muchos microorganismos modelo de los géneros *Bacillus*, *Streptomyces* y *Pseudomonas* están arrojando información sobre la señalización y la comunicación celular en el mundo microbiano.

En cualquier caso, más allá de estas consideraciones el objeto de este documento aportar información relativa a los antibióticos como moléculas que permiten controlar la proliferación de bacterias patógenas y, por ende, de su acción como antimicrobianos. En ese sentido los antibióticos se clasifican en distintas familias en función de su estructura química y también en función de sus mecanismos de acción. A continuación, describiremos los distintos mecanismos de acción de los antibióticos e indicaremos algunos de los antibióticos más comúnmente utilizados en función de su mecanismo de acción.

## Modos de acción de los antibióticos

### *Antibióticos que atacan la pared bacteriana*

Las bacterias están rodeadas por una pared celular hecha de peptidoglicano, que consiste en largos polímeros de azúcar. El peptidoglicano sufre la reticulación de las cadenas de glicanos por la acción de las transglicosidasas, y las cadenas peptídicas se extienden desde los azúcares de los polímeros y forman enlaces cruzados. La porción de D-alanil-alanina de la cadena peptídica se cruza con residuos de glicina en presencia de proteínas de unión a la penicilina (PBP). Esta reticulación refuerza la pared celular. Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y los glicopéptidos inhiben la síntesis de la pared celular.

Los principales objetivos de los  **$\beta$ -lactámicos** son las PBP que, como ya se ha indicado antes, son las proteínas responsables del entrecruzamiento del péptidoglicano. La PBP interactúa con el anillo  $\beta$ -lactámico y deja de estar disponible para la síntesis de nuevo peptidoglicano. Así, la interrupción de la síntesis de la capa de peptidoglicano conduce a la lisis de la bacteria.

Los **glucopéptidos** se unen a la porción de D-alanil-alanina de la cadena lateral peptídica de la subunidad precursora del peptidoglicano. En particular, el glucopéptido vancomicina impide la unión de esta D-alanil-alanina con la PBP y, por tanto, inhibe la síntesis de la pared celular.

### ***Inhibidores de la biosíntesis de proteínas***

La información del ADN bacteriano se utiliza para sintetizar una molécula de ARN denominada ARN mensajero (ARNm) un proceso conocido como transcripción. A continuación, la estructura macromolecular llamada ribosoma sintetiza las proteínas a partir de la información contenida en el ARNm, un proceso denominado traducción. La biosíntesis de proteínas está catalizada por los ribosomas. El ribosoma bacteriano está compuesto por dos ribonucleoproteínas, las subunidades 30S y 50S. Los antimicrobianos inhiben la biosíntesis de proteínas dirigiéndose a la subunidad 30S o 50S del ribosoma bacteriano.

- ***Inhibidores de la subunidad 30S.*** Los **aminoglucósidos** son moléculas con carga positiva que se adhieren a las bacterias mediante atracción electrostática. Como resultado de esta unión se forman grandes poros que facilitan la penetración del antibiótico dentro de la bacteria. Una vez dentro, el principal objetivo de acción de estos antibióticos es el ribosoma bacteriano. Para entrar, allí debe atravesar la membrana citoplasmática lo que requiere un mecanismo de transporte bacteriano que requiere oxígeno y una fuerza motriz de protones activa. Por estas razones, los aminoglucósidos funcionan en condiciones aeróbicas y tienen poca actividad contra las bacterias anaerobias. Los aminoglucósidos tienen sinergia con aquellos antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular, tales como los  $\beta$ -lactámicos y los glucopéptidos, ya que permite una mayor penetración de los aminoglucósidos dentro de la célula sin necesidad de aumentar la dosis innecesariamente. Los aminoglucósidos interactúan con el ARN-r 16S de la subunidad 30S y causan una lectura errónea del ARNm y una terminación prematura de la traducción del ARNm. Las **tetraciclinas**, como por ejemplo la tetraciclina, la clortetraciclina, doxiciclina o minociclina, actúan sobre las secuencias conservadas del ARN-r 16S de la subunidad ribosómica 30S para impedir la unión del ARN-t al sitio A.
- ***Inhibidores de la subunidad 50S.*** El **cloranfenicol** interactúa con la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, inhibiendo la síntesis de proteínas al impedir la unión del ARNt al sitio A del ribosoma. Los **macrólidos** afectan a la fase inicial de la síntesis de proteínas, es decir a la translocación, al dirigirse a las secuencias conservadas del centro de la peptidil transferasa del ARNr 23S de la subunidad 50S. Esto da lugar a un desprendimiento prematuro de péptidos incompletos que producen a su vez proteínas incompletas. Los macrólidos, las lincosamidas y las estreptograminas B muestran un mecanismo de acción similar. Dentro de las **oxazolidinonas**, el linezolid es un miembro recientemente aprobado de esta nueva clase de antibióticos que es un grupo de antibióticos sintéticos. Las oxazolidinonas interfieren en la síntesis de proteínas en varias etapas: (i) inhiben la síntesis de proteínas al unirse al ARN 23Sr de la subunidad 50S y (ii) suprimen la inhibición de la 70S e interactúan con el peptidil-ARNt.

### ***Inhibidores de la replicación del ADN***

Los antibióticos que utilizan este modo de acción impiden que las bacterias se puedan replicar y proliferar. Las **fluoroquinolonas** inhiben la enzima bacteriana ADN girasa, que mella el ADN de doble cadena, introduce superenrollamientos negativos y luego vuelve a sellar los extremos mellados. Esto es necesario para evitar un excesivo superenrollamiento positivo de las hebras cuando se separan para la replicación o la transcripción. La ADN girasa consta de dos subunidades subunidades A y dos subunidades B. La subunidad A lleva a cabo el mellado del ADN, la subunidad B introduce los superenrollamientos negativos y luego la subunidad A vuelve a cerrar las hebras. Las fluoroquinolonas se unen a la subunidad A con alta afinidad e interfieren con su función de corte y resellado de la hebra. En las bacterias Gram-positivas, el principal objetivo de acción es la topoisomerasa IV que corta y separa la cadena de ADN hija después de la replicación del ADN. Una mayor afinidad por esta enzima puede conferir una mayor potencia contra las bacterias Gram-positivas. En lugar de la ADN girasa o la topoisomerasa IV, las células de mamíferos poseen la topoisomerasa II, que tiene una afinidad muy baja por las fluoroquinolonas, por lo que es poco tóxica para las células.

### ***Inhibidores del metabolismo del ácido fólico***

Las **sulfonamidas** y **trimetoprim** inhiben distintos pasos del metabolismo del ácido fólico. Una combinación de sulfonamidas y trimetoprim suele ser el tratamiento indicado ya que ambos antibióticos actúan en distintos pasos de la misma vía biosintética, mostrando así una gran sinergia y una menor tasa de mutación. Las sulfonamidas inhiben la dihidropteroato sintasa de forma competitiva con mayor afinidad por la enzima que el sustrato natural, el ácido p-amino benzoico. Agentes como el trimetoprim actúan en una fase posterior de la de la síntesis del ácido fólico e inhiben la enzima dihidrofolato.

### **La resistencia, mecanismos de defensa. Genes de resistencia**

Los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos son procesos naturales que existían mucho antes del descubrimiento del primer antibiótico como fármaco con fines terapéuticos. De hecho, dada la variedad de funciones de los antibióticos en los entornos naturales, ahora se empieza a conocer que la producción de antibióticos es muy antigua (entre 2.000 y 40 millones de años) (D'Costa et al. 2011) y, en consecuencia, los mecanismos de resistencia a los antibióticos han evolucionado en paralelo a lo largo de este tiempo. No obstante, el uso intensivo y el mal uso de los agentes antimicrobianos ha acelerado la aparición de más bacterias resistentes a los antimicrobianos o incluso la aparición bacterias multirresistentes.

Desde el punto de vista genético, los mecanismos de resistencia a los antibióticos se dividen en mecanismos intrínsecos y adquiridos. Ambos proporcionan a las bacterias fenotipos ventajosos para sobrevivir en presencia de antibióticos.

Los mecanismos intrínsecos de resistencia son características estructurales o funcionales inherentes a las bacterias que se encuentran universalmente en el genoma de una especie bacteriana. Son independientes de la presión selectiva de los antibióticos y no están relacionados con el movimiento de material genético entre diferentes organismos. Algunos de los mecanismos intrínsecos de resistencia a los antibióticos son la reducción de permeabilidad de la membrana, la sobreexpresión de bombas de achique, la expresión de enzimas modificadoras de antibióticos, la modificación de dianas antibióticas o el desarrollo de la capacidad de formación de biopelículas.

Por otro lado, los mecanismos de resistencia adquirida consisten en todos los rasgos adquiridos o desarrollados que confieren resistencia a los antibióticos. Estos rasgos beneficiosos pueden conseguirse mediante tres procesos principales (i) mutaciones que alteran la secuencia de ADN; (ii) reordenamientos genéticos; y (iii) adquisición de nuevo material genético de otras bacterias a través de un proceso conocido como transferencia horizontal de genes. Hoy en día, es bien sabido que una elevada proporción del genoma bacteriano corresponde a material genético adquirido horizontalmente. En particular, los genes que codifican las dianas antibióticas modificadas, los transportadores de antibióticos y sus reguladores, y los que codifican enzimas modificadoras de antibióticos pueden ser compartidos entre bacterias para obtener una característica ventajosa para sobrevivir a la presión ambiental específica.

Independientemente de si estos mecanismos son intrínsecos o adquiridos, a continuación, se describen los más importantes:

#### ***Permeabilidad reducida de los fármacos***

La pared celular bacteriana tiene una arquitectura compleja que regula la permeabilidad molecular para preservar las funciones celulares y las características bacterianas. Como consecuencia, las paredes celulares pueden reducir considerablemente el acceso de los antibióticos a las bacterias. Las características de los antibióticos son especialmente importantes para decidir si se aplican contra bacterias Gram-positivas o Gram-negativas debido a su diferente arquitectura de las paredes. Las bacterias Gram-positivas presentan una membrana citoplasmática cubierta por una red de peptidoglicano hidrofílico. Las bacterias Gram-negativas tienen una arquitectura más compleja en la que la membrana citoplasmática está rodeada por una fina capa de peptidoglicano que está cubierta a su vez por una

membrana externa asimétrica compuesta por fosfolípidos y de lipopolisacáridos en el exterior. La membrana citoplasmática y la membrana externa están separadas por el periplasma.

Esta compleja estructura reduce drásticamente el tráfico de moléculas. Así, las bacterias Gram-negativas expresan algunas proteínas y canales de transporte, llamadas porinas, para permitir la permeabilidad de las moléculas hidrofílicas necesarias para la supervivencia de las bacterias. Algunos antimicrobianos (generalmente moléculas pequeñas e hidrofílicas) pueden penetrar en las paredes celulares bacterianas, aprovechando las proteínas de transporte y las porinas. En consecuencia, las bacterias han desarrollado la capacidad de modificar la estructura o reducir directamente la expresión de estas proteínas para disminuir la permeabilidad a los antibióticos. Los mecanismos de resistencia basados en la reducción de la permeabilidad son especialmente eficaces en las bacterias Gram-negativas, lo que disminuye drásticamente las opciones terapéuticas para tratar infecciones por este tipo de bacterias. Sin embargo, este mecanismo también puede encontrarse en bacterias Gram-positivas como el *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina.

### ***Sobreexpresión de bombas de achique***

Como ya se ha mencionado, las bacterias presentan proteínas de transporte y algunas de ellas son bombas de achique que expulsan algunas moléculas fuera de la célula, permitiendo la regulación activa de su entorno interno y la extrusión de moléculas tóxicas, como por ejemplo los antibióticos. Las bombas de achique están muy extendidas en diferentes organismos, y la expulsión activa de muchos agentes antibacterianos ha sido bien documentado en muchas bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Además de reducir la concentración intracelular de moléculas tóxicas las bombas de achique tienen otras funciones fisiológicas importantes, como la colonización bacteriana, el control de la población bacteriana en determinadas condiciones (*quorum sensing*), la regulación de la virulencia, y la formación de biopelículas.

Por lo tanto, la regulación de la expresión y la actividad de las bombas de achique es un proceso complejo en el que actúan varios factores y mecanismos que influyen en su regulación. En particular, los antibióticos pueden inducir la expresión de la bomba de achique, contribuyendo paradójicamente a la capacidad de resistencia de las bacterias. Por lo tanto, la combinación de fármacos antibacterianos con inhibidores de las bombas de achique se ha como una estrategia alternativa para superar la resistencia a los antibióticos.

### ***Enzimas modificadoras de los antibióticos***

Algunas cepas bacterianas expresan enzimas capaces de modificar, destruir o desactivar los antibióticos. Los genes que codifican estas enzimas pueden ser parte intrínseca del genoma bacteriano o pueden ser adquiridos por transferencia horizontal de genes. Así, las bacterias que expresan una enzima que destruye los antibióticos adquieren un arma contra el antibiótico y desarrollan resistencia.

Este mecanismo de resistencia puede ser adquirido por bacterias Gram-positivas o Gram-negativas. Uno de los ejemplos más conocidos de enzimas modificadoras de antibióticos son las  $\beta$ -lactamasas. Estas enzimas pueden hidrolizar y desactivar los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, que es el grupo de agentes antimicrobianos más utilizado. La expresión de las  $\beta$ -lactamasas es el mecanismo de resistencia más común resistencia en las bacterias Gram-negativas, y los genes que codifican estas enzimas pueden ser intrínsecamente en el genoma o adquiridos mediante transferencia horizontal de genes.

### ***Modificación de la diana del antibiótico***

Algunos antibióticos actúan sobre las proteínas bacterianas y pueden modular sus funciones, generalmente forzando su pérdida o su inhibición y, por tanto, de las funciones bacterianas. La afinidad de interacción entre el antibiótico y su diana define la eficiencia y la eficacia del tratamiento antimicrobiano. Además, la especificidad de la interacción antibiótico-proteína delimita la selectividad del antibiótico. En consecuencia, un antibiótico puede tener un efecto sobre un amplio espectro de bacterias o puede ser más restrictivo para una cepa específica. Para superar los efectos del antibiótico, las bacterias pueden producir cambios estructurales en las proteínas diana conducentes a modificar la interacción antibiótico-proteína, provocando una reducción de la eficiencia y/o eficacia del fármaco. Uno de los ejemplos más estudiados de modificación de la diana del fármaco son cambios estructurales en las

subunidades ribosómicas que conducen a una reducción parcial o total de la unión del antibiótico. Los ribosomas son objetivos importantes de los antibióticos, ya que su estructura es diferente a la de los ribosomas eucariotas, lo que permite una toxicidad selectiva de los antibióticos contra células procariotas. Por desgracia, las bacterias han desarrollado muchos mecanismos diferentes que modifican las estructuras ribosomales y les protegen de los efectos de los antibióticos.

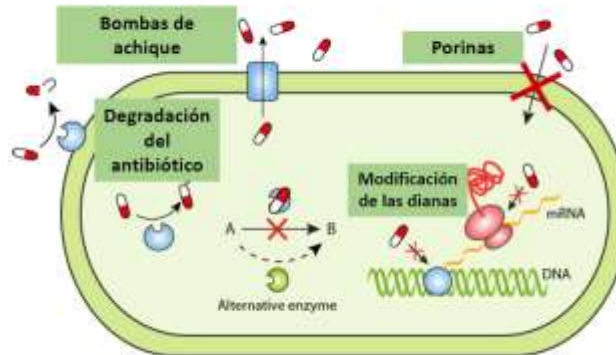


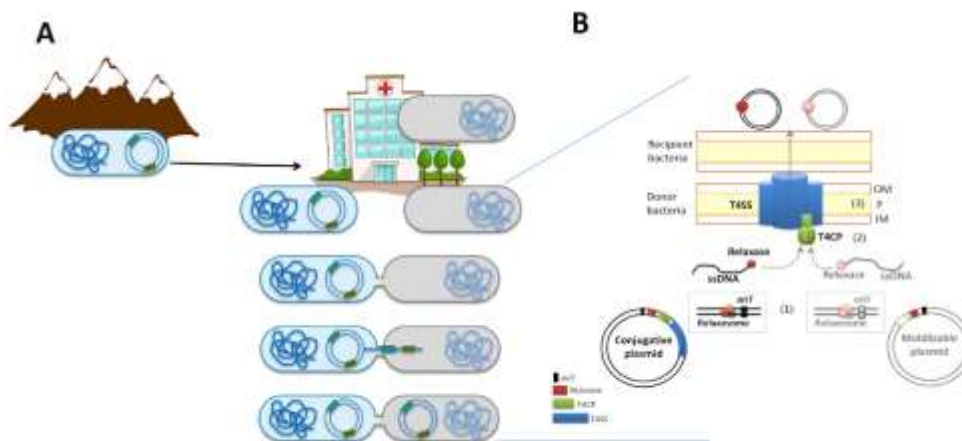
Figura 2. Mecanismos de resistencia a los antibióticos.

### Movilización de genes de resistencia. Herencia o transferencia

Dentro de las resistencias adquiridas, los procesos de transducción y conjugación están mediados por los elementos genéticos móviles. Los elementos genéticos móviles tienen genes que codifican las proteínas necesarias para mover el material genético entre diferentes bacterias (transferencia intercelular) o dentro de la misma bacteria entre diferentes moléculas de ADN (transferencia intracelular) (Frost y cols. 2005). Debido a la complejidad de las interacciones entre los distintos elementos genéticos móviles, no es fácil describir y clasificar sin ambigüedad la variedad de elementos genéticos móviles actualmente conocidos. En cualquier caso, en general, se pueden diferenciar los siguientes grupos: (i) bacteriófagos; (ii) plásmidos conjugativos y movilizables; (iii) islas genómicas; (iv) elementos transponibles; y (v) integrones.

1. Los bacteriófagos son los virus que infectan a las bacterias. Durante la infección pueden empaquetar segmentos de ADN de la bacteria huésped y transferirlos a una a una nueva bacteria huésped, donde pueden incorporarse a su cromosoma por recombinación.
2. Los plásmidos conjugativos y movilizables son moléculas de ADN estables y autorreplicantes que portan genes que no son necesarios para funciones bacterianas esenciales pero potencialmente útiles en condiciones difíciles para la bacteria como por ejemplo en presencia de antibióticos. Ambos tipos de plásmidos pueden transferirse y con ellos sus genes entre bacterias mediante a través de un canal de secreción denominado canal de secreción tipo cuatro. Pero mientras que los conjugativos codifican todas las proteínas necesarias para la autotransferencia, los plásmidos movilizables necesitan en cambio un plásmido plásmido conjugativo co-residente para que puedan ser transferidos por conjugación (Smillie y cols. 2010).
3. Las islas genómicas son grupos de genes integrados en el cromosoma bacteriano a través de los cuales las bacterias pueden adquirir funciones ventajosas como, por ejemplo, la capacidad infecciosa o la resistencia a los antibióticos. Las islas genómicas se propagan pasivamente de células madre a células hijas durante la replicación cromosómica, la segregación y la división celular. Se pueden distinguir dos tipos de islas genómicas (i) Los elementos integrativos conjugativos (ICE), también conocidos como transposones conjugativos. Éstos contienen todos los genes necesarios para su autotransferencia, en consecuencia, tienen la capacidad de ser transferidos a otras bacterias; y (ii) los elementos integrativos movilizables (IME) que codifican sus propias secuencias de escisión, recirculación e de integración, pero carecen de algunos de los genes necesarios para la transferencia conjugativa y, por tanto, necesitan un ICE co-residente o plásmido conjugativo co-residente para que se transfieran por conjugación.

4. Los elementos transponibles son secuencias de ADN capaces de trasladarse a diferentes sitios del genoma bacteriano mediante (i) la escisión del sitio original y la inserción en un nuevo sitio o (ii) la generación de una nueva copia que luego se trasladará a un nuevo sitio. Este grupo de elementos transponibles incluye (i) transposones (Tn) que, además de los genes específicamente necesarios para la transposición, codifican otros genes; y (ii) secuencias de inserción (IS) que sólo contienen los genes necesarios para la transposición.
5. Los integrones pueden capturar casetes de genes mediante la recombinación mediada por una integrasa codificada por el integrón. Además, contienen un promotor necesario para la transcripción y expresión de los casetes genéticos. En este sentido, los integrones pueden estar incrustados en diferentes elementos genéticos móviles que utilizan para movilización intra e intercelular.

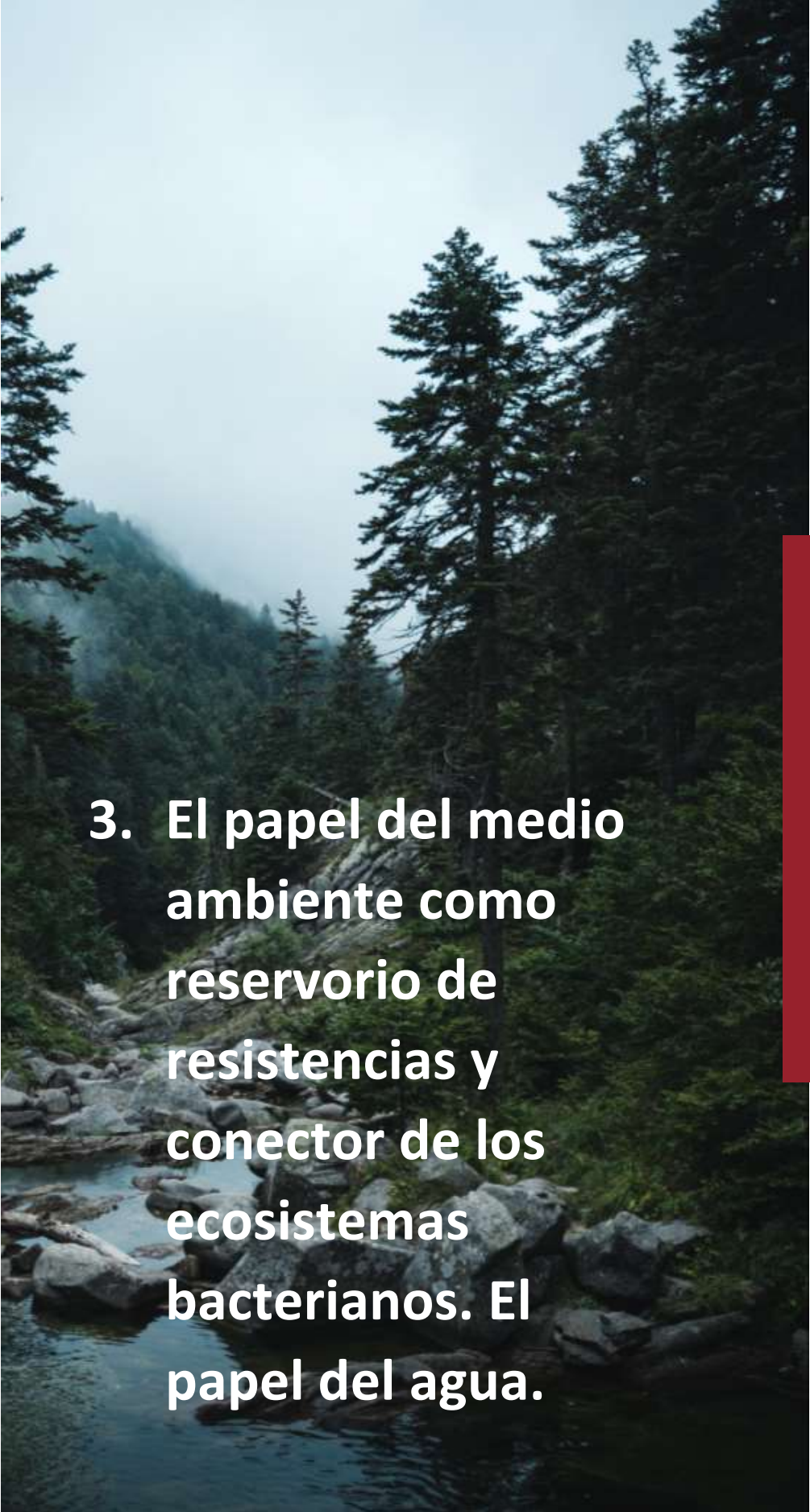


**Figura 3. Mecanismos de diseminación de los genes de resistencia a los antibióticos.**

Durante muchos años, se ha pensado que los plásmidos conjugativos eran la causa principal de la transferencia genética horizontal. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado la importancia de los ICE y los IME para la HGT. En cualquier caso, dado que los plásmidos conjugativos tienen genes que codifican todos los elementos necesarios para la conjugación se han estudiado de forma exhaustiva y precisa.

### Referencias

- Aminov, R. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ. Microbiol.* 2009, 11, 2970–2988.
- D’Costa, V., King, C., Kalan, L., Morar, M., Sung, W., Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debruyne, R., y cols. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011, 477, 457–461.
- Frost, L. S., Leplae, R., Summers, A. O., Toussaint, A. Mobile genetic elements: the agents of open source evolution. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005, 3, 722–732.
- Smillie, C., Garcillán-Barcia, M. P., Francia, M. V., Rocha, E. P. C., de la Cruz, F. Mobility of plasmids. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2010, 74, 434–452.



**3. El papel del medio ambiente como reservorio de resistencias y conector de los ecosistemas bacterianos. El papel del agua.**

# El papel del medio ambiente como reservorio de resistencias y conector de los ecosistemas bacterianos. El papel del agua.

---

Cuando pensamos en acontecimientos provocados por el ser humano que amenazan la salud del medioambiente, nos vienen a la mente algunos procesos y sucesos como la deforestación, los vertidos industriales, el calentamiento global, los plásticos en los océanos, etc. La lucha del hombre por controlar la naturaleza remonta desde la antigüedad cuando civilizaciones como la egipcia (3.000 a. C.) construían sistemas de riego, azudes y presas, alterando el curso natural de los ríos, con el objetivo de suministrar agua a las primeras civilizaciones. Con el aumento de las ciudades, aumentó también la necesidad de disponer de recursos naturales como los alimentos, fue entonces cuando comenzaron a llevarse a cabo grandes obras de ingeniería conllevando a un gran desarrollo tecnológico. Sin embargo, no fue hasta el siglo XX cuando con la Revolución Industrial el ser humano rompió con su pasado y llevó a cabo el mayor y más drástico proceso de avance tecnológico ocurrido en la historia de la humanidad desde la invención de la rueda.

La Revolución Industrial, sobre todo en las ciudades y en los distritos industriales, empezó a alterar gravemente la calidad del aire y del agua, al menos a nivel local. Este nuevo sistema sustituyó las tradicionales fuentes de energía, como la fuerza física de los animales, el viento y el agua, por combustibles fósiles como el carbón. En Londres, una de las primeras ciudades industriales de Europa, la gente empezó a utilizar el término *smog*, una mezcla de humo y niebla, para referirse a la contaminación del aire causada por la quema de carbón fósil (Mcguire et al. 2020). Tras este período, la población humana y las industrias siguieron aumentando de forma desmesurada conduciendo a la deforestación de bosques, al uso incontrolado de pesticidas, a la emisión de cantidades ingentes de gases y sustancias contaminantes y dando lugar a fenómenos como la crisis climática, los desprendimientos de tierras, inundaciones y la pérdida de biodiversidad. Aunque la conciencia medioambiental y las leyes sobre la contaminación hayan evolucionado positivamente, aún hoy se continúan vertiendo contaminantes industriales y/o urbanos en ríos y mares. Así pues, del mismo modo que otras muchas sustancias nocivas para el planeta, cada día se desechan millones de residuos antibióticos por todo el mundo.

Debido a múltiples prácticas inadecuadas las resistencias a los antibióticos se han convertido en uno de las mayores amenazas para la salud pública. Sin embargo, a pesar de que las consecuencias más dramáticas se han observado en el entorno clínico, la propagación de las resistencias es un problema complejo que desencadena una amplia gama de consecuencias económicas, sanitarias y medioambientales. En particular, el medioambiente representa un papel muy importante en el proceso de diseminación de las resistencias ya que actúa como reservorio y vía de propagación de los genes y bacterias resistentes. Desde hace ya décadas, se ha observado la entrada antropogénica de diversos contaminantes, especialmente de antibióticos, procedentes de actividades humanas no sostenibles en agricultura, ganadería o industria que contribuyen al desarrollo de resistencias en cepas bacterianas, suponiendo un riesgo para la salud tanto humana como de los ecosistemas.

Los sistemas acuáticos, son especialmente críticos en las rutas de transmisión de resistencias, y es que los residuos de antibióticos que liberamos en heces y orina terminan en los ríos que transportan y dispersan antibióticos a lo largo de su trayectoria hasta que finalmente desembocan en el mar. Es más, al diluirse en concentraciones subletales los antibióticos presentes en sistemas fluviales generan una alta presión evolutiva en las comunidades microbianas fomentando así el desarrollo de resistencias, de hecho, según estudios recientes la mayoría de los sistemas acuáticos se encuentran altamente colonizados por bacterias resistentes, por ejemplo, hasta el 98% del total de bacterias detectadas en ríos son bacterias resistentes (Nnadozie & Odume 2019). Así, los ecosistemas acuáticos se han convertido en focos de transferencia de genes de resistencia a los antibióticos y, en consecuencia, donde se produce la evolución de la resistencia. Este fenómeno puede causar un grave problema de salud pública al transferir resistencias a patógenos potencialmente peligrosos para los seres humanos o los animales a través de los depósitos de agua potable e incluso recreativa que se abastecen con agua que contiene genes o bacterias resistentes a los antibióticos.

### **Contaminantes emergentes implicados en la resistencia a antibióticos**

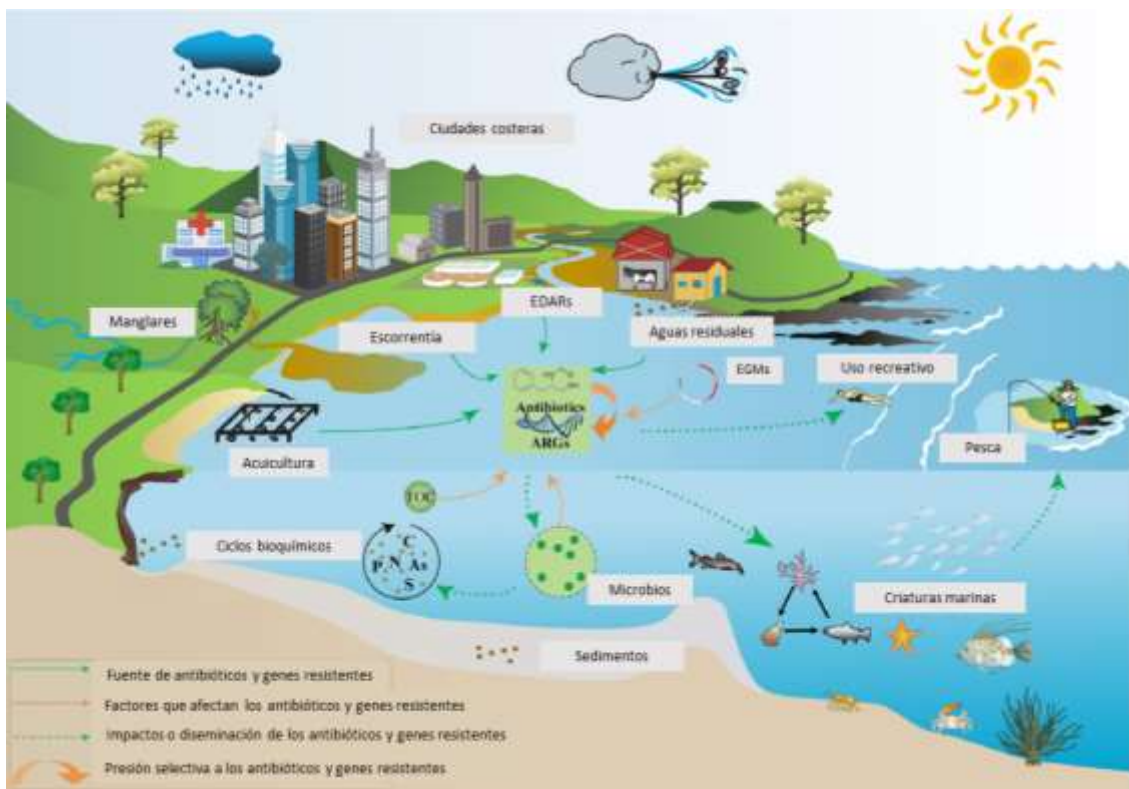
Los contaminantes emergentes son definidos como contaminantes que han aparecido recientemente o que están presentes en el medio ambiente desde hace años, pero que sólo recientemente han suscitado la preocupación por su impacto ecológico o en salud humana. Aunque generalmente se refieren más comúnmente a productos químicos, el término se aplica también a microorganismos, bacterias resistentes, antibióticos y genes de resistencia, o partículas, como las nanopartículas o los microplásticos (Water JPI 2018). A medida que la sociedad sigue generando estas sustancias químicas, por ejemplo, creando y diseñando nuevos compuestos y nuevos materiales mediante procesos industriales, los encontramos cada vez más en los sistemas acuáticos de todo el mundo.

Desde los diferentes ecosistemas acuáticos los contaminantes emergentes pueden viajar mediante sistemas de tuberías, plantas EDAR y depuradoras hasta llegar a nuestros hogares o ser liberados de nuevo en el medioambiente (Water JPI 2018). Es más, estudios recientes revelan que compuestos químicos como los pesticidas, detergentes y metales pesados contribuyen al desarrollo y a la propagación de las resistencias a los antibióticos (Taneja & Sharma 2019). De hecho, se ha observado que la presencia de múltiples compuestos como metales, plaguicidas y desinfectantes generan una co-selección de genes de resistencia a los antibióticos, en otras palabras, la resistencia generada a los metales, desinfectantes y pesticidas puede actuar también contra los antibióticos, por lo tanto no siempre es necesaria la presencia de antibióticos para promover el desarrollo de bacterias que puedan combatirlos (Kim & Cha 2021). Estudios como el de Pal et al., avalan que la exposición a los pesticidas aumenta en gran medida la cantidad de microorganismos resistentes a los antibióticos en suelos (Pal et al. 2015).

La implicación de los contaminantes emergentes en la resistencia a los antibióticos es un claro ejemplo de la complejidad y dimensión del problema. Esta interacción dentro de la enmarañada red de diseminación de las resistencias recalca la importancia del nexo humano-medioambiente y señala la clara codependencia entre ambas, comprendiendo así, que la lucha contra la propagación de las resistencias a los antibióticos debe de considerar su naturaleza intrincada.

## El papel aglutinador de la actividad humana del litoral y su efecto en la resistencia a antibióticos

Los ecosistemas costeros constituyen áreas de transición entre los sistemas terrestres y los marinos. Los litorales desempeñan un papel muy importante como hábitat de microbios, plantas y animales. Son lugares de cría, refugio, fuente de alimento para la vida marina y el hogar de una serie de especies en peligro de extinción. La costa está constituida por sistemas naturales que proporcionan más de la mitad de los bienes (p.ej., pescado, petróleo, minerales) y servicios (p.ej., protección natural contra tormentas y mareas, recreación) ecosistémicos mundiales. Los estuarios, las bahías y los mares costeros son focos de asentamiento humano, 14 de las 17 megaciudades más grandes de todo el mundo están situadas en la costa (Routledge 2003). Así, los antibióticos y contaminantes liberados por la actividad humana generan bacterias resistentes a estos fármacos que son responsables de millones de muertes prematuras al año, de enormes pérdidas económicas y de desequilibrios ecosistémicos (Figura 4).



**Figura 4. El transporte de antibióticos y genes de resistencia en ambientes estuarios 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 (Zheng et al. 2021).**

Con el objetivo de determinar el nivel de contaminación por sustancias farmacéuticas en sistemas acuáticos, expertos han recopilado muestras por todo el planeta. Como resultado, se ha observado que el 39% del total de sustancias farmacéuticas presentes en los sistemas fluviales son antibióticos, el 21% analgésicos, el 20% fármacos cardiovasculares o reguladores de los lípidos en sangre, y el 3% antidepresivos (Lu et al. 2020). Sin embargo, el panorama varía cuando los datos se examinan por regiones. Por ejemplo, los productos farmacéuticos más frecuentes en ríos en Europa son los analgésicos (34%, concentración media de 261 ng L<sup>-1</sup>) y los antibióticos en América del Norte (38%, 71 ng L<sup>-1</sup>) y en Asia (42%, 33.446 ng L<sup>-1</sup>) (Hughes et al. 2013).

Con respecto a la ocurrencia de antibióticos y genes de resistencia en entornos costeros, la variación geográfica es muy heterogénea a escala mundial. Esto se debe a que su abundancia depende de múltiples factores tanto físicos como socioeconómicos. Por un lado, existe una compleja variabilidad tanto espacial (playas, marismas, manglares, arrecifes, etc.) como temporal sobre los antibióticos en sistemas litorales.

Multitud de procesos físicos y biológicos como la dilución en agua, la estacionalidad, la degradación por luz solar y la degradación por microorganismos o biodegradación afectan a la presencia de antibióticos y bacterias resistentes en el medio.

Es más, existen determinantes socioeconómicos como los ingresos o el sesgo científico que también limitan el conocimiento de los niveles reales de las resistencias a los antibióticos. Por ejemplo, debido a que la carga bacteriana es mayor en los sedimentos que en la masa de agua suprayacente, la mayoría de investigaciones se han realizado en muestras de suelo superficiales, por lo que existe un menor entendimiento sobre los niveles de antibióticos en la columna de agua (Yeung-Cheung 2009, Jalal et al. 2012). Los limitados estudios realizados en países de ingresos bajos y medios dificultan el desarrollo de conocimiento exhaustivo sobre los antibióticos en entornos costeros, considerando que muy probablemente sean los mayores contribuidores, debido a la posible falta de recursos e instalaciones de tratamiento de aguas residuales.

### **Rutas de diseminación**

En relación a las rutas de transmisión de las resistencias a antimicrobianos (RAM), la ingestión directa de agua en lugares de recreo (por ejemplo, agua de mar, lagos) es una vía por la que la población podría estar directamente expuesta. En un estudio llevado a cabo en Inglaterra, se observó que el 0,12% de las *Escherichia coli* aisladas en aguas superficiales eran resistentes a los antibióticos de tercera generación y podrían representar un riesgo de exposición humana para los usuarios del agua (Leonard et al. 2015). La relación entre la exposición, la colonización y la infección con patógenos oportunistas de RAM es incierta y no hay datos de dosis-respuesta disponibles para la colonización, la infección o la transmisión horizontal de genes de resistencias de las bacterias ingeridas a las del microbioma. Sin embargo, un estudio transversal de surfistas y no surfistas en el Reino Unido observó que los surfistas tenían 3 veces más probabilidades de ser colonizados por *E. coli* resistente a antibióticos de tercera generación (Leonard et al. 2018). Estos hallazgos sugieren que existe una asociación entre la exposición al agua de baño costera y la colonización intestinal por bacterias resistentes a los antibióticos. Al igual que en seres humanos, la colonización por bacterias resistentes ha sido estudiada en animales pertenecientes a sistemas litorales como en aves, marsopas y focas. Observando que las cepas presentes en su microbiota eran resistentes a la ciprofloxacina y a las cefalosporinas de tercera generación, medicamentos utilizados habitualmente para tratar una amplia gama de infecciones en los seres humanos.

Aunque la distribución y ocurrencia de antibióticos y genes de resistencia no son bien comprendidos es bien sabido que 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 en ecosistemas costeros. La aglutinación de ciudades en el litoral y la alta exposición de los seres humanos mediante el uso recreativo de aguas contaminadas aumenta significativamente el riesgo de exposición a bacterias y genes de resistencia, convirtiendo las zonas costeras en “puntos calientes” de desarrollo y transmisión de resistencias a los antibióticos.

### **El agua y las explotaciones agropecuarias**

Al igual que para las personas, las bacterias también merman la salud de las plantas y los animales. Los antibióticos se usan de forma habitual en los sistemas de producción de alimentos de origen animal y vegetal para el tratamiento de enfermedades bacterianas. El problema principal es que tanto el abanico de antibióticos que se usan como los métodos para detectar la existencia de enfermedades bacterianas no son tan específicos como en el caso de los humanos, lo que provoca la aparición de resistencia a esos antibióticos de forma más recurrente, y que en muchos casos nos encontramos con diagnósticos no muy precisos por falta de instrumentos o mecanismos de detección correcta que llevan a un tratamiento indebido de la infección bacteriana tanto de las plantas como de los animales. El problema se agrava, ya que es complicado estimar de forma precisa a nivel mundial la cantidad de antimicrobianos que se usan, ya que su distribución y uso no está tan regulado como para el caso de los humanos y difiere entre países.

El debate sobre el uso de antibióticos en ganadería ha sido más apuntado que para la agricultura, debido a la gran cantidad de antibióticos que se usan en producción animal. Desde el año 2006 la Unión Europea prohibió el uso de antibióticos en ganadería que hasta entonces se utilizaban como promotores de crecimiento y aumentar así la producción de carne. El Pacto Verde Europeo y su estrategia “de la granja a la mesa” (European commission 2020) plantea una reducción de su uso en un 50% para animales de granja y acuicultura en 2030 en toda Europa. Además, en España, desde 2014 está implantado el Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN) tanto para salud humana como animal. Sin embargo, en otras partes del planeta se siguen utilizando para impulsar el crecimiento de animales en ganadería intensiva, sobre todo en países en vías de desarrollo donde no existe una legislación al respecto. Esto tiene una repercusión a nivel global ya que el sistema alimentario está globalmente conectado. El otro problema que aparece en cuanto al uso de antibióticos en ganadería, es que los tratamientos, en muchas ocasiones no pueden hacerse de forma terapéutica para tratar solamente a los animales enfermos y se hacen de forma profiláctica, a todo el rebaño, lo que implica una mayor cantidad de antibióticos administrados y, por ende, mayor posibilidad de aparición de resistencias. Al igual que para los humanos, el correcto uso de antibióticos es esencial para conseguir un mayor bienestar animal y una menor propagación de resistencias a través de la cadena alimentaria.

Gran parte de los antibióticos ingeridos por el animal son eliminados a través de las heces y la orina. Desde ese momento, el tipo de gestión de esos purines/estiércoles va a condicionar la diseminación de los antibióticos presentes en ellos a través del agua, aire o suelo. El uso de enmiendas orgánicas en los suelos agrícolas por un lado contamina con antibióticos el agua de escorrentías superficiales, las aguas subterráneas, las aguas para riego, así como las redes de saneamiento; y por otro lado, son absorbidos tanto por las plantas y los cultivos, como por el resto de elementos del ecosistema presentes en los suelos. Aunque existen estudios que muestran como tratamientos como el compostaje, o la conversión en biochar minimizan la cantidad de subproductos presentes en el estiércol, no se consigue en su totalidad. Por eso, es necesario seguir investigando en este ámbito para que el uso de enmiendas orgánicas que, por otro lado, ayuda a fomentar esquemas de economía circular y minimizar gases de efecto invernadero de la actividad ganadera sea más seguro desde el punto de vista de la diseminación de resistencias antimicrobianas. Además, en ocasiones es difícil predecir con qué velocidad los antimicrobianos se van a degradar ya que depende mucho del tipo de organismo.

En relación al agua de riego como vía de exposición, diversos estudios visualizan la relación del agua de riego, su calidad, y la presencia de bacterias resistentes, así como genes de resistencia a eritromicina, sulfametoxazol, tetraciclinas en colonias especialmente comunes como es el caso de *E. coli*. (Cerqueira et al. 2019, Amato et al. 2021). Eso provoca que cada vez, tanto las plantas como animales, estén expuestos a bacterias más resistentes a través de alimentos, agua y aire; y que estas se diseminen a través de la cadena alimentaria. Las frutas y hortalizas frescas son una fuente de exposición a bacterias resistentes a los antimicrobianos y a genes de resistencia. Diferentes estudios han encontrado un potencial de transmisión alimentaria en las ensaladas de hortalizas crudas y en alimentos listos para consumir. En un estudio realizado en 8 países se encontró que *Salmonella entérica*, *E. coli* y *Shigella* son los patógenos transmitidos por alimentos más comunes; y que el pollo es el portador de resistencia a antimicrobianos más frecuente en la carne. Por eso es muy importante como consumidores, tener unas prácticas de higiene, limpieza y formas de cocción que garanticen la seguridad de los alimentos respecto a la transmisión de resistencia a antibióticos a través de éstos (Yang et al. 2020).

Los agroecosistemas están expuestos repetitivamente a la presencia de una carga considerable y variada de antibióticos, bacterias resistentes o genes de resistencia. Es por eso importante, trabajar en mejorar el diagnóstico en el ámbito agro-ganadero para garantizar una prescripción veterinaria mejor orientada y más adecuada para los tratamientos a seguir en el caso de enfermedades en animales; lo mismo para el caso de cultivos. Además, dado la interconexión del sector agro-ganadero como parte del sistema alimentario completamente globalizado, es necesario hacer esfuerzos a nivel global en la regulación del uso de antimicrobianos tanto en ganadería como en agricultura; y evitar la transmisión que luego a través de los alimentos incide sobre los humanos. Es por eso, por lo que una visión “One Health” puede ayudar a incidir en el problema de una forma más integrada y efectiva.

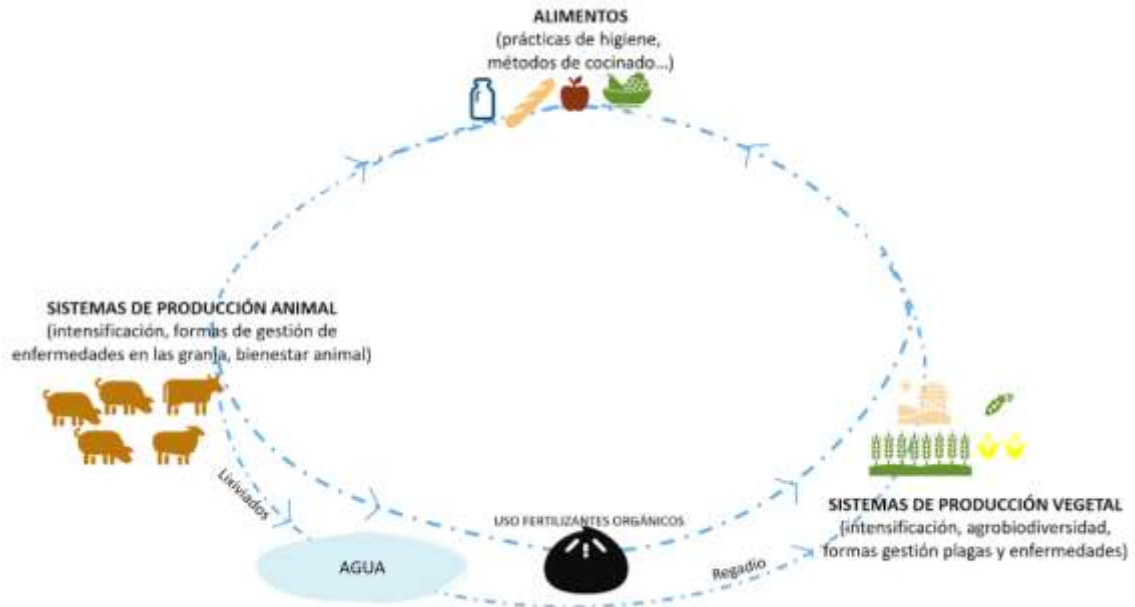


Figura 5. Mecanismos de diseminación de los genes de resistencia y bacterias resistentes a los antibióticos en el sector agro-ganadero.

## Las depuradoras de aguas residuales, una asignatura pendiente

Aproximadamente el 90% de los antibióticos consumidos se excretan por vía urinaria o fecal del cuerpo humano tras un metabolismo parcial o nulo, y se transfieren a las plantas de tratamiento de aguas residuales domésticas o directamente al medio ambiente. Las estaciones depuradoras (EDAR), no fueron diseñadas para eliminar antibióticos, por lo que estos compuestos en la mayoría de casos no son completamente eliminados y siguen estando presentes en sus efluentes (Szymańska et al. 2019).

Así las EDAR son elementos claves en la ruta de propagación de las resistencias. Y es que, se consideran lugares únicos de interacción entre la sociedad humana y el medio ambiente, ya que las aguas residuales de los hogares y hospitales que contienen antibióticos, genes de resistencia y bacterias de origen humano o animal, se acumulan en las plantas de tratamiento de aguas. Por ello, expertos advierten de la potencial amenaza que se genera en estos puntos de acumulación de bacterias y antibióticos, donde la presión selectiva para el desarrollo de bacterias y genes de resistencia es mayor que en otros reservorios (Martínez 2009, Rizzo et al. 2013).

De hecho, las EDAR se consideran un caldo de cultivo perfecto para el desarrollo de resistencias a antibióticos, ya que los tratamientos de depuración solo eliminan una parte de los antibióticos presentes en las aguas residuales. En consecuencia, los microorganismos presentes en las depuradoras están expuestos a concentraciones subletales de antibióticos, es decir, concentraciones bajas que no son suficientes para matar a las bacterias pero que generan una presión selectiva que favorece el desarrollo y transferencia de genes de resistencia (Andersson & Hughes 2014). Una vez obtenidas las resistencias, la alta densidad de microorganismos en las EDAR proporciona un entorno óptimo para la transferencia horizontal de genes entre los patógenos humanos y las bacterias ambientales que finalmente son liberados en ríos y sistemas de abastecimiento de aguas (Karkman et al. 2019).

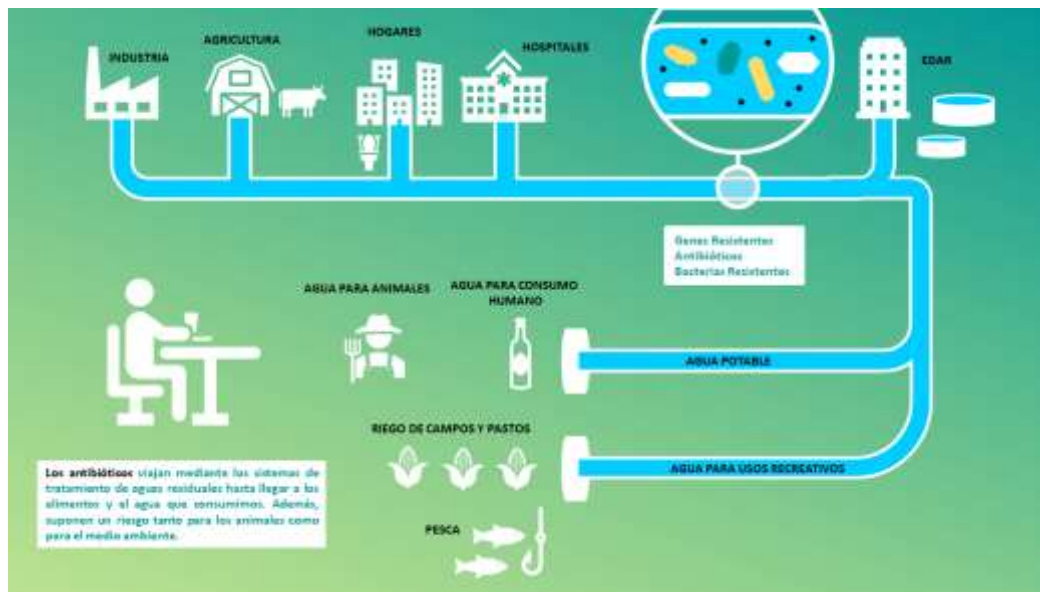



Figura 6. Diseminación de las resistencias a antibióticos mediante sistemas de tratamiento de aguas. Ilustración adaptada de Water JPI (Joint Programming Initiative) on water challenges for a changing world, 2018.

## Referencias

- Amato M, Dasí D, González A, Ferrús MA and Castillo MÁ 2021 Occurrence of antibiotic resistant bacteria and resistance genes in agricultural irrigation waters from Valencia city (Spain). *Agricultural Water Management*256: 107097. <https://doi.org/10.1016/j.agwat.2021.107097>
- Andersson DI and Hughes D 2014 Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nature Reviews Microbiology*12: 465–478. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3270>
- Cerqueira F, Matamoros V, Bayona J, Elsinga G, Hornstra LM and Piña B 2019 Distribution of antibiotic resistance genes in soils and crops. A field study in legume plants (*Viciafaba L.*) grown under different watering regimes. *Environmental Research*170: 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.007>
- European commission 2020 A Farm to Fork Strategy for a fair, healthy and environmentally-friendly food system
- Hughes SR, Kay P and Brown LE 2013 Global Synthesis and Critical Evaluation of Pharmaceutical Data Sets Collected from River Systems. *Environmental Science & Technology*47: 661–677. <https://doi.org/10.1021/es3030148>
- Jalal KCA, Akbar B, Kamaruzzaman BY and Kathires K 2012 Emergence of Antibiotic Resistant Bacteria from Coastal Environment - A Review. In: Pana M (ed) *Antibiotic Resistant Bacteria - A Continuous Challenge in the New Millennium* p. InTech
- Karkman A, Pärnänen K and Larsson DGJ 2019 Fecal pollution can explain antibiotic resistance gene abundances in anthropogenically impacted environments. *Nature Communications*10: 80. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07992-3>
- Kim D-W and Cha C-J 2021 Antibiotic resistome from the One-Health perspective: understanding and controlling antimicrobial resistance transmission. *Experimental & Molecular Medicine*53: 301–309. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00569-z>
- Leonard AFC, Zhang L, Balfour AJ, Garside R, Hawkey PM, Murray AK, Ukoumunne OC and Gaze WH 2018 Exposure to and colonisation by antibiotic-resistant *E. coli* in UK coastal water users: Environmental surveillance, exposure assessment, and epidemiological study (Beach Bum Survey). *Environment International*114: 326–333. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.11.003>
- Leonard EK, Pearl DL, Janecko N, Finley RL, Reid-Smith RJ, Weese JS and Peregrine AS 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: 959–968. <https://doi.org/10.2460/ajvr.76.11.959>

- **Lu S, Lin C, Lei K, Wang B, Xin M, Gu X, Cao Y, Liu X, Ouyang W and He M** 2020 Occurrence, spatiotemporal variation, and ecological risk of antibiotics in the water of the semi-enclosed urbanized Jiaozhou Bay in eastern China. *Water Research*184: 116187. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.116187>
- **Mcguire SA, Pourmand A and Pestle WJ** 2020 Living in Dust and Smog: Identity, Inequality, and Pollutant Exposure during England's Industrial Revolution. *American Journal of Physical Anthropology*171: 181–181.
- **Nnadozie CF and Odume ON** 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>
- **Rizzo L, Manaia C, Merlin C, Schwartz T, Dagot C, Ploy MC, Michael I and 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>
- **Routledge** 2003 Megacities and the Coast Risk, Resilience and Transformation
- **Szymańska U, Wiergowski M, Sołtyszewski I, Kuzemko J, Wiergowska G and Woźniak MK** 2019 Presence of antibiotics in the aquatic environment in Europe and their analytical monitoring: Recent trends and perspectives. *MICROCHEMICAL JOURNAL*147: 729–740. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.04.003>
- **Taneja N and Sharma M** 2019 Antimicrobial resistance in the environment: The Indian scenario. *The Indian Journal of Medical Research*149: 119–128. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_331\\_18](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_331_18)
- **Water JPI** 2018 What is contaminating our waters next? CONTAMINANTS OF EMERGING CONCERN (CECS) – NOVEL WAYS TO REDUCE THEIR HUMAN AND ENVIRONMENTAL RISKS
- **Yang K, Wang A, Fu M, Wang A, Chen K, Jia Q and Huang Z** 2020 Investigation of Incidents and Trends of Antimicrobial Resistance in Foodborne Pathogens in Eight Countries from Historical Sample Data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*17: 472. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020472>
- **Yeung-Cheung AK** 2009 Comparison of Bacterial Levels from Water and Sediments among Upper and Lower Areas of Guion Creek: 17.
- **Zheng D, Yin G, Liu M, Chen C, Jiang Y, Hou L and 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>



## 4. La resistencia a los antibióticos y los objetivos de desarrollo sostenible

# La resistencia a los antibióticos y los objetivos de desarrollo sostenible

---

## Introducción

El descubrimiento de los antibióticos ha sido la clave para el control de las enfermedades infecciosas y también para el desarrollo de la cirugía y otros procedimientos médicos. Sin embargo, la creciente aparición de bacterias que han desarrollado mecanismos de resistencia a los antibióticos y que están ocasionando infecciones difíciles o imposibles de tratar, está amenazando muy seriamente su uso. A este problema hay que añadir la escasez de nuevas moléculas dado que las compañías farmacéuticas no invierten en su desarrollo al considerar que no es rentable investigar en algo cuyo uso deberá estar muy controlado para que no se agote. Esto está consiguiendo que los antibióticos cada vez sean más escasos y que hayamos entrado en la era postantibiótica (WAAAR, 2018).

El problema es de tal magnitud que amenaza seriamente los Objetivos de Desarrollo Sostenible propuestos por la ONU en la Agenda 2030 como puntos de transformación del mundo para proteger el planeta, eliminar la pobreza y lograr prosperidad para toda la humanidad (OMS).

Incluso hay opiniones expertas que piensan que la resistencia a los antibióticos debería ser un Objetivo de Desarrollo Sostenible dado que las consecuencias de no considerarla como una amenaza global y no dedicarle la suficiente atención traerá terribles consecuencias a la humanidad, poniendo en peligro la Medicina tal y como la conocemos (Cars 2015, Barbosa 2020). Los sistemas de salud no serán sostenibles sin antibióticos eficaces y muchos de los ODS no podrán ser alcanzados sin ellos (Gallego 2019).

## Cómo afecta la resistencia a los antibióticos a los objetivos de desarrollo sostenible

La resistencia a los antibióticos amenaza a la mayoría de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, pero, ¿qué objetivos afecta la resistencia a los antibióticos? y ¿cómo afecta?

### **ODS 3: Salud y Bienestar y ODS 5: Igualdad de Género**

Las infecciones por bacterias resistentes producen un aumento importante de la mortalidad causando, según los últimos datos oficiales del informe sobre la carga de enfermedad en 2018, en la Unión Europea se producen al año unas 670.000 infecciones que ocasionan unas 33.000 muertes al año lo que supone un aumento de un 32% con respecto al año 2017 y se calcula que para el año 2050 ocasionarán más muertes que las ocasionadas por cáncer. En nuestro país se han constatado 40.000 infecciones al año que ocasionan 4.000 muertes. El éxito de intervenciones como trasplante de órganos, profilaxis quirúrgica, la prevención de muertes de madres y bebés por sepsis neonatal, prevención de infecciones en pacientes con inmunosupresión, etc. no serán posibles si no podemos contar con antibióticos eficaces. Otros efectos negativos sobre la asistencia sanitaria que ocasionan las infecciones por bacterias resistentes son los cambios en los protocolos de control y la interferencia en la rutina hospitalaria (Friedman 2016).

También hay que tener en cuenta que como consecuencia de la adquisición de una infección resistente al tratamiento, hay un aumento de la morbilidad con infecciones más graves, estancias más largas en el hospital, más pruebas diagnósticas invasivas, ingreso en UCIs, ventilación mecánica, cirugías extra, etc. que suponen un incremento del sufrimiento humano, de la utilización de recursos y costos a los que hay que sumar el uso de antibióticos más caros, menos eficaces o con toxicidad aumentada (Cassini 2019). Sin olvidar cómo esto afecta a la salud mental ya que la mayor duración de la enfermedad y recuperación lenta suelen ir acompañadas con una mayor incidencia de ansiedad y depresión.

Las infecciones en las que más se está detectando resistencia es en el tratamiento de infecciones urinarias, heridas quirúrgicas, neumonía, sepsis, etc. principalmente causadas por bacterias gram-negativas como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, etc. En este grupo de bacterias preocupa mucho la resistencia a cefalosporinas de tercera generación y a los carbapenems, que son antibióticos del grupo de los betalactámicos y la última alternativa terapéutica en infecciones graves. Otra bacteria cuyo nivel de resistencia es alarmante es *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, un grave problema en hospitales de todo el mundo. También es alarmante el aumento de resistencias en *Neisseria gonorrhoeae* y *Mycobacterium tuberculosis*, causantes de la gonorrea y de la tuberculosis respectivamente (OMS 2017).

Está claro que no sólo las muertes deben ser tenidas en consideración dado que las consecuencias sobre la calidad de vida son muy importantes. Es por ello que se ha desarrollado una medida de cálculo para representar estos daños que son los DALYs (*disability-adjusted life years*) que son años de vida ajustados por discapacidad expresados en número de años perdidos por enfermedad, discapacidad o muerte prematura (Cassini 2019). Se calcula que el 26% de todos los DALY en todo el mundo corresponden a enfermedades infecciosas como infecciones del tracto respiratorio inferior, tuberculosis, diarrea, SIDA, malaria, etc. que además representan en muchos casos ejemplos patentes de resistencia a los antimicrobianos.

Las enfermedades infecciosas no afectan igual a hombres y mujeres, tanto por cuestiones de diferencias por sexo como de género (Klein 2016). La dotación genética de los cromosomas X e Y es muy diferente y afecta especialmente al Sistema Inmune, nuestro sistema de defensa frente a infecciones y también frente al cáncer. El cromosoma X contiene la mayoría de genes relacionados con moléculas del sistema inmune mientras que el Y los pierde y conserva genes reguladores. Este hecho hace que las mujeres tengan respuestas inmunes más potentes, pero esto no supone que tengan una ventaja ya que ocasiona una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes (Lotter 2019). Las células de hombres y mujeres van a tener distinto contenido de moléculas de superficie hace que interactúen de diferente manera con los microorganismos con lo que hay infecciones más frecuentes en uno u otro sexo y cuya evolución es mucho más perjudicial en un sexo que en otro (Ruggieri 2016)). Estos factores, que no han sido tenidos en cuenta para la investigación científica, han hecho que mucha de la información que tenemos sea sesgada y se hayan desarrollado técnicas diagnósticas y tratamientos no adecuados para las mujeres y que están causando muchos perjuicios. Un ejemplo sería la falta de inclusión de mujeres en ensayos clínicos de antibióticos que hace que su efectividad no esté lo suficientemente demostrada.

¿Y cómo influye esto en las infecciones por bacterias resistentes? A pesar de que hay un desconocimiento científico importante, muchos grupos de investigación en todo el mundo están investigando ya con

perspectiva de género y sus resultados han puesto en evidencia que el número de DALYs por infecciones resistentes es mayor en mujeres que en hombres (Cassini et al. 2019). También se ha comprobado que la probabilidad de morir por una infección resistente ocasionada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina es un 30% mayor en mujeres que en hombres (Taconelli & Foschi, 2017), lo que pudiera ser debido a una mayor predisposición, o a que los diagnósticos y tratamientos no están adecuados y por tanto no son tan efectivos en mujeres. También se ha constatado distinta prevalencia una peor evolución en infecciones por VIH y otros virus como el de la gripe. (WHO 2018)

Una de las consecuencias más graves que se está poniendo en evidencia es que debido a la resistencia la mortalidad materna por infecciones relacionadas con el parto aumentará en los próximos años.

**ODS 1: Fin de la Pobreza, ODS 2: Hambre cero, ODS 8: Trabajo Decente y Crecimiento Económico, ODS 10: Reducción de Desigualdades, ODS 12: Producción y Consumo Responsable**

El impacto económico que ocasionan las resistencias se considera ya un factor en las previsiones de pobreza de los países. Las infecciones por bacterias resistentes no sólo obligan al uso de antibióticos de segunda o tercera línea que tienen un mayor precio, sino que ocasionan estancias hospitalarias más largas y un número mayor de procedimientos diagnósticos que pueden suponer un aumento del coste de 650-1.500 euros/ día a 8.900-35.000 euros más por paciente. Por ejemplo, el tratamiento de la gonorrea se puede incrementar hasta un 80% en el caso de que el aislamiento sea resistente. Estos gastos incrementan sobremanera los costos de la atención sanitaria y la carga económica para las familias y la sociedad (Friedman 2016).

La carga económica que supone la resistencia para los países es enorme pero los datos demuestran que lo es mucho más para los países de ingresos bajos. Como ejemplo si comparamos el precio del tratamiento de una tuberculosis multirresistente, podemos observar que en Estados Unidos supone 150 dólares, pero en India 470 dólares, agravando todavía más la economía del país y generando más desigualdades. Esta desigualdad incluso se hace patente en cuanto a los beneficios del control de la resistencia, que según el análisis del Banco Mundial serán en un 80% para países de recursos altos y medios.

El Banco Mundial ha calculado que en Europa el costo extra en cuidados de salud y productividad que las resistencias suponen cada año 1.500 millones de euros y que el impacto sobre el crecimiento económico provocará un aumento de la pobreza extrema en todo el mundo. Se calcula que para el 2030, si no se contiene, empujará a la extrema pobreza a 24 millones de personas. Y dado que, el aumento de uso de los antibióticos es más patente en países de ingresos bajos, serán estos países quienes sufran las mayores consecuencias y quienes tengan menos capacidad de revertir la situación, generando todavía más pobreza y desigualdad (WB 2017).

Una de las razones principales que causan la resistencia es el uso excesivo e inapropiado de los mismos. Para medir este consumo se utiliza un parámetro que son las DHD *Defined Daily Doses*, dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y por día. En los últimos datos obtenidos de los informes de la OMS los países a nivel mundial que más antibióticos consumen son Estados Unidos, Francia, Italia, Brasil, Turquía, India, China y Pakistán. En el área del Mediterráneo Turquía, Túnez, Italia, España, Grecia y Argelia ocupan los primeros puestos (OMS 2021). Sin embargo, hay que destacar que en todo el conjunto de la UE nuestro país, que hasta hace poco figuraba en el tercer puesto de países consumidores de antibióticos a nivel mundial, aparece ahora en 15º lugar y que, se ha hecho un gran esfuerzo y esto ha conseguido disminuir dramáticamente el consumo en un 5.4% con respecto al año 2018 y disminuir las cifras de infecciones (PRAN 2021).

Sin embargo, se teme que el problema se haya agravado durante la pandemia COVID-19 debido a que al comienzo se utilizaron antibióticos de manera indiscriminada por el miedo a una coinfección bacteriana. Sin embargo, se ha comprobado que en el 90% de los casos no existía tal infección por lo que se han tratado con antibióticos de manera innecesaria lo que tenido un impacto en la resistencia a los antibióticos (Murray 2020).

El consumo no sólo es elevado en salud humana dado que la mayoría de antibióticos se usan en la producción de animales para consumo, y es en esta área donde se calcula que incluso aumentará dos tercios entre hasta el año 2030.

Está claro que, si queremos conservar el mayor tiempo posible los antibióticos que tenemos en la actualidad y no quedarnos sin estos fármacos, debemos hacer un uso apropiado de los mismos y evitar hacer un uso excesivo, no utilizarlos sin certeza de la presencia de una infección bacteriana, procurar no utilizar antibióticos de amplio espectro ni para cuadros catarrales que en un 95% de los casos van a estar producidos por virus.

Finalmente, recordar que hay que hacer todo este proceso sostenible y no pensar que los antibióticos más caros son los mejores, reduciendo costos innecesarios.

***ODS 6: Agua Limpia, ODS 14: Vida Submarina, ODS 15: Vida Ecosistemas Terrestres y ODS 13: Acción por el Clima***

El uso inapropiado de antibióticos en salud humana tanto en el ámbito hospitalario como comunitario es una de las causas que han ocasionado este problema, pero también su uso excesivo en ganadería y agricultura ha provocado un aumento importante de cepas resistentes que se están diseminando en el medio ambiente, incrementando el problema de una manera exponencial. Hay que tener en cuenta que aproximadamente el 80% de los antibióticos que se consumen es en el sector ganadero, y que aquí también las consecuencias económicas son importantes ya que la presencia de cepas resistentes genera pérdidas a las granjas que ven reducidas considerablemente las ventas. La contaminación al medioambiente también es importante ya que aislamientos y genes de resistencia han sido ya encontrados en suelos agrícolas y de ganadería, aguas de ríos y de mar. Es por ello que la solución a este problema debe ser a través de un concepto “*One Health*” y abordarlo desde la certeza de que la salud humana no es posible sin salud animal y medioambiental (WHO, FAO, OEI 2020, Singer 2016).

El agua es el vehículo común que conecta seres humanos, agricultura y granjas animales y así a través del agua residual de hospitales, comunidad y granjas se eliminan bacterias y genes de resistencia que pueden así contaminar y recircular en el medioambiente. De todos los estudios realizados, en un 81% han comprobado que el agua residual de los hospitales es rica en resistencias y que es por tanto una importante fuente de transmisión de resistencias que pueden sobrepasar los filtros de las depuradoras y así llegar a los ríos y al mar (Hayward 2020, Nnadozie 2020).

Un problema añadido que nos encontramos en el medioambiente acuático es la evolución de los genes de resistencia a los antibióticos y la posibilidad desarrollar mutaciones y/o de transferencia horizontal. La transferencia de genes a través de estructuras móviles como plásmidos, integrones, transposones, etc. hace mucho más eficaz la diseminación de las resistencias entre las diferentes poblaciones bacterianas (Hasson 2020).

La contaminación del medioambiente con antibióticos y desinfectantes favorece también el proceso de transformación natural a través del cual las bacterias pueden adquirir genes libres que captan del entorno. En este aspecto, se ha constatado que las empresas de fabricación de antibióticos tienden a localizarse en países con poca regulación medioambiental lo que les permite eliminar los residuos y contaminar aguas, ríos y suelos con sus residuos que contienen antibióticos. Este también es uno de los factores por los que el abordaje de la pandemia COVID-19 está teniendo efectos negativos sobre la resistencia a los antibióticos debido a la masiva utilización de desinfectantes y de antibióticos (Murray 2020).

El cambio climático también es un factor crítico que actúa como favorecedor de las resistencias. El aumento de las temperaturas favorece el crecimiento de microorganismos, la contaminación del aire que favorece la supervivencia y movilidad de las bacterias suspendidas en el polvo y los movimientos poblacionales que facilitan la diseminación de la resistencia, entre otros.

Es más, analogías con el cambio climático nos pueden hacer entender las consecuencias dramáticas e irreversibles de la resistencia a los antibióticos sino se toman las acciones adecuadas. Para ello vamos a utilizar un concepto descrito por Garret Hardin en 1968 y que se denomina “la tragedia de los bienes

comunes” y que describe la situación en la que los individuos motivados por su propio interés personal destruyen un recurso común y limitado, aunque finalmente les perjudique tanto como individuos como a la sociedad a la que pertenecen (Hardin 1968). Este modelo, que ha sido aplicado a la destrucción de los recursos naturales del planeta, encaja perfectamente con la situación de agotamiento de los antibióticos a la que nos enfrentamos en la actualidad.

### ***ODS 16: Paz, Justicia e Instituciones Sólidas y ODS 17: Alianzas para lograr los Objetivos***

Como ya hemos podido observar en los apartados anteriores las consecuencias negativas de la resistencia sobre la economía, salud y sociedad tendrán como consecuencia sociedades más vulnerables y abocadas a la pobreza lo que puede desencadenar malestar social, migraciones poblacionales e incluso guerras (Kobeissi 2020). Sabemos que las consecuencias serán mucho más dramáticas para los países más vulnerables, con menos recursos y dentro de ellos, para mujeres y niñas. La Medicina tal y como la conocemos está en peligro con lo que aumentará sobremanera el sufrimiento de la humanidad.

Dado que es un problema global, las soluciones deben ser globales y desde un punto de vista integrativo que incluya grupos multi y transdisciplinares que colaboren para la búsqueda de soluciones conjuntas. El control de la resistencia a los antibióticos debe ser una prioridad global en las que instituciones políticas, sanitarias y científicas deben unirse para llevar a cabo políticas comunes y buscar soluciones eficaces. Es por ello que en el año 2015 la Organización Mundial de la Salud lanzó el Plan de Acción Global contra la Resistencia a los Antimicrobianos con el objetivo de desarrollar planes de permitan prevenir y tratar las enfermedades infecciosas usando medicamentos seguros y efectivos (WHO 2015). Los objetivos de este plan son:

- Mejorar la concienciación y el entendimiento de la resistencia antimicrobiana a través de la divulgación, educación y formación.
- Recogida de datos e investigación
- Mejorar el saneamiento, higiene y medidas de prevención de infecciones
- Optimizar el uso de antibióticos en salud humana y animal
- Desarrollar planes de financiación sostenible y aumentar los fondos para nuevos antibióticos, técnicas diagnósticas, vacunas, etc.

La OMS declaró la resistencia como una de las 10 mayores amenazas a la salud global. En la misma línea la UE incluyó el riesgo sanitario de la resistencia en sus políticas y ha lanzado diferentes planes de acción para contenerla (JPIAR-EU). En nuestro país, el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antimicrobianos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desarrolla desde el año 2014 diferentes planes y proyectos para el abordaje eficaz de la resistencia (PRAN 2021). Sin embargo, y a pesar de que se han conseguido algunos objetivos estamos muy lejos de alcanzar el control sobre la resistencia, que incluso ha empeorado por la pandemia COVID-19, por lo que se necesitan muchos más esfuerzos en los años venideros (Murray 2020).

La era dorada de los antibióticos forma parte ya del pasado y está claro que el mundo debe desarrollar una solución holística. Para lograrlo es fundamental implicar tanto a los gobiernos e instituciones como también a la ciudadanía.

### ***ODS 4: Educación de Calidad***

Uno de los pilares más importantes para el control de la resistencia está en la formación de profesionales de la salud competentes y que puedan desarrollar en su práctica un uso apropiado de antibióticos. Sería muy recomendable la implementación de los contenidos de los Grados relacionados con Ciencias de la Salud (humana, animal y medioambiental) sobre resistencias a los antibióticos y concienciar a los y las estudiantes sobre la importancia de este tema en su futuro profesional.

Por otra parte, un punto clave también sería la educación y concienciación de la ciudadanía en este tema para que las políticas de control sean eficaces. Campañas de concienciación a todos los niveles en escuelas, institutos, asociaciones, etc. para el uso apropiado de antibióticos y fomentando el lavado de

manos para evitar la transmisión de bacterias resistentes son claves para que todas las políticas correspondientes sean exitosas (WAAAR 2018, AMR-EC).



Figura 7. Objetivos de Desarrollo Sostenible afectados por la resistencia a los antibióticos.

### Retos para abordar la resistencia a los antibióticos de una manera eficaz

Uno de los primeros retos que hacen difícil buscar una solución es la complejidad del problema. Por un lado, hay que crear alianzas y acuerdos entre muchas disciplinas, instituciones, países, etc. y eso no siempre se consigue. Por otro, se considera la resistencia a los antibióticos como un concepto, no como una enfermedad con lo que dificulta su abordaje eficaz. Otra razón es que es un fenómeno ecológico que implica muchos niveles con lo que las intervenciones no son fáciles y necesitan un conocimiento profundo de las interrelaciones entre seres humanos, animales y medioambiente. Todo ello hace necesario la optimización del tratamiento de las enfermedades infecciosas de tal manera que no sea peor el remedio que la enfermedad (Cars 2015).

Otro reto importante es que es un problema global y que la diseminación es por ello muy rápida de una parte del mundo a otra. Esto se ve intensificado por la movilidad de personas, transporte de productos a nivel mundial, etc. que suponen que ante una alarma sanitaria se realizar y coordinar esfuerzos más allá de las fronteras.

En el mundo existe también una gran diversidad social, económica y política de la que depende la diseminación de resistencias, con lo que las mismas medidas no tienen por qué funcionar igual en todos los lugares. No todos los países tienen regulaciones estrictas con respecto al uso apropiado de antibióticos por lo que el abuso en unos pocos lugares es suficiente para contrarrestar los logros alcanzados en otros lugares que sí las tienen.

Para empeorar la situación, las compañías farmacéuticas han abandonado sus líneas de desarrollo de nuevos antibióticos por considerarlas poco rentables (Plackett 2020). Aunque instituciones públicas han tomado el relevo e investigan en nuevos fármacos, sería necesario crear alianzas entre sectores público y privado para desarrollar nuevas alternativas terapéuticas.

La falta de test diagnósticos rápidos y baratos dificulta también que los y las profesionales de la salud puedan ajustar mejor las prescripciones de antibióticos.

Finalmente, también hay que tener en cuenta que en las regiones más pobres del planeta la accesibilidad a los antibióticos es escasa con lo que muchas veces no pueden terminar los tratamientos, lo que también aumenta la probabilidad de desarrollar resistencias. En estos países las regulaciones no suelen ser muy estrictas y la venta de antibióticos es libre con lo que cualquier persona puede comprarlos sin ninguna prescripción médica. Está claro que la resistencia afecta más a las personas más pobres, con falta de acceso a agua y saneamientos, viviendo en países con sistemas de salud débiles y que sufrirán todavía más las graves consecuencias (AMR-EC).

Analizando todo lo anterior, parece que la resistencia a los antibióticos implica tantos factores que hace muy difícil su abordaje, pero está claro también que tenemos muchos puntos de intervención para poder controlar y revertir este problema y, sobre todo, que no podemos permitir que nos impida alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible y que ponga en peligro el desarrollo, salud y bienestar de la humanidad.

## Referencias

- OMS, La agenda para el desarrollo sostenible <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/development-agenda/>
- Garrett Hardin (1968). The tragedy of the commons. Sciencevol 162, Nº 3859: 1243-48
- Barbosa da Silva J, Espinal M, Ramos Pardo P (2020) Antimicrobialresistance: time foractionRev Panamericana Salud Publica 44
- Final Report. Drug-Resistant Infections, A Threat to Our Economic Future. World Bank Group March 2017 <http://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>
- A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR) European Commission. [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr\\_action\\_plan\\_2017\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf)
- Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization 2015. [http://www.wpro.who.int/entity/drug\\_resistance/resources/global\\_action\\_plan\\_eng.pdf](http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf)
- N D Friedman, E Temkin, Y Carmeli (2016) The negative impact of antibiotic resistance. Clin Microbial Infect, 22: 416-422
- Cassini A, Diaz Högberg L, PlachourasD, Quatrocchi A, Hoxha A et al (2019) Atributable 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 modeling analysis. LancetInfectDis, 19: 56-66
- Singer AC, Shaw H, Rhodes V, Hart A (2016). Review of Antimicrobial Resistance in the Environment and Its Relevance to Environmental Regulators. Frontiers in Microbiology, 01 November
- Hassoun-Kheir N, Stabholz Y, Kreft J-U, de la Cruz R, et al (2020) Comparison of antibiotic-resistant bacteria and antibiotic resistance genes abundance in hospital and community wastewater: A systematic review. Science of the Total Environment 743, 140804.
- AMR: a major European and Global challenge. European Commission Fact Sheet [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/antimicrobial\\_resistance/docs/amr\\_2017\\_factsheet.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_factsheet.pdf)
- The Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance <https://www.jpamr.eu/>
- Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <https://resistenciaantibioticos.es/es>



## 4. Conclusiones y recomendaciones

## Conclusiones y recomendaciones

---

Desde que la pandemia causada por la COVID-19 estalló, se ha hecho evidente la necesidad de invertir en atención sanitaria e investigación científica. Cada vez es mayor el número de casos de enfermedades infecciosas que resultan difíciles de tratar a medida que la resistencia a los antibióticos va aumentando. Actualmente la resistencia a los antibióticos es una de las 10 mayores amenazas a la salud global y se estima que para el año 2050 se podría alcanzar la cifra de 10 millones de muertes, siendo la primera causa de muerte en el mundo por encima del cáncer. Frente a estas previsiones, es imprescindible el planteamiento de un plan de acción y la implementación de medidas urgentes para intentar limitar y solventar el problema de la resistencia a los antibióticos. Por ello, es necesario tener una visión global de los distintos agentes y áreas involucradas en este problema.

Los antibióticos son medicamentos de origen natural que pueden ser producidos por diferentes microorganismos, como bacterias y hongos, como medio estratégico de supervivencia. Estas moléculas han permitido el control de muchas enfermedades infecciosas, pero, debido su uso inapropiado, han perdido actividad y ha hecho que este fenómeno natural se transforme en un problema de salud global.

Una de las causas se encuentra en la prescripción inadecuada por parte de profesionales de ciencias de la salud, que tiende a prescribir antibióticos de amplio espectro o a prescribirlos a menudo para patologías cuya causa no está demostrada que sea una infección bacteriana. Otro de los comportamientos más comunes, causado principalmente por la falta de información, es la costumbre de muchos y muchas pacientes de no seguir el tratamiento de manera adecuada, por ejemplo, interrumpiéndolo antes del final de la pauta prescrita e incrementando así las posibilidades de que se desarrollen resistencias a dicha sustancia. La automedicación, es otra mala costumbre específica de aquellos países donde es posible comprar antibióticos sin receta médica, usualmente elegidos de forma equivocada.

La diseminación de la resistencia a los antibióticos está también relacionada con problemas sociales y económicos que desde luego agravan situaciones ya bastante precarias. De hecho, se ha visto como la pobreza está directamente ligada con la dificultad de acceso a agua limpia y a las medidas de higiene básicas. Más del 70% del planeta carece de tratamiento de aguas residuales o alcantarillado y los desechos fecales se vierten directamente al medio ambiente en la superficie o en aguas subterráneas. Estas desigualdades entre países se ven aumentadas dado que aquellos países de baja renta son los más perjudicados por la resistencia. Por eso, para poder eliminar el problema de las resistencias a antibióticos, primero se deben garantizar recursos básicos como el agua potable a toda la población. Si hablamos de desigualdades, tampoco se puede obviar la desigualdad de género, ya que está demostrado que las infecciones afectan de manera diferente a hombres y a mujeres. Las evidencias indican una peor evolución en mujeres y un mayor grado de mortalidad en algunos tipos de infecciones causadas por bacterias resistentes.

Como ya se ha comentado, las bacterias poseen una estrategia comunitaria que les permitió colonizar cualquier tipo de ambiente y de hecho a día de hoy se adaptan y sobreviven en todos los ecosistemas. Es importante tener en cuenta este concepto para poder abordar el problema de la resistencia a antibióticos y no subestimar así la capacidad colonizadora y la potente plasticidad genómica de las bacterias para evolucionar y adaptarse a ambientes de todo tipo.

Tal y como se explica en el documento, no sólo las altas concentraciones de antibióticos son las que promueven la resistencia, ya que estas tienden a limitar o eliminar las bacterias, sino las pequeñas cantidades liberadas en el ambiente por diferentes procesos. Sin embargo, hoy en día es muy poca la información existente acerca del efecto de los antibióticos a concentraciones subletales, lo que se traduce en una evidente falta de concienciación por parte del mundo sanitario-científico.

Está claro que, para tener una visión completa del problema no sólo tenemos que focalizar las soluciones en el ámbito sanitario, ya que el fenómeno abarca muchas más áreas a considerar. Hasta hace no mucho tiempo, el problema de la resistencia a antibióticos se miraba desde el prisma de la salud humana sin tener en cuenta la salud animal ni medioambiental. Sin embargo, a medida que los estudios han ido avanzando, se ha observado el papel fundamental que desempeña el medio ambiente y sus elementos, entre ellos el agua como vehículo de formación y propagación y como reservorio de resistencias. Las aguas residuales de todos los sistemas (industrias, alcantarillado, hospitales, agricultura, granjas etc.) confluyen y forman el ambiente perfecto para que se produzca este fenómeno de aparición y difusión. Además, el receptor más común de estas aguas es el medio ambiente y todos los seres vivos asociados a él, pero sobre todo el mar.

El papel de la actividad humana sobre el medio, en la forma de producción de alimentos, mecanismos de depuración de aguas y retorno al ambiente, la actividad industrial y otras actividades contribuyen a la acumulación de bacterias y genes de resistencia. Lo hace a través de la generación de residuos y otros contaminantes emergentes como los plásticos, metales pesados que agravan el problema y lo diseminan en todos los ecosistemas presentes en el medio. Aunque en los últimos años se ha trabajado en mejorar las técnicas de gestión y tratamiento de residuos tanto en humanos como en animales, es importante seguir trabajando en afinarlas. La creciente presión de la actividad humana, especialmente en zonas costeras, genera mayor presión y aparición de vías de exposición y transmisión de resistencias que van conectándose a través de diferentes rutas a todos los elementos de los ecosistemas.

En el caso de la actividad agroganadera, ocurre el mismo mecanismo, además de agravar la situación porque es mucho más difícil monitorizar y controlar la correcta administración de antibióticos tanto en enfermedades veterinarias como en plantas, repercutiendo a lo largo de la cadena alimentaria. Por eso, es importante promover buenas prácticas de higiene y elaboración de los alimentos para minimizar la exposición a resistencias que puedan contener los alimentos.

Por un lado, las intervenciones políticas tienen que estar dirigidas tanto a los profesionales como a la comunidad, incrementando los conocimientos sobre el fenómeno de la resistencia a los antibióticos, sus causas y sus formas de propagación. De cara a eso, son necesarias campañas de sensibilización y educación de la población y del alumnado universitario de ciencias de la salud sobre el uso apropiado de antibióticos y el fomento del uso de las medidas básicas para la prevención de la difusión. Además, las instituciones y gobiernos deben abordar la desigualdad causada por la pobreza, la escasez de recursos básicos, el desarrollo económico de determinados países, las poblaciones vulnerables y las diferencias de género.

Por otro lado, basándose en resultados científicos, es fundamental desarrollar normativas concretas para limitar el consumo indiscriminado de antibióticos y definir nuevas metodologías para su eliminación de las redes de aguas residuales, de tal manera que se pueda controlar su entrada en el medioambiente.

En resumen, un enfoque multidisciplinar es imprescindible para plantear soluciones en todas las esferas. La perspectiva *"One Health"* invita a conocer a fondo un determinado problema para identificar todas sus facetas y tener una visión global de las causas que lo han originado, a qué elementos afecta y de qué manera. Solo con el análisis profundo de un fenómeno es posible identificar los aspectos más importantes

a considerar para elaborar medidas de prevención. Para ello, es necesario mirar el problema desde una mirada holística e interdisciplinaria. La actitud transversal del “*One Health*” es imprescindible para abatir los límites culturales y sociales que nos enjaulan en comportamientos poco adecuados. La medida en que el medio ambiente contribuye a este problema todavía es objeto de investigación y debería ser parte del enfoque general del problema. Asimismo, la cuestión está entrelazada con las actividades humanas a diferentes niveles y su contribución a la contaminación medioambiental. El papel de los contaminantes emergentes es otro tema importante y se entrelaza con otros sectores de investigación, como el de las aguas residuales y el impacto en salud humana. El papel del cambio climático en la propagación de la resistencia a los antimicrobianos, y su contribución en el aumento de factores de vulnerabilidad para la población, es un campo emergente de investigación.

Otra cuestión imprescindible es el problema de las enfermedades crónicas, porque las infecciones por resistencia a los antimicrobianos irán afectando mayoritariamente a ese grupo de población vulnerable, que ya están afectados por estilos de vida no saludables, extensa contaminación medioambiental y determinantes socio-económicos.

En este contexto, es necesario un enfoque integral de la salud basado en la "promoción de la salud" y a reorientar la visión de la salud para apoyar políticas que abarquen la relación entre la salud humana, animal y del medio ambiente, y que reflejen aspectos de justicia ambiental. La COVID-19 y la resistencia a los antimicrobianos son ejemplos evidentes de esta necesidad. Es fundamental incluir en los planes de acción el concepto de promoción de la salud y estilos de vida. Una primera perspectiva es la que se centra en la necesidad de modificar los estilos de vida no saludables para hacer frente a las enfermedades crónicas no transmisibles. Esta perspectiva implicaría, entre otros, acciones de información y capacitación y empoderamiento a la población. En la Carta de Ottawa, se propusieron cinco estrategias para una eficaz promoción de la salud:

- Elaboración de políticas públicas donde la salud se prioriza a todos niveles, programa político y sector
- Creación de entornos favorables
- Reforzamiento de la acción comunitaria
- Desarrollo de las aptitudes personales
- Reorientación de los servicios sanitarios, más allá de servicios clínicos y médicos.

Por último, se debería colaborar con otras disciplinas que abarcan el nexo entre biodiversidad y salud humana, como la importancia de la microbiota intestinal humana para el sistema inmunitario, su papel en las enfermedades no transmisibles y en las infecciones, y sus vínculos con la biodiversidad de los ecosistemas a mayor escala. La integración de este conocimiento permitiría plantear acciones a múltiples niveles.

