



universidad
de león



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES

**PROBLEMÁTICA Y CONSECUENCIAS SANITARIAS
DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS**

**PROBLEMATIC AND SANITARY CONSEQUENCES
OF ANTIBIOTIC RESISTANCE**

Antía Campos Cuiña

GRADO EN BIOTECNOLOGÍA

Septiembre, 2021

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. ¿Qué es la resistencia a antibióticos?	1
1.2. Concepto “One Health”	1
1.3. Mecanismos de resistencia	2
1.3.1. Transferencia horizontal de genes (HGT)	2
1.3.2. Mutaciones	3
1.3.3. Clasificación de los principales mecanismos de resistencia	3
1.4. Nivel de resistencia bacteriana	4
1.5. Transmisión de resistencia entre animales y humanos	4
2. OBJETIVOS	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS	6
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
4.1. Consecuencias de la resistencia a antibióticos	7
4.1.1. Consecuencias sanitarias	9
4.1.2. Relación de la AMR con la COVID-19	10
4.1.3. Consecuencias socioeconómicas	11
4.2. Perspectiva y medidas de organizaciones e instituciones oficiales	13
4.2.1. A nivel internacional	15
4.2.1.1. Organización Mundial de la Salud (OMS)	16
4.2.1.2. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO)	17
4.2.2. A nivel europeo	18
4.2.2.1. Agencia de Medicinas Europea (EMA)	19
4.2.2.2. Red Europea de Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos (Red-EARS-Net)	20
4.2.2.3. Comité Europeo de Pruebas de la Susceptibilidad a Antibióticos (EUCAST)	20
4.2.2.4. Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI)	21
4.2.3. A nivel Nacional	21
4.2.3.1. Plan Nacional frente a la Resistencia a Antibióticos (PRAN)	21
4.2.3.2. Programas de Optimización del Uso de Antibióticos (PROA)	23
5. CONCLUSIONES	24
6. REFERENCIAS	25

RESUMEN

Los antibióticos suponen desde el siglo XX un pilar fundamental para el tratamiento de numerosas infecciones y, en consecuencia, para la calidad de vida de la población mundial. La aparición cada vez más frecuente de infecciones por bacterias resistentes amenaza el sistema de salud actual, afectando tanto a la efectividad de los métodos actuales de tratamiento como a los gastos derivados. El objetivo de este trabajo se centra en analizar la problemática de la resistencia a los antibióticos, sus consecuencias, y las perspectivas y medidas de instituciones oficiales frente a este problema. Para ello, se ha llevado a cabo una revisión sistémica de bibliografía y de las páginas web de organizaciones relevantes. Se ha constatado que, a nivel clínico, los tratamientos efectivos disponibles son cada vez más reducidos, incrementando el riesgo de infección por bacterias resistentes, la ocupación de los hospitales, el gasto sanitario y la mortalidad. A nivel socioeconómico, también afecta gravemente a la ganadería y a la agricultura, a la vez que incrementa indirectamente la pobreza a nivel mundial. Por otro lado, son cada vez más numerosas las organizaciones e instituciones oficiales involucradas en contrarrestar el avance de las resistencias, así como en concienciar a la sociedad, tanto a nivel internacional, como europeo y nacional, a través de planes de acción y medidas, como el Plan de Acción de la OMS o el Plan Nacional de la AEMPS. Es necesario incrementar la investigación en este ámbito, para conocer de antemano los supuestos a los que nos enfrentamos.

Palabras Clave: antimicrobianos, “one health”, plan de acción, resistencia a antibióticos, salud pública.

ABSTRACT

Since the twentieth century, antibiotics have been considered to be essential for the treatment of numerous infections and, as a result, for the overall quality of life of the global population. Infections caused by resistant bacteria pose a threat to the existing healthcare system, affecting both the efficacy of current treatment methods and the associated costs. The goal of this review is to analyze the problem of antibiotic resistance, its consequences, and the perspectives and measures taken by official institutions to address it. A bibliographic and official web page revision was carried out for this purpose. On a clinical level, it has been discovered that the effective treatments available are becoming increasingly limited, increasing the risk of infection by resistant bacteria, hospitalization, healthcare costs, and mortality. Second, an increasing number of organizations and official institutions are involved in opposing the advancement of resistances as well as raising public awareness at the international, European, and national levels, through action plans and measures such as the WHO Action Plan or the AEMPS National Plan. It is necessary to increase the research in this ambit, to know beforehand the compliance we affront.

Keywords: action plan, antibiotic resistance, antimicrobials, “one health”, public health.

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AME: Enzimas modificadoras de aminoglucósidos

AMR: Resistencia a los antibióticos

ASP: *Antimicrobial Stewardship Programmes*

BARDA: *Biomedical Advanced Research and Development Authority*

CARB-X: *Combating Antibiotic-Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator*

CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades

CDSS: *Clinical Decision Support System*

CISNS: Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud

CLSI: Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio

CMI: *Clinical Microbiology and Infection*

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades

EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

ERV: Enterococos resistentes a la vancomicina

ESICM: Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos

ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas

EUCAST: Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos

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

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

HGT: Transferencia horizontal de genes

HHS: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos

HiRC: Clones de alto riesgo

HMA: Directores de Agencias de Medicamentos

IMI: Iniciativa de Medicamentos Innovadores

JIACRA: Informe Conjunto Interagencial de Análisis de Resistencia y Consumo Antimicrobiano

MDR: Multirresistencia

MGE: Elementos genéticos móviles

MIC: Concentración mínima inhibitoria

OMS: Organización Mundial de la Salud

OIE: Organización Mundial de Sanidad Animal

PDR: Panresistencia

PMDA: Agencia Europea de Dispositivos Médicos y Farmacéuticos

PRAN: Plan Nacional frente a la Resistencia a Antibióticos

PROA: Programas de Optimización del Uso de los Antibióticos

PYME: Pequeñas y Medianas Empresas

QBRN: Posibles amenazas químicas, biológicas, radiológicas y nucleares

Red-EARS-Net: Red europea de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

WAAAR: Alianza Mundial contra la Resistencia a Antibióticos

WASPSS: *Wise Antimicrobial Stewardship Program Support Systems*

WEFORUM: Foro Económico Mundial

XDR: Resistencia extrema

1. INTRODUCCIÓN

1.1.¿Qué es la resistencia a antibióticos?

La revolución de los antibióticos comenzó con el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, marcando un antes y un después en la sociedad, al influir en aspectos tan relevantes como es la esperanza de vida (Adedeji, 2016). Sin embargo, hace años que la eficacia de los antibióticos está disminuyendo, debido a la aparición paulatina de resistencias en las bacterias. Dichas resistencias reducen la capacidad de tratamiento de graves patologías y, como consecuencia, se ha generado una emergencia sanitaria a nivel mundial (Organización Mundial de la Salud, 2014).

La resistencia a antibióticos (AMR) se define como la capacidad de ciertas bacterias de sobrevivir a concentraciones de fármaco a las cuales otras, de la misma especie, no sobrevivirían (Alós, 2015). Se mide estimando la concentración mínima inhibitoria (MIC), es decir, la concentración a la cual se inhibe el crecimiento del cultivo, aumentando dicha resistencia a medida que pueda sobrevivir a concentraciones más altas de la MIC (Lukačišinová y Bollenbach, 2017). Esta resistencia está presente en el ambiente natural desde antes del comienzo del empleo de antibióticos en el ser humano o animales, existiendo por ello la posibilidad de transferencia y movilización de los genes de resistencia entre los distintos ambientes (Blair *et al.*, 2015).

1.2.Concepto “One Health”

La problemática de la resistencia a antibióticos debe contemplarse desde la perspectiva “one health”, coordinando la salud pública, la sanidad animal y el medio ambiente en una estrategia mundial, incrementando la comunicación y la colaboración a nivel global para reducir los daños derivados (Organización mundial de sanidad animal, 2015). Esta perspectiva se centra en analizar la probabilidad de aparición y propagación de resistencia, demandando la necesidad de vigilancia e involucración tanto a nivel social, como político y clínico, para proporcionar distintos puntos de vista que contribuyan a la mejora de la situación (Hernando-Amado *et al.*, 2020).

Por otro lado, desde esta perspectiva hay que destacar la necesidad de proponer medidas de salud global, es decir, los problemas y posibles soluciones no son concretos, si no que se basan en un enfoque colaborativo e internacional (Hernando-Amado *et al.*, 2020). Este enfoque es necesario, debido a la facilidad de adaptación de los microorganismos a ambientes muy diversos, y a la relación directa existente entre el uso excesivo de antibióticos y la capacidad

genética para desarrollar resistencia y tolerancia. Por este motivo, es relevante, el empleo de tecnologías avanzadas para el estudio de su evolución que permitan realizar predicciones fiables (Furusawa *et al.*, 2018), ya que actualmente la evolución de la AMR constituye una amenaza para salud pública que ya tiene repercusiones significativas.

1.3.Mecanismos de resistencia

A lo largo de la historia, las bacterias han tenido la capacidad de inactivar los antibióticos a través de diversos mecanismos, que dependen de factores tanto genéticos, como ambientales o fisiológicos, así como de características propias de los microorganismos, como la tasa de crecimiento o la densidad celular, que se encuentran directamente relacionadas con la expresión génica (Lukačišinová y Bollenbach, 2017).

Hay que distinguir entre dos tipos de resistencia, la resistencia intrínseca, que es la que posee una bacteria por naturaleza, constituyendo el conjunto de genes de resistencia (genes *r*), el resistoma intrínseco y, por otro lado, la resistencia adquirida. Para que un microorganismo adquiera resistencia tiene que ocurrir una transferencia horizontal de genes *r* (HGT) o sufrir una mutación (Martinez, 2014).

El efecto negativo que ejerce un antibiótico sobre una bacteria puede ser anulado a través de un cuadro de resistencia formado por alteraciones en varias vías bioquímicas conjuntamente (Munita y Arias, 2016).

1.3.1. Transferencia horizontal de genes (HGT)

La HGT es el principal mecanismo de adquisición de genes *r*, contribuyendo significativamente a la propagación de resistencia debido a su labor en la transferencia de estos genes desde bacterias ambientales o comensales a patógenos humanos. El resistoma ambiental constituye la principal fuente de genes *r*, sobre todo los de las bacterias ambientales productoras de antibióticos, pudiendo estar la transferencia condicionada por factores externos, como puede ser la existencia de biofilms (Martinez, 2014).

Este mecanismo consiste en la transferencia extracromosómica de genes que puede ocurrir a través de tres fenómenos: la transformación, el más simple; la transducción y la conjugación, que es la forma de transferencia de genes *r* más frecuente a nivel clínico, y que requiere del contacto célula a célula (Munita y Arias, 2016).

Para la transferencia de material genético la HGT requiere de elementos genéticos móviles (MGE), como son los plásmidos, transposones e integrones (Munita y Arias, 2016).

1.3.2. Mutaciones

Las mutaciones incrementan la MIC modificando la dosis de antibiótico eficaz; siendo las cepas hipermutadoras de bacterias las más propensas a adquirir resistencia de esta forma (Lukačišinová y Bollenbach, 2017). Estas mutaciones involucran genes que codifican la diana del antibiótico, así como sus transportadores, reguladores o elementos clave en vías metabólicas relevantes que puedan estar implicadas en su eliminación. Alteran la secuencia genómica de la propia bacteria que generaría la infección, que en un principio sería susceptible y tras la mutación se vuelve resistente (Martinez, 2014). Al poseer tiempos de generación cortos, les permite adaptarse a nuevas condiciones rápidamente, pudiendo una simple alteración modificar la funcionalidad de un microorganismo (Cartelle Gestal *et al.*, 2014).

1.3.3. Clasificación de los principales mecanismos de resistencia

La resistencia se adquiere por los procesos mencionados anteriormente, y los mecanismos por los cuales la bacteria evita el efecto del antibiótico son los siguientes (Munita y Arias, 2016):

- Modificación molecular del antibiótico: a través de alteraciones químicas por medio de una reacción enzimática. Suelen estar involucradas enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AME) presentes en MGE.
- Destrucción de la molécula del antibiótico: modificación de la estructura química del antibiótico que desencadena su inactivación, siendo un ejemplo de este mecanismo, la acción de las β -lactamasas frente a los antibióticos β -lactámicos.
- Disminución de la penetración y flujo de antibióticos: reduciendo la permeabilidad de la membrana externa alterando las porinas, esenciales para antibióticos como las tetraciclinas; o mediante bombas de eflujo que extruyan el compuesto.
- Modificación de los sitios diana: mediante la protección del lugar de unión o mediante su modificación directa a través de mutaciones puntuales. Esta última es muy efectiva en el caso de antibióticos como la rifampicina cuya unión a la diana es muy específica. Por otro lado, se puede dar la alteración enzimática mediante metilaciones o acetilaciones, o el reemplazo o desviación del sitio diana. De esta forma, evita el efecto del fármaco, ya sea por la unión a una diana similar cuya función no puede inhibir, o por confusión por exceso de objetivos disponibles.

1.4. Nivel de resistencia bacteriana

Para facilitar la clasificación a nivel internacional en base a perfiles de resistencia, las bacterias se clasifican principalmente en las siguientes categorías (Magiorakos *et al.*, 2012):

- Bacterias multirresistentes (MDR): resistentes a tres o más grupos de antimicrobianos.
- Bacterias extremadamente resistentes (XDR): sobreviven a todas las clases excepto a dos o menos.
- Bacterias totalmente resistentes (PDR): no son susceptibles a ninguna de las categorías de antimicrobianos.

En la Tabla 1 se pueden observar ejemplos de MDR de relevancia a nivel clínico que poseen resistencia a antibióticos relevantes en su tratamiento, que son las más comunes en hospitales. Algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* también pueden ser consideradas como XDR (Angles-Yanqui *et al.*, 2020), pero en el ámbito hospitalario no son comunes las PDR.

Tabla 1. Patógenos que generan daños clínicos derivados de la AMR (Friedman *et al.*, 2015).

PATÓGENO	RESISTENCIA	PROBLEMÁTICA
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina (antibiótico glucopéptido)	Infecciones nosocomiales
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Antibióticos carbapenémicos	Infecciones nosocomiales
Enterobacteriaceae	Antibióticos β -lactámicos	Bacteriemia
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Antibióticos carbapenémicos	Quintuplica el riesgo de muerte
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina	Cuadruplica las complicaciones supurativas
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Multirresistente	Gonorrea intratable
<i>Staphylococcus aureus</i>	Metilina (antibiótico β -lactámico)	Bacteremia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Antibióticos carbapenémicos	Infecciones nosocomiales

1.5. Transmisión de resistencia entre animales y humanos

La relación entre bacterias resistentes y el hombre o animales incrementa la alarma sobre esta pandemia de gran auge y ha llevado a la producción de antibacterianos sintéticos o semisintéticos frente a la creciente resistencia a antibióticos naturales. Sin embargo, la

producción de fármacos sintéticos tampoco soluciona esta situación, ya que los animales que forman parte de la cadena alimentaria constituyen un fácil vehículo de transmisión de genes r a través de HGT (Cartelle Gestal *et al.*, 2014). Por lo tanto, su transmisión a humanos a través de otro microorganismo, alimentación o medio ambiente es un problema muy grave, pudiendo ser infectados por patógenos que presenten resistencia a fármacos que no hayan consumido nunca. Los alimentos de origen animal constituyen un vector de transmisión de genes r relevante para la salud pública (González Román *et al.*, 2019).

Es necesario destacar la capacidad de las bacterias para sobrevivir, generando una gran comunidad que a través del “quorum sensing” tienen la capacidad de comunicarse y transmitir este tipo de genes. Por lo tanto, el consumo de animales cuyo crecimiento haya sido estimulado con antibióticos, puede interrumpir la función de la microbiota intestinal del mismo, favoreciendo la colonización por bacterias resistentes que se transmiten posteriormente a humanos (Cartelle Gestal *et al.*, 2014). Un ejemplo de esto, es el empleo de sulfonamidas y tetraciclinas como promotoras de crecimiento que favorecen la aparición de resistencia adquirida en *Salmonella sp.* (Moreno Anzola *et al.*, 2018).

Además, la transmisión de patógenos resistentes se ve propiciada por los animales domésticos, en los cuales el uso terapéutico abusivo de estos medicamentos, sin evidencia de necesidad, puede incrementar la presencia de genes r que se transmiten a humanos. Como ejemplo, se ha demostrado la presencia de *Staphylococcus pseudintermedius*, un microorganismo presente en la piel de los animales, resistente a meticilina, en personal veterinario y dueños de mascotas que presentaban infecciones por parte del mismo (Moreno Anzola *et al.*, 2018).

2. OBJETIVOS

El **objetivo general** de este trabajo de fin de grado se centra en realizar una revisión bibliográfica sobre la problemática de la resistencia a antibióticos en la actualidad, así como las medidas que han ido surgiendo para combatirla en los últimos años.

Los **objetivos específicos** de esta revisión bibliográfica son:

- Analizar las consecuencias en distintos ámbitos, a nivel sanitario, social y económico.
- Analizar la perspectiva y medidas llevadas a cabo por organizaciones e instituciones oficiales a nivel mundial, europeo e internacional.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica en las principales bases de datos a nivel internacional, así como en las principales páginas oficiales de distintas organizaciones que tienen objetivos claros de cara a la lucha contra la resistencia a antibióticos, para cumplir de esta forma con cada uno de los objetivos marcados en la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

Las bases de datos han sido Scielo, Science Direct y PubMed, además de un metabuscador, google académico. También se ha empleado para la búsqueda de artículos la revista de la Sociedad Europea “Clinical Microbiology and Infection (CMI)”.

Con respecto a las páginas web que se han consultado, se han empleado las páginas de las siguientes organizaciones oficiales: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST), Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (HHS), Foro Económico Mundial (WEFORUM), Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI), Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización Mundial de Salud Animal (OIE).

Las palabras clave empleadas para la realización de la búsqueda han sido: antimicrobianos, resistencia a antibióticos, “one health”, plan de acción, salud pública. En inglés: action plan, antimicrobials, antibiotic resistance, “one health”, public health. El término resistencia a antibióticos ha sido clave tanto en su uso en solitario como en combinación con cada uno de los demás términos, a la vez que el uso combinado de “one health” con salud pública; y antimicrobianos con plan de acción.

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados desde enero de 2010.
- Publicaciones de páginas web de instituciones oficiales posteriores a 2015.
- Artículos y revisiones bibliográficas con texto completo.
- Idiomas: inglés o español.

Criterios de exclusión:

- Artículos que no cumplen con el objetivo de la revisión.

- Artículos sin acceso o repetidos.
- Resúmenes.
- Bibliografía posterior a los límites establecidos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 2 se recogen los artículos encontrados y seleccionados en la revisión en base a las plataformas de búsqueda, en las que como método de búsqueda se emplearon las palabras clave indicadas anteriormente. El número total de artículos encontrados en las bases de datos fue de 88. Tras descartar los artículos que no tenían información para cubrir los objetivos de esta revisión o que no cumplían con los criterios de inclusión se obtuvieron un total de 32 artículos.

Tabla 2. Artículos encontrados y seleccionados para esta revisión bibliográfica.

Plataforma de búsqueda	Artículos encontrados	Artículos seleccionados
PubMed	37	15
Scielo	10	2
Science Direct	13	4
Google Académico	20	7
Clinical microbiological and infection	11	4
TOTAL	91	32

Para facilitar la presentación de los resultados obtenidos, estos se van a recoger en dos apartados, correspondientes a cada uno de los objetivos específicos establecidos. Por un lado, el análisis de las consecuencias que la AMR ha generado a distintos niveles; y por otro lado, la perspectiva y medidas adoptadas desde instituciones oficiales, con la bibliografía empleada respectivamente.

4.1. Consecuencias de la resistencia a antibióticos

En la Tabla 3 se incluyen los artículos utilizados en el análisis de las resistencias y de sus consecuencias, así como un breve resumen de su contenido.

Tabla 3. Consecuencias de la AMR en distintos ámbitos.

AUTOR Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	RESUMEN
(Friedman <i>et al.</i> , 2015)	Revisión bibliográfica.	Se analiza el efecto adverso de la AMR en el ámbito clínico, destacando patógenos resistentes en el mismo y el impacto en la sociedad.
(Pacheco Gil, 2021)	Revisión bibliográfica.	Relación entre las consecuencias de la liberación de antimicrobianos al medio ambiente y el consumo humano de estos fármacos.
(Magiorakos <i>et al.</i> , 2012)	Estudio descriptivo.	Define bacterias MDR, XDR y PDR de importancia clínica para llegar a una terminología común para el análisis de perfiles de resistencia.
(Cantón <i>et al.</i> , 2020)	Revisión bibliográfica.	Expansión de la AMR en UCIs y análisis de los efectos negativos de la COVID-19 en este ámbito.
(Abelenda-Alonso <i>et al.</i> , 2021)	Revisión bibliográfica.	Análisis de la relación de la contaminación aérea con la transmisión de genes r entre el medio ambiente y los humanos.
(Getahun <i>et al.</i> , 2020)	Informe.	Análisis de la OMS de la propagación de la AMR durante la pandemia de COVID-19.
(Mahmoudi, 2020)	Estudio clínico.	Uso de antibióticos y propagación de bacterias resistentes en pacientes con COVID-19.
(Hernando-Amado <i>et al.</i> , 2020)	Revisión bibliográfica.	Importancia del concepto “one health”, estableciendo una clara relación entre las normas sociales y la salud, tanto a nivel individual como global.
(Bengtsson y Greko, 2014)	Revisión bibliográfica.	Evaluación de la expansión de la AMR sobre la salud animal, la producción de alimentos y las consecuencias de la pérdida de antibióticos efectivos.
(Koch <i>et al.</i> , 2017)	Revisión bibliográfica.	Uso de antibióticos como promotores de crecimiento y consecuencias a nivel ecológico de la propagación de resistencia.
(Ahmad y Khan, 2019)	Revisión bibliográfica.	Consecuencias económicas de la resistencia a antibióticos.

4.1.1. Consecuencias sanitarias

La capacidad de tratamiento de infecciones gracias a la aparición de los antibióticos ha contribuido al avance de la medicina actual en materia de trasplantes, cirugía o quimioterapia inmunosupresora en el ámbito hospitalario (Friedman *et al.*, 2015). Por lo tanto, cuando se hizo evidente la emergencia creada por la presencia de bacterias resistentes, el principal foco de preocupación se localizó en los hospitales, donde la administración de antibióticos de amplio espectro ya no era efectiva para tratar infecciones de patógenos comunes, como podría ser *Streptococcus pneumoniae*, con las graves consecuencias derivadas de su ineficacia. Esto ocurre principalmente porque al abusar de los antibióticos se genera una presión selectiva que altera la microbiota y flora del organismo, estableciendo un reservorio de genes r fácilmente transferibles (Pacheco Gil, 2021).

Por lo tanto, la transmisión constante de estos genes entre bacterias reduce en gran medida las posibilidades de tratamiento, afectando principalmente a los colectivos con el sistema inmunitario más vulnerable, como los pacientes con cáncer o desnutrición. Además, la medicina moderna es claramente dependiente de la existencia de fármacos efectivos, cuya carencia podría determinar un incremento en la morbilidad y en la mortalidad de infecciones bacterianas (OMS, 2014).

En el caso de enfermedades relevantes sin tratamiento por causa de resistencias, tenemos la tuberculosis extremadamente resistente (XDR). Este tipo de tuberculosis se ha vuelto resistente a los dos fármacos más efectivos de cara a su tratamiento, la isoniazida y la rifampicina, y sus posibilidades de cura son reducidas (CDC, 2013). También podemos hablar de otro caso común en hospitales, como es el de los enterococos resistentes a vancomicina (ERV), o de microorganismos gram – altamente resistentes como *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter spp.* que pueden no ser susceptibles a ningún antibiótico actual disponible y limitar en gran medida el tratamiento, generando consecuencias graves (Magiorakos *et al.*, 2012).

Este tipo de infecciones son más frecuentes en el ámbito hospitalario de las UCIs, donde los pacientes poseen un sistema inmune más debilitado, y como consecuencia un riesgo mayor de infección, incrementando su estancia hospitalaria y riesgo de mortalidad. Además, en el ambiente de las UCIs hay que tener extremo cuidado con los conocidos como clones de alto riesgo (HiRCs), que tienen la capacidad de acumular determinantes de resistencia e impulsar la propagación de PDR, que pueden llegar a requerir del aislamiento del sitio de infección para tratarla, aunque son poco comunes (Cantón *et al.*, 2020). Por lo tanto, a nivel sanitario las

consecuencias son claras, además de lo ya comentado, se puede llegar a reducir la actividad del hospital, desencadenando el cierre de unidades o cancelación de cirugías e intervenciones, requiriendo servicios de enfermería adicionales, así como programas de control de infecciones que pueden requerir aislamiento para evitar la propagación. Además, con respecto al tratamiento se abre la necesidad de emplear antimicrobianos tóxicos o de menor eficacia para remediar los efectos derivados de la infección (Friedman *et al.*, 2015).

En este apartado, es importante comentar la relación que existe entre la AMR, las consecuencias sanitarias que esta conlleva y la contaminación ambiental actual, recalando una vez más la importancia del concepto “one health”. La AMR se ve favorecida por la presencia de genes *r* en microorganismos impulsados por el aire en ambientes cercanos a hospitales. La contaminación del aire tiene un impacto directo, constituyendo una vía de paso de resistencia entre el medio ambiente y los seres humanos y animales, a la vez que su inhalación genera infecciones respiratorias que pueden desencadenar en un ingreso hospitalario y en el consumo de antibióticos, constituyendo un ciclo que siempre favorecerá la presión selectiva, ya mencionada, y la transmisión de estos genes (Abelenda-Alonso *et al.*, 2021).

4.1.2. Relación de la AMR con la COVID-19

Un importante aspecto actual, a nivel sanitario, son las repercusiones que la actual pandemia causada por el SARS-Cov 2 tiene sobre el avance de la resistencia a antibióticos, pudiendo impulsar de forma indirecta su incremento, ya que se ha disminuido la vigilancia a nivel de laboratorio y las medidas para disminuir su propagación durante el auge de la pandemia (Cantón *et al.*, 2020).

Está probado que el 14,9% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 han desarrollado una infección bacteriana grave que requiere el tratamiento con antibióticos (Clinical & Laboratory Standards Institute, 2020), y que el 50% de los pacientes ingresados en UCI se encontraban infectados por MDR. Además, se ha detectado un número significativo de pacientes infectados por microorganismos productores de β -lactamasas o con resistencia a carbapenémicos (Cantón *et al.*, 2020).

Por otro lado, se ha comprobado que aproximadamente al 72% de pacientes se les ha administrado antibióticos durante este período, y que únicamente el 8% mostró infecciones bacterianas. Actualmente no es recomendada por la OMS la terapia con antibióticos para pacientes con COVID-19 que no manifiesten signos o síntomas claros de una infección bacteriana (Getahun *et al.*, 2020), ya que un mínimo nivel de exposición puede ser suficiente

para seleccionar cepas resistentes y aumentar el riesgo de la aparición de resistencia cruzada a diferentes antibióticos (Mahmoudi, 2020). La OMS, después de analizar el primer período de pandemia, ha publicado una guía provisional sobre el manejo clínico de la COVID 19 que incorpora recomendaciones muy específicas sobre la administración de antibióticos a los pacientes (Getahun *et al.*, 2020).

4.1.3. Consecuencias socioeconómicas

En la Figura 1 se representa la influencia que tienen las interacciones entre los distintos niveles de salud y las normas sociales en la resistencia a antibióticos, observándose también una relación indirecta con el aumento de pobreza en la economía actual.

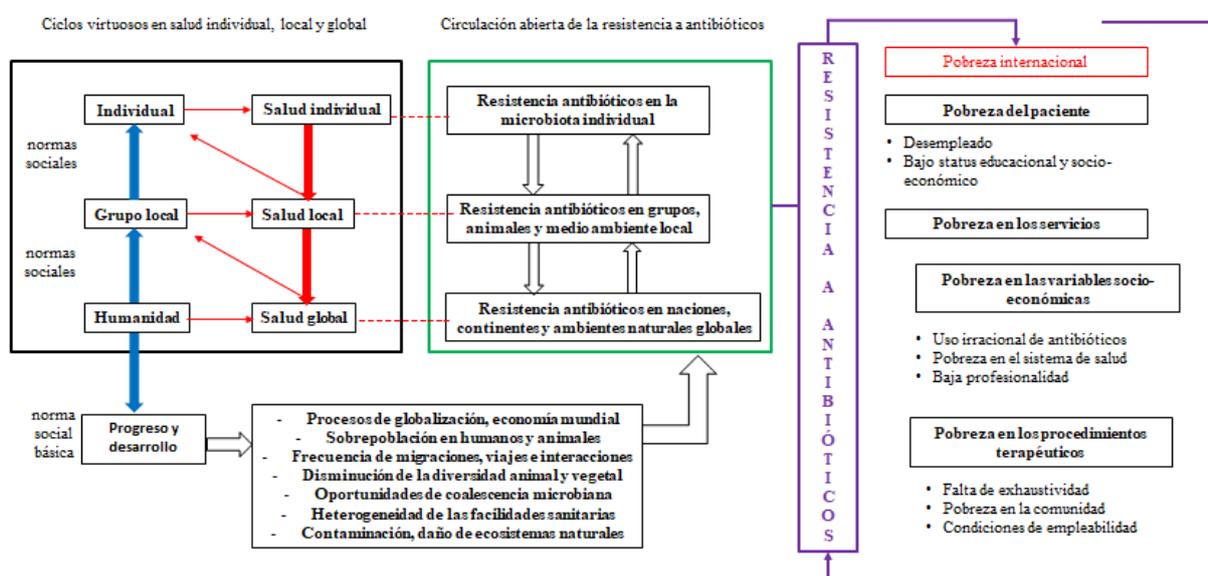


Figura 1. Relación de la resistencia a antibióticos con los niveles de salud, sociales y de pobreza (modificado de (Hernando-Amado *et al.*, 2020) y (Ahmad y Khan, 2019)).

Actualmente, la salud, tanto a nivel individual como local o global, está directamente relacionada con la circulación de la resistencia a antibióticos en la sociedad (Figura 1), ya que existe una amplia variedad de factores tanto a nivel económico, como social y cultural que influyen notablemente en su propagación y, a su vez, su propagación genera efectos en los niveles mencionados. Enfocando una vez más la lucha desde el concepto “one health”, es otro ejemplo claro de que la AMR es un problema global, ya que influye sobre cualquier acto social o económico, que a su vez puede tener indirectamente consecuencias sobre la AMR.

Para comprender esta relación, es necesario señalar la influencia de las reglas sociales en los comportamientos a nivel global, siendo necesario que las pequeñas reglas emergentes alcancen una dimensión universal y normalizada, encontrándose la clave para ello en concienciar individualmente del impacto que un pequeño acto, como puede ser el consumo de un

antibiótico, puede alcanzar, ya que puede incrementar de forma indirecta el riesgo de infección por bacterias resistentes (Hernando-Amado *et al.*, 2020).

La continua aparición de resistencia también se encuentra relacionada con un efecto negativo directo tanto en la productividad, como en la economía a nivel empresarial. De esta forma, los costos asociados a la salud humana se ven incrementados debido a la complejidad de los tratamientos que son necesarios emplear. Aún así, en la salud animal también genera pérdidas significativas en la ganadería y agricultura, al reducirse el acceso a posibles terapias eficaces y desencadenar consecuentemente una baja productividad, que deriva en costos sociales significativos (Bengtsson y Greko, 2014).

Con respecto a la ganadería, las enfermedades infecciosas bacterianas causan grandes pérdidas económicas al afectar a productos derivados para consumo humano, constituyendo un ejemplo la mastitis bovina causada por bacterias del género *Staphylococcus*, que pueden ser resistentes a antibióticos, como la penicilina o la amoxicilina (Bengtsson y Greko, 2014). También constituye un motivo de preocupación importante en los animales de granja, las posibles infecciones producidas por *Salmonella*, *Campylobacter*, especies de *Enterococcus* y de *E. coli* resistentes.

La productividad agrícola y ganadera depende de los antibióticos de tal manera que, aproximadamente la mitad de producción de antibióticos a nivel global tiene este destino, ya que se necesitan para uso terapéutico y profiláctico y, en algunos países, se siguen empleando en alimentación para promover el crecimiento. Todo ello fomenta la transferencia de bacterias resistentes entre animales, y entre animales y el medio ambiente, a la vez que de animales al hombre a través de alimentos y de la importación de productos derivados y animales (Koch *et al.*, 2017). El incremento de la aparición de resistencias a antibióticos, aunque no se ha podido probar fehacientemente, también puede estar relacionado con el uso de los mismos para mejorar el crecimiento de los animales cuando se incluyen en su alimento, hecho que llevó a su prohibición en la Unión Europea desde el año 2006 (Bengtsson y Greko, 2014).

La aplicación de medidas antisépticas debería incrementarse, debido a que indirectamente el aumento de higiene puede tener repercusiones positivas a nivel económico y sanitario, disminuyendo los costos de tratamiento a nivel clínico (Bengtsson y Greko, 2014).

Por lo tanto, hablando a nivel económico, la AMR posee una externalidad negativa, ya que el efecto repercute en sujetos ajenos al usuario del fármaco. Además, el elevado coste médico derivado, puede desencadenar una pérdida de capital humano relevante, e incrementar

directamente el nivel de pobreza médica, viéndose muy agravado en entornos de recursos reducidos, estando relacionada entre sí la salud, el aumento de resistencia y la pobreza mundial (Figura 1). Todo esto se ve influenciado negativamente por los continuos cambios en el estilo de vida de la población, que hacen mayor la emergencia del problema (Pacheco Gil, 2021). Este hecho, junto con el aumento de mortalidad ya mencionado, la prolongación de la enfermedad, el aumento de las estancias hospitalarias y la reducción en la eficiencia laboral, se asocia directamente con pérdidas económicas, que pueden llegar a ser de billones de euros (Friedman *et al.*, 2015).

El Banco Mundial estableció en 2017 que, a causa de la AMR, de aquí a 2050 se incrementará la pobreza extrema en elevadas cantidades, al igual que los gastos sanitarios. Teniendo presente este aspecto, las Naciones Unidas asumieron un papel relevante, comprometiéndose a las distintas Naciones a investigar e invertir conjuntamente para poder alcanzar como objetivo final el desarrollo de nuevos fármacos y el aumento de eficacia de los ya existentes (Ahmad y Khan, 2019).

La emergencia sanitaria de la AMR está tan globalizada que es necesario tomar medidas multidisciplinarias e internacionalizadas, ya que se encuentra relacionada con todos los aspectos de la sociedad actual. Si cualquier acto tanto económico, como sanitario o social, puede tener influencia sobre esta pandemia y, a su vez, la AMR tiene consecuencias sobre estos ámbitos, es fundamental ralentizar y frenar la propagación e incremento de la resistencia si en un futuro no queremos atenernos a efectos todavía más graves de los que ya nos enfrentamos en la actualidad.

4.2. Perspectiva y medidas de organizaciones e instituciones oficiales

A continuación, en la Tabla 4 se recogen las páginas web de las instituciones oficiales de donde se obtuvo información sobre programas, planes de acción, medidas, perspectivas y objetivos claros para combatir la AMR, que fueron empleadas para abarcar uno de los objetivos específicos de este Trabajo de Fin de Grado.

Tabla 4. Perspectiva y medidas llevadas a cabo desde instituciones oficiales.

INSTITUCIÓN	LINK	SECCIÓN	CONTENIDO
AEMPS	https://www.aemps.gob.es/	Resistencia a antimicrobianos	Bases del Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos y de los Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos.
CLSI	https://clsi.org/	Resistencia a antimicrobianos	Relación entre la COVID-19 y la AMR.
EC	https://ec.europa.eu/	Resistencia a antimicrobianos	Plan de Acción Europeo “One Health” frente a la resistencia a antimicrobianos e Iniciativa de Medicamentos Innovadores.
ECDC	https://www.ecdc.europa.eu	Resistencia a antimicrobianos	En qué consiste la Red-EARS-Net.
EMA	https://www.ema.europa.eu/	Resistencia a antibióticos	Bases de la EMA para la lucha contra la AMR y su colaboración con otras agencias internacionales.
EUCAST	https://eucast.org/	Resistencia a antibióticos	En qué se basa el comité EUCAST.
FAO	http://www.fao.org/home/es/	Resistencia a antibióticos	Cómo contribuye la FAO en la lucha contra la AMR, su colaboración en el Plan de Acción Mundial y el Plan de Acción de la FAO 2021.
HHS	https://www.hhs.gov/	Public health emergency	Contribución de BARDA frente a la AMR.
OIE	https://www.oie.int/es/inicio/	Resistencia a antibióticos	Colaboración de la OIE en la elaboración del Plan de Acción Mundial.
WEFORUM	https://www.weforum.org/	Informe de riesgos	Informe de riesgos mundiales 2018.
OMS	https://www.who.int/es	Resistencia a antibióticos	Plan de Acción Mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, principales patógenos resistentes a antibióticos e información de expertos.

4.2.1. A nivel internacional

Diversas instituciones y asociaciones internacionales oficiales actúan conjuntamente elaborando múltiples estrategias para combatir la emergencia y diseminación de la AMR, tomando medidas centradas en la vacunación, educación y el control de la infección a través de múltiples campañas (Campos *et al.*, 2010).

Un ejemplo de ello es la Alianza Mundial contra la Resistencia a Antibióticos (WAAAR), creada en 2012 con el fin de convencer de la necesidad de actuación inmediata. Está formada por representantes de múltiples naciones, a la vez que por sociedades de gran relevancia como la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM) o la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID). En el año 2014, publicó una declaración en la que se establecían 10 acciones consenso esenciales para la lucha, entre ellas, que otras organizaciones como la OMS, la OIE y la FAO deben cooperar para liderar el programa mundial contra la AMR, fundamentalmente para concienciar a la sociedad, a la vez que las naciones, por separado, debían emprender acciones individuales para contribuir en la educación e información de los ciudadanos y en la prevención de infecciones (Carlet, 2015). En España destaca el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) (PRAN, 2019).

El Foro Económico Mundial (WEFORUM) emitió en 2013 un informe de Riesgos Globales recientes en el que analiza la AMR, estableciendo aspectos como que los métodos de diagnóstico para diferenciar una infección viral de una bacteriana pueden ser ambiguos. Además, resalta aspectos relacionados con beneficios económicos derivados de la receta de antibióticos a pacientes, como que en China se prescribe un exceso de antibióticos al estar directamente relacionado con la ganancia de los hospitales o que en otros sistemas médicos se pueden adquirir sin necesidad de receta médica (Foro Económico Mundial, 2018).

Otra asociación internacional que está activamente implicada en la lucha contra el uso incontrolado de antimicrobianos es CARB-X (Combating Antibiotic-Resistance Bacteria). Se trata una asociación internacional sin fines de lucro fundada en julio de 2016, cuyo propósito es acelerar las investigaciones que se centran en las bacterias AMR, priorizadas como las más urgentes por las OMS y los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (Foro Económico Mundial, 2018).

Un ejemplo de esto, es la relación de esta asociación con BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority). CARB-X hace que BARDA, una organización que

surge para dar protección frente a posibles amenazas químicas, biológicas, radiológicas y nucleares (QBRN), (*Biomedical Advanced Research and Development Authority*, 2021) aproveche una asociación de cofinanciadores, aceleradores e innovadores con el objetivo de impulsar el descubrimiento de nuevos antimicrobianos (Foro Económico Mundial, 2018).

Por otro lado, existen opiniones relevantes de expertos, como del economista Jim O’Neill, que, por petición del primer ministro británico, publicó en 2016 “The review on antimicrobial resistance” en la que establece que, aparte de informar a la sociedad sobre este problema cada vez más emergente, es necesario buscar nuevos medicamentos que reemplacen a los que hasta el momento se han vuelto resistentes, a la vez que se modere el uso de los que siguen siendo efectivos y se utilicen siempre que haya un diagnóstico probado y se vigile su eficacia, concluyendo en la necesidad de una mejora de la tecnología para la obtención de nuevos fármacos en este campo. Además, recalca la necesidad de una coalición global e internacional para ello (O’Neill, 2016).

4.2.1.1. Organización Mundial de la Salud (OMS)

La OMS en múltiples ocasiones se ha referido al problema de la resistencia bacteriana a los antibióticos como una situación que no conoce de fronteras (Conte Valdes *et al.*, 2018), generando en 2014 que se comenzase a hacer más hincapié en dicho problema gracias a la elaboración de un informe global y lanzando el año posterior el Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Dicho plan se creó en colaboración con la FAO y la OIE (Houghton, 2017) y contempla la lucha desde 5 objetivos. El primero de ellos se centra en la mejora de la conciencia y comprensión sobre la AMR a través de una comunicación, educación y formación eficaces. Por otro lado, el segundo se centra en fortalecer la base de conocimientos existente, empleando para ello la investigación y la vigilancia. El tercer objetivo contempla las medidas relacionadas con la reducción de la incidencia de las infecciones a través de la higiene y prevención de las mismas; el cuarto se refiere a la optimización del uso de los antimicrobianos en la salud humana y animal, contemplando el concepto “one health” y, por último, el quinto objetivo se basa en el desarrollo de negocios de inversión sostenibles que consideren las necesidades de todos los países (OMS, 2016). La cooperación en la lucha de estas tres organizaciones se reforzó formalmente en 2018, estableciendo entre otras pautas la importancia de los avances del conjunto tripartito en AMR en el margen del Plan de Acción Mundial, y la importancia de su colaboración en la mejora de la salud humana y en los tratamientos en

diversos sectores, siempre desde el punto de vista “one health”, estando dicho acuerdo constituido por 13 artículos que deben ser cumplidos por todas las partes (FAO *et al.*, 2018).

Una vez establecidas las líneas de actuación, Marc Sprenger, director de la OMS comunicó una serie de medidas que implican conjuntamente al ámbito del gobierno, así como a la agricultura, la industria farmacéutica y la salud pública (Sprenger, 2015).

Además, en febrero de 2017, la OMS publicó una lista con 12 patógenos resistentes a antibióticos que son considerados como prioritarios, con el objetivo de guiar y promover la I+D para responder a urgencias de salud pública (Organización Mundial de la Salud, 2017). En dicha lista los patógenos son divididos en tres categorías. La primera, patógenos de prioridad 1 “critical”, que incluye a *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, ambos resistentes a carbapenémicos y a Enterobacteriaceae, que es resistente tanto a carbapenémicos como a cefalosporinas de 3ª generación. Después, se encontrarían los patógenos de prioridad 2 o “high”, que entre otros incluye a *Campylobacter* y *Salmonella spp.*, resistentes a fluoroquinolonas; y por último, los patógenos de prioridad 3 o “medium”, como *Streptococcus pneumoniae* no susceptible a penicilina, o *Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina (Tacconelli *et al.*, 2017). Con esta forma a enfocar la problemática, se ayuda a la investigación de nuevos fármacos.

4.2.1.2. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO)

La FAO contribuye a reducir el avance de la resistencia a los antimicrobianos en los sistemas agrícolas (FAO, 2017), estableciendo que existen cinco desafíos principales para combatir la lucha en el ámbito de la alimentación y la agricultura que abarcan desde la implementación de una práctica agrícola más sostenible a la necesidad de implantar en los países reglas para garantizar su uso responsable. En los desechos de las prácticas agrícolas, así como en las aguas residuales, están presentes microorganismos resistentes, existiendo un desconocimiento considerable de este tema a nivel global. El control del uso de antimicrobianos en la agricultura debe complementarse con la vigilancia en otros sectores (FAO, 2017).

La FAO consideró en 2015 que la producción actual de alimentos se ve gravemente influenciada por esta situación, estableciendo como una preocupación urgente los niveles crecientes de resistencia y promoviendo una mayor conciencia política, participación y liderazgo. Para contribuir a su instauración se lanzó el Plan de Acción de la FAO, que respalda al Plan de Acción de la OMS, anteriormente mencionado, recalando la necesidad de continuar con un

enfoque “one health” para unificar a los distintos sectores con el fin de conseguir avances, porque establece que dicha resistencia puede ser propagada a través de los alimentos, al ser utilizados los antimicrobianos intersectorialmente, así como en cultivos, como los funguicidas (FAO, 2021a).

El plan de acción de la FAO ha sido renovado en marzo de 2021, con el fin de apoyar la innovación y la resiliencia en los sectores de alimentación y agricultura, a través de una serie de medidas económicas, liderando todos los programas internacionales para lograr una mayor seguridad alimentaria (FAO, 2021b).

4.2.2. A nivel europeo

El Consejo de la Unión Europea, el Parlamento Europeo, la Comisión Europea y sus agencias EMA, ECDC, HMA (Directores de Agencias de Medicamentos) y EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria), establecen en 2011 la necesidad de establecer una estrategia europea, publicando en 2011 el Plan de Acción sobre AMR desarrollado en la Comunicación de la Comisión Europea de 17 de noviembre de 2011, donde se incluyen acciones que se identifican como vitales en la lucha contra resistencia a los antimicrobianos en los Estados miembros. En la Tabla 5, puede observarse un resumen del plan actualizado en 2017.

Tabla 5. Aspectos abarcados en el Plan de Acción contra la AMR de la Unión Europea de 2017 (modificado de (European Commission, 2017)).

I. Necesidad de acción de la UE contra la AMR	Estado de la situación
	Avances recientes y visión al futuro
II. Hacer de la UE una región de mejores prácticas	Mejores pruebas y evidencias de los desafíos de la AMR
	Mejor coordinación e implementación de las normas de la UE para abordar la AMR
	Mejor prevención y control de la AMR
	Abordar mejor el papel del medio ambiente
III. Impulsar, la investigación, desarrollo e innovación en AMR	Una asociación más sólida contra la AMR y una mejor disponibilidad de antimicrobianos
	Mejorar los conocimientos sobre detección, control efectivo de infecciones y vigilancia
	Desarrollar nuevas terapias e iniciativas
	Desarrollar nuevas vacunas preventivas
	Desarrollar diagnósticos novedosos
	Desarrollar nuevos e incentivos modelos económicos
IV. Formando la agenda global	Cerrar las brechas de conocimiento sobre AMR en el medio ambiente y sobre como prevenir la transmisión
	Mayor presencia de la UE a nivel global
	Asociaciones bilaterales más sólidas para una cooperación más fuerte
	Cooperar con los países en desarrollo
	Desarrollo de una agenda global de investigación

Tabla 5 (continuación). Aspectos abarcados en el Plan de Acción contra la AMR de la Unión Europea de 2017 (modificado de (European Commission, 2017)).

V. Medición del éxito	
--------------------------	--

Asimismo, en las Conclusiones del Consejo de la Unión Europea del 29 de mayo de 2012, se alienta a los Estados miembros a desarrollar e implementar estrategias y planes de acción a nivel nacional para controlar el desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos, siempre desde el punto de vista “one health” (Muñoz Madero *et al.*, 2016). Establece que los Estados implementen de inmediato todas las medidas en un ambiente de ambición, compromiso y acción para combatir esta amenaza global, analizando principalmente los aspectos establecidos en la Tabla 5 (European Commission, 2017).

4.2.2.1. Agencia de Medicamentos Europea (EMA)

La Agencia de Medicamentos Europea apoya siempre desde un punto de vista “one health” la lucha contra la AMR, basándose principalmente en fomentar el desarrollo de nuevos medicamentos a la vez que contribuye en la búsqueda de nuevas orientaciones para los tratamientos ya existentes. También promueve el uso responsable de los antimicrobianos, a la vez que fomenta la recopilación de datos sobre su consumo con el fin de desarrollar nuevas políticas y contribuir a su investigación (European Medicines Agency, 2020).

Además, tiene como objetivo colaborar con otras agencias internacionales para contribuir conjuntamente en su labor. Un ejemplo de ello es el *Informe Conjunto Interagencial de Análisis de Resistencia y Consumo Antimicrobiano* (JIACRA) realizado en colaboración con la ECDC y la EFSA. Dicho informe constituye un análisis conjunto de AMC y AMR, es decir, del consumo de y la resistencia a los antimicrobianos en bacterias tanto de seres humanos, como de animales productores de alimentos (Heuer *et al.*, 2017).

Con respecto al ECDC, proclama desde 2008, el día 18 de noviembre como el Día Europeo para el uso prudente de los antibióticos (ECDC, 2021c) para el cual en los últimos dos años tras el éxito obtenido en 2019, la EMA lanza tarjetas de recomendación sobre su consumo para que llegue a un público que pueda estar desinformado (European Medicines Agency, 2020).

Por otro lado, otro ejemplo lo constituye la discusión tripartita en la que participaron la EMA, la PMDA (Agencia Europea de Dispositivos Médicos y Farmacéuticos) y la FDA

(Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos), realizando tres reuniones en las que abordaron puntos clave. En primer lugar, trataron aspectos sobre el enfoque de futuros ensayos clínicos de los efectos de nuevos antibióticos; también trataron la posible optimización del uso de antibacterianos en pediatría y la importancia de la caracterización farmacocinética-farmacodinámica, principalmente en enfermedades de carácter grave, así como el seguimiento del balance beneficio-riesgo a lo largo del ciclo de vida del medicamento. Los resultados alcanzados en cada reunión se enfocan a futuras reuniones de carácter similar, trabajando de esta forma conjuntamente para desarrollar un único programa (EMA, 2017).

4.2.2.2.Red Europea de Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos (Red-EARS-Net)

Existe una red de vigilancia internacional, la Red europea de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos (Red-EARS-Net), formada por los países de la UE, junto con Islandia y Noruega, coordinada por el ECDC (OMS, 2014), que recopila datos de susceptibilidad clínica a los antimicrobianos de los microorganismos que más comúnmente causan infecciones en humanos, como *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*. Dichos datos son comunicados al ECDC por representantes de los Estados miembros y son analizados en función de las directrices del EUCAST para la detección de mecanismos de resistencia (ECDC, 2021b). El último protocolo ha sido publicado en 2021 con el objetivo de crear una estructura que permita ordenar los datos de forma optimizada, excluyendo información irrelevante, en función de los datos recopilados en 2020 (ECDC, 2021a).

4.2.2.3.Comité Europeo de Pruebas de la Susceptibilidad a Antibióticos (EUCAST)

EUCAST es un comité permanente organizado conjuntamente por ESCMID, ECDC y los comités de puntos de interrupción nacionales europeos formado en 1997 (EUCAST, 2020).

Se encarga, basándose en la evidencia clínica y microbiológica actual, de desarrollar reglas para influir en las acciones que se deben tomar para la interpretación de resultados de pruebas de susceptibilidad, y se relacionan con los puntos de corte MIC, siendo estos necesarios para predecir el resultado de posibles tratamientos antimicrobianos.

Las reglas EUCAST, publicadas por primera vez en 2008, se dividen fundamentalmente en resistencia intrínseca, fenotipos excepcionales y reglas interpretativas, y se deben basar en evidencia publicada actualmente, evaluando su calidad y veracidad, teniendo en cuenta posibles excepciones (Leclercq *et al.*, 2013).

4.2.2.4. Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI)

El programa de la Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI) ND4BB representa una asociación sin precedentes entre la industria, el mundo académico y las organizaciones biotecnológicas para combatir la resistencia a los antimicrobianos en Europa. Sus primeros proyectos comenzaron en 2014, recibiendo solicitudes de multitud de programas para colaborar, atrayendo sobre todo a PYME (Pequeñas y Medianas Empresas) que trabajan desarrollando antibióticos. Además, desarrollaron una base de datos para recopilar proyectos de investigación y contribuir al descubrimiento de nuevos aspectos (IMI, 2012).

4.2.3. A nivel Nacional

Tras la comunicación de la Comisión Europea, en la que pide a los Estados miembros la elaboración de un Plan de Acción, la AEMPS elabora el PRAN con el objetivo de desarrollar unas líneas estratégicas para reducir la diseminación y las consecuencias de la AMR (Muñoz Madero *et al.*, 2016).

4.2.3.1. Plan Nacional frente a la Resistencia a Antibióticos (PRAN)

Tabla 6. Estrategias del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (modificado de AEMPS, 2015).

I	Vigilancia del consumo de antibióticos y resistencia a los antimicrobianos
II	Control de la resistencia a los antimicrobianos
III	Identificación y liderazgo de medidas alternativas y / o complementarias de prevención y tratamiento
IV	Definir las prioridades de investigación
V	Formación e información para profesionales sanitarios
VI	Comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y en subgrupos de población

El Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) es un plan estratégico y de acción aprobado en el año 2014 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud (CISNS) y por la Conferencia Intersectorial de Agricultura. Contempla desde el punto de vista One Health una serie de medidas a nivel de la salud humana, animal y medioambiental, involucrando a un gran número de sectores, desde un enfoque holístico y multisectorial para combatir este problema dividiendo dichas medidas en tres puntos principales tomadas en todas las áreas simultáneamente.

En primer lugar, la vigilancia del consumo de antibióticos y la resistencia, que abarca la consolidación del Sistema Nacional de Vigilancia del consumo en salud humana y en veterinaria. En segundo lugar, el control de la resistencia a antibióticos, consolidando la implementación de los Programas de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA), a la vez que se elaboran y difunden guías de terapéutica antimicrobiana nacionales en el ámbito hospitalario y de Atención Primaria, adoptando la nueva legislación europea de medicamentos veterinarios y piensos medicamentosos e implementando una herramienta interactiva de ayuda a la prescripción de dichos medicamentos y de control de su uso. Por último, establecer la necesidad de uso de los antibióticos para reducir el riesgo de infección, a la vez que la transmisión de microorganismos resistentes, realizando pruebas rápidas y sensibles, fomentando la información sobre bioseguridad y buenas prácticas, sobre todo en el ámbito ganadero (AEMPS, 2015).

Estas medidas se desenvuelven en base a seis líneas estratégicas (Tabla 6) establecidas por los organismos colaboradores. En el PRAN, están involucrados representantes de seis ministerios y de gobiernos regionales, a la vez que sociedades científicas, organismos colegiados, asociaciones profesionales y un gran número de organizaciones nacionales, es decir, reúne un gran número de expertos trabajando conjuntamente en el cumplimiento de las medidas adoptadas (Muñoz Madero *et al.*, 2016).

Todos los años el PRAN publica un informe anual, elaborado por el grupo de trabajo de vigilancia de AMR, recopilando los avances en materia de uso de los antimicrobianos tanto en salud animal como en salud humana y medioambiente, a la vez que recoge información sobre los avances en investigación, formación y comunicación. En el informe anual 2019-2020 se establecen aspectos muy relevantes, como la constitución de manera oficial de un Comité coordinador de la red nacional de laboratorios de apoyo para el diagnóstico de la resistencia a los antimicrobianos por el CISNS y la Comisión de Salud Pública, así como el desarrollo del proyecto WASPSS (*Wise Antimicrobial Stewardship Program Support Systems*) (Navas *et al.*, 2020). WASPSS, es un CDSS (*Clinical Decision Support System*) que contribuye con los equipos ASP (*Antimicrobial Stewardship Programmes*), recopilando la información de sistemas hospitalarios y contribuyendo en la correcta administración de antimicrobianos desde una perspectiva global e individualizada para cada paciente (Cánovas Segura *et al.*, 2020). Cabe aclarar que, los equipos ASP, son equipos presentes en organizaciones de atención médica o partes de las mismas que tienen como objetivos optimizar el uso de antimicrobianos, mejorar resultados, reducir consecuencias y establecer una terapia rentable (Cunha, 2018).

4.2.3.2. Programas de Optimización del Uso de Antibióticos (PROA)

Los programas de optimización del uso de los antibióticos nacen con la finalidad de unificar y comparar los distintos programas existentes para ser implantados con éxito en los hospitales, en colaboración con la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) y AEMPS. Estos programas abarcan unos indicadores de infraestructura propios, con una estructura organizativa multidisciplinar, contando con farmacéuticos y clínicos que lideren la iniciativa, a la vez que disponen de tecnologías suficientes para llevarlos a cabo, y de recursos humanos que deriven en un buen uso de los antibióticos (AEMPS, 2017). La función de dicho equipo interdisciplinar es diseñar e institucionalizar el programa, a la vez que difundirlo al resto de profesionales, siguiendo la evolución del mismo (Rodríguez-Baño *et al.*, 2012). Además, consta de una política que establece la correcta monitorización de la actividad de los antimicrobianos, como la disposición de recomendaciones propias en base a las características epidemiológicas del lugar o indicaciones específicas sobre la política de uso de los mismos, realizando informes anuales sobre los datos recopilados (AEMPS, 2017). Con ello, pretenden cubrir los siguientes objetivos: mejorar la evolución de los pacientes, minimizar los efectos adversos derivados de los antimicrobianos y utilizar tratamientos coste-eficaces (Rodríguez-Baño *et al.*, 2012).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, todo enfoca a la necesidad de avance en el estudio en materia de resistencias, en múltiples ámbitos. Además, se requiere vigilancia y control absoluto para frenar las consecuencias generadas que pueden empeorar la calidad de vida actual. Es totalmente necesario que la sociedad comience a contribuir, no únicamente la rama de la sociedad destinada a la investigación o a la sanidad, sino cualquier individuo, independientemente de su edad o profesión, que con una actitud responsable ayuda a frenar el avance de las resistencias. La relevancia de los aspectos comentados en esta revisión pone de manifiesto la necesidad de preocupación global y de viralizar la información proporcionada por las Instituciones Oficiales, con el fin de paliar los efectos y daños derivados de la resistencia a antibióticos.

5. CONCLUSIONES

1. Las enfermedades infecciosas producidas por bacterias resistentes debido al uso irresponsable de antibióticos y al incorrecto diagnóstico de estas patologías, han incrementado la mortalidad a nivel mundial sin generar una alarma impactante en la sociedad.
2. El estímulo de la investigación en este ámbito generaría un mayor conocimiento sobre la respuesta de los microorganismos ante los nuevos antibióticos y las posibles formas de adquisición de resistencia a los mismos, disminuyendo el riesgo de mortalidad por bacterias MDR.
3. A medida que avanzan las décadas, más organizaciones internacionales relacionadas con la salud están concienciadas e involucradas en realizar un seguimiento de la evolución de la resistencia a antibióticos, a la vez que en tomar medidas drásticas para frenar su avance, insistiendo en su vigilancia y control para obtener resultados efectivos.
4. Se deben destinar más fondos a los sistemas sanitarios, sobre todo en los territorios menos desarrollados, a la vez que a campañas orientadas a la concienciación social acerca del problema de la resistencia a antibióticos, con el fin de ralentizar el proceso de aparición de bacterias resistentes y disminuir las consecuencias asociadas.

6. REFERENCIAS

- Abelenda-Alonso, G., Rombauts, A., Burguillos, N. y Carratal, J. (2021) "One air, one health: air pollution in the era of antimicrobial resistance", *Clinical Microbiology and Infection*, 27(7), pp. 947-948.
- Adedeji, W. A. (2016) "The treasure called antibiotics.", *Annals of Ibadan postgraduate medicine*, 14(2), pp. 56-57.
- AEMPS (2015) *Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos*. Disponible en: www.aemps.gob.es (Accedido: 3 de junio de 2021).
- AEMPS (2017) *Indicadores de Proceso y Estructura Programas PROA*. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es> (Accedido: 17 de junio de 2021).
- Ahmad, M. y Khan, A. U. (2019) "Global economic impact of antibiotic resistance: A review", *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 19, pp. 313-316.
- Alós, J. I. (2015) "Antibiotic resistance: A global crisis", *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(10), pp. 692-699.
- Angles-Yanqui, E., Chumbes-Pérez, J., Huaranga-Marcelo, J., Angles-Yanqui, E., Chumbes-Pérez, J. y Huaranga-Marcelo, J. (2020) "Colistina en el tratamiento de infecciones por pseudomonas aeruginosa y acinetobacter baumannii extensivamente resistentes (XDR) en un hospital de tercer nivel", *Infectio*, 24(4), pp. 201-207.
- Bengtsson, B. y Greko, C. (2014) "Antibiotic resistance-consequences for animal health, welfare, and food production", *Upsala Journal of Medical Sciences*, 119(2), pp. 96-102.
- Biomedical Advanced Research and Development Authority (2021). Disponible en: <https://www.phe.gov/about/barda/Pages/default.aspx> (Accedido: 3 de junio de 2021).
- Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O. y Piddock, L. J. V. (2015) "Molecular mechanisms of antibiotic resistance", *Nature Reviews Microbiology*, 13(1), pp. 42-51.
- Campos, J., Pérez-Vázquez, M. y Oteo, J. (2010) "Las estrategias internacionales y las campañas para promover el uso prudente de los antibióticos en los profesionales y los usuarios", *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Elsevier, 28(SUPPL. 4), pp. 50-54.
- Cánovas Segura, B., Morales, A., M. Juárez, J., Campos, M. y Palacios, F. (2020) "WASPSS: A Clinical Decision Support System for Antimicrobial Stewardship", en Sartipi, K. y Edoh, T. (ed.) *Recent Advances in Digital System Diagnosis and Management of Health Care*. IntechOpen.
- Cantón, R., Gijón, D. y Ruiz-Garbajosa, P. (2020) "Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic", *Current opinion in critical care*, 26(5), pp. 433-441.
- Carlet, J. (2015) "The world alliance against antibiotic resistance: consensus for a declaration", *Clinical Infectious Diseases*, 60(12), pp. 1837-1841.
- Cartelle Gestal, M., E Villacís, J., Alulema, M. J. y Chico, P. (2014) "De la granja a la mesa. Implicaciones del uso de antibióticos en la crianza de animales para la resistencia microbiana y la salud", *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, 24(1), pp. 129-139.
- CDC (2013) *CDC / TB / Hoja informativa - Tuberculosis extremadamente resistente (XDR)*. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/drtb/xdrtbspanish.htm> (Accedido: 9 de agosto de 2021).
- Clinical & Laboratory Standards Institute (2020) *Antimicrobial Resistance and the COVID-19 Pandemic*. Disponible en: <https://clsi.org/about/blog/antimicrobial-resistance-and-the-covid-19-pandemic/> (Accedido: 3 de junio de 2021).
- Conte Valdes, E., Morales Arauz, Y., Herrera Ballesteros, V., Zamorano Castellero, C., Gómez Quintero, B. y Toro Lozano, J. (2018) "Encuesta de conocimientos y prácticas de la población relacionados al uso responsable de antibióticos.", *ILAPHAR*, 29(1), pp. 29-34.
- Cunha, C. B. (2018) "Antimicrobial Stewardship Programs: Principles and Practice", *Medical Clinics of North America*, 102(5), pp. 797-803.
- ECDC (2021a) *Antimicrobial resistance (AMR) reporting protocol 2021*. Disponible en:

https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/EARS-Net-reporting-protocol-2021_v2.pdf (Accedido: 3 de junio de 2021).

ECDC (2021b) *Data collection and analysis: EARS-Net*. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data> (Accedido: 3 de junio de 2021).

ECDC (2021c) *Día europeo para el uso prudente de los antibióticos: Acerca del día*. Disponible en: <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/es/acerca-del-dia> (Accedido: 3 de junio de 2021).

EMA (2017) *Tripartite meeting held between the PMDA, EMA, and FDA in Kyoto, Japan to discuss convergence on approaches for the evaluation of antibacterial drug*. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/meeting-summary-tripartite-meeting-held-between-pmda-ema-fda-kyoto-japan-discuss-convergence_en.pdf (Accedido: 3 de junio de 2021).

EMA (2021) *Antimicrobial resistance*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/antimicrobial-resistance> (Accedido: 3 de junio de 2021).

EUCAST (2020) *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 10.0*. Disponible en: <https://eucast.org/> (Accedido: 3 de junio de 2021).

European Commission (2017a) *A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)*. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf (Accedido: 9 de agosto de 2021).

European Commission (2017b) *A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR) CONTENTS*. Disponible en: <http://www.who.int/entity/drugresistance/documents/surveillancereport/en/index.html> (Accedido: 17 de junio de 2021).

FAO (2017) *Antimicrobial resistance – What you need to know | FAO Stories | Food and Agriculture Organization of the United Nations*. Disponible en: <http://www.fao.org/fao-stories/article/en/c/1056781/> (Accedido: 17 de junio de 2021).

FAO (2021a) *El rol de la FAO | Resistencia a los antimicrobianos*. Disponible en: <http://www.fao.org/antimicrobial-resistance/background/fao-role/es/> (Accedido: 17 de junio de 2021).

FAO (2021b) *Plan de Acción de la FAO sobre la resistencia a los antimicrobianos para 2021-25*. Disponible en: <http://www.fao.org/3/ne859es/ne859es.pdf> (Accedido: 9 de agosto de 2021).

FAO, OIE y WHO (2018) *Memorandum of understanding between the united nations food and agriculture organization and the world organisation for animal health and the world health organisation*. Disponible en: <https://www.who.int/zoonoses/MoU-Tripartite-May-2018.pdf?ua=1> (Accedido: 17 de junio de 2021).

Foro Económico Mundial (2018) *Informe de riesgos mundiales 2018*. Disponible en: <https://www.mmc.com/content/dam/mmc-web/Global-Risk-Center/Files/the-global-risks-report-2018-es.pdf> (Accedido: 30 de mayo de 2021).

Friedman, N. D., Temkin, E. y Carmeli, Y. (2015) "The negative impact of antibiotic resistance", *Clinical Microbiology and Infection*, 22(5), pp. 416-422.

Furusawa, C., Horinouchi, T. y Maeda, T. (2018) "Toward prediction and control of antibiotic-resistance evolution", *Current Opinion in Biotechnology*, 54, pp. 45-49.

Getahun, H., Smith, I., Trivedi, K., Paulin, S. y Balkhy, H. H. (2020) "Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic", *Bulletin of the World Health Organization*, 98(7), pp. 442-442A.

González Román, A. C., Espigares Rodríguez, E. y Moreno Roldán, E. (2019) "Resistencia a antibióticos y su transmisión a través de alimentos de origen animal", *Higiene y Sanidad Ambiental*, 19(2), pp. 1729-1734.

Hernando-Amado, S., Coque, T. M., Baquero, F. y Martínez, J. L. (2020) "Antibiotic Resistance: Moving From Individual Health Norms to Social Norms in One Health and Global Health", *Frontiers in Microbiology*, 11, p. 1914.

Heuer, O., Iosifidis, E., Quinten, C., Weist, K., Westrell, T., Monnet, D., Efsa, A., Beloeil, P.-A., Liebana, E., Threlfall, J., Teale, C., Ema, A., Chauvin, C., Grave, K., Greko, C., erard Moulin, G., ephanie Bougeard, S., Dall,

- J., Fonseca, J., Ignate, K., Kunsagi, Z. y Torren-Edo, J. (2017) "ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance", *EFSA Journal*, 15(7), p. 4872.
- Houghton, F. (2017) "Antimicrobial resistance (AMR) and the United Nations (UN)", *Journal of Infection and Public Health*, 10(1), pp. 139-140.
- IMI (2012) *ND4BB | IMI Innovative Medicines Initiative*. Disponible en: <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/nd4bb> (Accedido: 9 de agosto de 2021).
- Koch, B. J., Hungate, B. A. y Price, L. B. (2017) "Food-animal production and the spread of antibiotic resistance: the role of ecology", *Front Ecol Environ*, 15(6), pp. 309-318.
- Leclercq, R., Cantó N, R., Brown, D. F. J., Giske, C. G., Heisig, P., Macgowan, A. P., Mouton, J. W., Nordmann, P., Rodloff, A. C., Rossolini, G. M., Soussy, C.-J., Steinbakk, M., Winstanley, T. G. y Kahlmeter, G. (2013) "EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing", *Clinical Microbiology and Infection*, 19(2), pp. 141-160.
- Lukačišinová, M. y Bollenbach, T. (2017) "Toward a quantitative understanding of antibiotic resistance evolution", *Current Opinion in Biotechnology*, 46, pp. 90-97.
- Magiorakos, A.-P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T. y Monnet, D. L. (2012) "Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance", *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3), pp. 268-281.
- Mahmoudi, H. (2020) "Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19.", *GMS hygiene and infection control*, 15, p. Doc35.
- Martinez, J. L. (2014) "General principles of antibiotic resistance in bacteria", *Drug Discovery Today: Technologies*, 11(1), pp. 33-39.
- Moreno Anzola, M. A., Castillo Huertas, M. A., Ferrebuz, A. J., Osorio Zambrano, W. F., Torres Caycedo, M. I. y López Velandia, D. P. (2018) "Resistencia bacteriana en pequeños animales, potencial riesgo para la salud humana", *Revista Electrónica de Veterinaria*, 19(2).
- Munita, J. M. y Arias, C. A. (2016) "Mechanisms of Antibiotic Resistance", *Microbiology spectrum*, 4(2), pp. 464-472.
- Muñoz Madero, C., Lopez Navas, A., Padilla león, E. y Sacristán Alvarez, S. (2016) "Use of antibiotic with ONE HEALTH perspective: Spanish Strategic Action Plan to reduce the risk of selection and dissemination of antibiotic resistance", *Small Ruminant Research*, 142, pp. 44-47.
- Navas, A. L., Madero, C. M., Aguilera, C., Mayte, M., Herreras, A., Bueno, R., Sara, P., Álvarez, S., Castillo, R., Cristiana, V., Teixeira, J. y Distribuye, E. Y. (2020) *INFORME PRAN ANUAL Junio 2019-Junio 2020*. Disponible en: www.resistenciaantibioticos.es (Accedido: 17 de junio de 2021).
- OMS (2014) *ANTIMICROBIAL RESISTANCE Global Report on Surveillance*. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf (Accedido: 3 de junio de 2021).
- OMS (2016) *PLAN DE ACCIÓN MUNDIAL SOBRE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS*. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf> (Accedido: 3 de junio de 2021).
- Organización mundial de sanidad animal (2015) *Resistencia a los antimicrobianos*. Disponible en: <https://www.oie.int/app/uploads/2021/03/antibio-es.pdf> (Accedido: 30 de mayo de 2021).
- Pacheco Gil, L. (2021) "La resistencia a antibióticos: El efecto colateral", *Dialnet*, 11(1), pp. 24-31.
- PRAN (2019). Disponible en: <https://resistenciaantibioticos.es/es> (Accedido: 30 de mayo de 2021).
- Rodríguez-Baño, J., Paño-Pardo, J. R., Alvarez-Rocha, L., Asensio, Á., Calbo, E., Cercenado, E., Cisneros, J. M., Cobo, J., Delgado, O., Garnacho-Montero, J., Grau, S., Horcajada, J. P., Hornero, A., Murillas-Angoití, J., Oliver, A., Padilla, B., Pasquau, J., Pujol, M., Ruiz-Garbajosa, P., San Juan, R. y Sierra, R. (2012) "Programas de

optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH", *Farmacia Hospitalaria*, 30(1), pp. 22.e1-22.e23.

Sprenger, M. (2015) *OMS / ¿Cómo detener la resistencia a los antibióticos? Siga las recomendaciones de la OMS*. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/commentaries/stop-antibiotic-resistance/es/> (Accedido: 3 de junio de 2021).

Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Kattula, D. y Burkert, F. (2017) *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics*, *Bulletin of the World Health Organization*. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf (Accedido: 17 de junio de 2021).