



universidad  
de león



Facultad de  
Ciencias de la Salud

## GRADO EN ENFERMERÍA

Curso Académico 2019-2020

### TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO: Resistencia a los antibióticos: Un problema crítico en la sociedad.

ALUMNO: DAVID RODRIGUEZ ALVAREZ

TUTOR: MATILDE SIERRA VEGA

COTUTOR:

León, julio de 2020

## ÍNDICE

SIGLAS Y ABREVIATURAS .....	II
1. RESUMEN .....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
2.1 Objetivos.....	7
3. MATERIAL Y METODOS .....	7
3.1 Criterios de inclusión y exclusión .....	8
4. RESULTADOS Y DISCUSION: .....	8
4.1 PROBLEMÁTICA DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA (AMR) Y MAL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS .....	9
4.1.1 Contexto de la AMR y utilización incorrecta de los antibióticos ....	12
4.1.2 Factores asociados a la AMR .....	14
4.1.3 Fármacos y bacterias afectadas .....	15
4.2 ANIMALES Y HUMANOS, ONE HEALTH “UNA SALUD” .....	18
4.2.1 Concepto One Health y relación hombre/animal.....	19
4.3 PLAN DE ACTUACION.....	21
5. CONCLUSIONES.....	25
6. BIBLIOGRAFÍA.....	26

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Relación de artículos obtenidos en la búsqueda bibliográfica .....	8
Tabla 2.- Artículos referidos a la problemática de la ARM, factores asociados y fármacos/bacterias afectadas. ....	10
Tabla 3.- Artículos sobre la conexión humano/animal y One Health.....	18

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1.- Referencias encontradas y seleccionadas en la búsqueda bibliográfica.....	9
Ilustración 2.- Lista OMS de antimicrobianos en humanos. <sup>[19]</sup> .....	23

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

- AMR: Antimicrobial Resistance
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PRAN: Plan Resistencia Antibióticos Nacional.
- FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura.
- OIE: Organización Mundial de la Salud Animal.
- APUA: Alianza para el uso prudente de antibióticos.

## 1. RESUMEN

-Introducción: La resistencia a los antibióticos se ha convertido en una problemática mundial que de no ponerle remedio a tiempo, se convertirá en un problema grave y sin solución. Este problema viene marcado en gran medida por el uso incorrecto de antimicrobianos en humanos y animales, así como otros factores que afectan directa o indirectamente. Es importante conocer el término One Health, el cual describe que la salud humana y animal están interconectadas. Las distintas instituciones gubernamentales a nivel mundial han intervenido, diseñando planes de actuación para atajar el problema a tiempo.

-Objetivos: Planteamos como objetivo general, obtener una información actualizada sobre la problemática mundial de la resistencia a los antibióticos. Para poder alcanzarlo, se plantean los siguientes objetivos específicos: hacer una evaluación de la repercusión que tiene la resistencia a los antibióticos en la salud mundial, actualizar los conocimientos sobre la resistencia desarrollada por los grupos más importantes de antibióticos en el hombre y la implicación de las resistencias desarrolladas en animales y conocer las actuaciones que se están llevando a cabo a nivel mundial para solventar la problemática de la resistencia a los antibióticos.

-Material y Métodos: Se ha realizado una búsqueda detallada y actualizada sobre el tema en: *PubMed, The Cochrane Library, Scielo, Google Scholar, Medline, EB Scihost, Elsevier*, en un periodo de 10 años. Además se han utilizado enciclopedias, libros de consultas, páginas del Ministerio de Sanidad y la OMS.

-Resultados y Discusión: Se describió el contexto actual de la resistencia a los antibióticos, valorando los distintos factores que afectan a esta problemática y los antibióticos y bacterias afectadas, junto con el abordaje del término One Health y la utilización de un plan de acción mundial, así como el uso de planes nacionales.

## 2. INTRODUCCIÓN

Los antibióticos están considerados como uno de los mayores logros de la ciencia dentro del ámbito de la salud. A día de hoy podemos decir que es poco probable que alguien pueda vivir sin recibir algún tipo de antibiótico, ya que son necesarios para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias, que constituyen el 60% de la biomasa terrestre, o el 90% si quitásemos la celulosa [1,2,3]. Fueron las primeras formas de vida terrestre, teniendo sorprendentes medios de adaptación y supervivencia, e incluso un increíble dinamismo, ya que poseen tiempos de multiplicación cortos y pueden intercambiar material genético para su posible adaptación al medio ambiente [4].

El descubrimiento de los antibióticos permitió elevar la expectativa de vida, que a principios del siglo XX era alrededor de 40 años, y que pasó a ser de 75. Este logro tuvo sus inicios en la investigación del escocés Alexander Fleming, quien en 1928 dio a conocer la penicilina, un fármaco que proporcionaría un cambio drástico en la historia de la terapéutica de las enfermedades infecciosas. Pero no fue hasta el 1941, cuando Selman Waksman, el descubridor de la estreptomicina, le asignó a todas estas sustancias con propiedades antibacterianas, el término “antibiótico” [1].

Según la Real Academia Española de la lengua (RAE) antibiótico es “cualquier sustancia química capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causarles la muerte, por su acción bactericida, y que es producida por un ser vivo o fabricada por síntesis” [5].

En los primeros años de utilización de antibióticos, se pensó que al conocer los mecanismos por los cuales las bacterias se hacían resistentes, siempre se podría crear nuevos antibióticos, por lo que se empezaron a desarrollar nuevos fármacos que no fueran afectados por las enzimas bacterianas que degradaban a la penicilina, lo cual derivó en la producción de meticilina, aunque rápidamente también se crearía una cepa de bacterias resistentes que se extendería con gran rapidez. Esto llevó a pensar que la resistencia bacteriana se expande más rápido que la síntesis de nuevos fármacos [1].

La resistencia a los antibióticos se define como una expresión fenotípica debido a cambios genéticos ocasionados por mutaciones y/o adquisición de nueva información genética. Es un tema de importancia a nivel mundial, que de no ponerle remedio, se verá en las generaciones venideras como un problema crítico. Actualmente constituye un problema político, social y económico, ya que, al disminuir la eficacia de los antibióticos, hay una tasa elevada de hospitalización, morbilidad y mortalidad [6, 7,14,30]. Todo esto nos ha llevado a ver cómo las bacterias resistentes y panresistentes (resistentes a todos los antibióticos posibles) causantes de infecciones, han elevado entre un 24%-70% dichas tasas [4].

Uno de los factores más relevantes y determinantes de este fenómeno es el uso inapropiado de antimicrobianos, ya que acelera la pérdida de eficacia del fármaco a la hora de combatir una infección. Se entiende como uso inapropiado, la situación en la que los pacientes reciben innecesariamente antibióticos, sobre todo de amplio espectro, por la vía equivocada, con una dosis que no es la adecuada o por un intervalo de tiempo demasiado prolongado [1, 6, 8,14].

Con frecuencia los pacientes tienen la creencia errónea de que los antimicrobianos son un tratamiento válido y eficaz a la hora de hacer frente a una infección viral. La problemática de la resistencia es producto de la cantidad de antibióticos que se consumen, aunque existen otros factores que también afectan a ello [1, 6, 8,14].

En primer lugar, la vivienda y saneamiento inadecuados aceleran de manera considerable la propagación de genes resistentes, tanto de persona a persona, como del medio ambiente a persona [6,30]. Se ha observado en diferentes estudios, que los países de ingresos bajos o medios deficitarios, presentan una mayor tasa de resistencia a los antibióticos, aunque el consumo sea menor que en los países con ingresos elevados, lo que nos muestra que no solo necesitaremos combatir las enfermedades bacterianas, sino que también deberemos prevenir las posibles infecciones generadas por estos microorganismos [4,6,13].

Por otro lado, la globalización es otro de los factores que interviene en la resistencia antimicrobiana (AMR), debido al exceso de contacto entre personas, mercancías, alimentos, agua contaminada y otros productos, lo que ha llevado incluso a la aparición de enfermedades ya olvidadas. Uno de los casos más representativos ha sido la diseminación de la enzima NDM (New Dehli metalocarbapenemasa), que se encontró por primera vez en Suecia en una persona que había sido operada en la India, lo que nos muestra la gran facilidad de propagación que existe en este momento. Esto reafirma la consideración de la AMR como un problema global, ya que las bacterias resistentes se pueden desarrollar en cualquier parte del mundo con una rápida propagación [4, 7, 13].

Como último factor, hablaremos del uso de antibióticos en el sector animal. El excesivo uso de antibióticos en la segunda mitad del siglo pasado tuvo repercusiones ajenas a la terapéutica humana, ya que el 80% del consumo de antibióticos, se hacía en la industria animal. La mayoría de los animales que han sido criados para consumo reciben algún antibiótico a lo largo de su vida, ya sea para el tratamiento de infecciones como para mejorar su desarrollo, al utilizarse todavía como factor de promoción del crecimiento en muchos países, lo que determina un incremento del riesgo en el desarrollo de bacterias resistentes. Además, los antibióticos administrados a animales tienen más posibilidad de recircular en el medio ambiente a través de las deposiciones con genes resistentes [1,30].

El término One Health se utiliza para explicar la conexión entre la salud humana y animal, ya que ambas están interconectadas debido a que las enfermedades pueden ser transmitidas tanto de humanos a animales, como del revés, por lo que se precisa un exhaustivo control [30]. Es necesario centralizar, con un enfoque holístico y multisectorial, las tareas de control, restricción, educación (personal de la salud, usuarios, veterinarios y ganaderos) y vigilancia (fundamental para proporcionar información necesaria en el desarrollo y monitoreo de pautas de terapia, que avalen el uso correcto de los antibióticos, programas de administración, políticas en el control de infecciones, producción de nuevos antibióticos y vacunas). Muchos expertos han expresado su llamada

de atención y existen diversas iniciativas gubernamentales e independientes puestas en marcha [1, 10,30].

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2001, consideró la descripción de la resistencia a los antibióticos (AMR) como una problemática de salud global, que necesita por tanto, una respuesta global [15]. La Organización Mundial de la salud (OMS), la Organización Mundial de la Salud Animal (OIE) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), consideraron conjuntamente nuevas y renovadas estrategias (como la mejora del saneamiento y la higiene) a la hora de combatir la resistencia a los antibióticos [4].

Una de las propuestas más importantes, fue la creación de una clasificación de antimicrobianos según distintos criterios, la cual fue propuesta finalmente por la OMS, que clasificó a los antibióticos en tres grupos: 1.Importantes 2.Muy Importantes 3.Críticamente Importantes [6,7]. La lista se elaboró por primera vez en el año 2005 en la ciudad de Camberra (Australia), fue revisada en 2007 y 2009 en Copenhague (Dinamarca), y posteriormente en 2011 en Oslo (Noruega) y en 2013 en Bogotá (Colombia). La creación de esta lista tuvo como objetivo avalar estrategias para la reducción de los riesgos en la salud humana, por el exceso en la utilización de antibióticos. [6,7].

En mayo de 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) acompañada de los países miembros, aprobó en Ginebra (Suiza) el llamado Plan de Acción Global frente a la AMR, que tiene como objetivo principal, asegurar la eficacia de los medicamentos accesibles a toda persona que lo necesite en el tratamiento de enfermedades infecciosas [6,7,30]. Cada país se responsabilizó de elaborar un plan propio en el que se incluyeron todos los aspectos relacionados con la resistencia. Los planes nacionales se elaboraron según el Plan de Acción Mundial [4].

En 2017 la OMS elaboró una lista con 12 bacterias que muestran una seria resistencia y que necesitan el desarrollo de nuevos antibióticos. Así mismo, hizo hincapié en la necesidad de su correcta administración, porque en los últimos 20



años, se han incorporado pocos antibióticos al arsenal terapéutico, sobre todo activos frente a Gram negativas [4].

En cuanto al sector animal, una fecha representativa en la Unión Europea en cuanto a las acciones gubernamentales, es el 1 de enero de 2006, cuando tuvo lugar la prohibición total del uso de antibióticos como promotores del crecimiento animal. En esa fecha, los 4 antibióticos que seguían vigentes en la utilización como aditivos alimentarios pasaron a estar prohibidos, con el fin de eliminar su uso para fines no médicos y reducir la aparición de bacterias resistentes [8]. La prohibición del uso de los antibióticos como promotores del crecimiento, planteó al sector dedicado a la cría de animales de producción, un reto interesante y permanente en la búsqueda de otras alternativas a la hora de gestionar su crecimiento [11].

Vivimos en la era de los antibióticos, los cuales constituyen un instrumento imprescindible, ya que seguramente no haya en la terapéutica agentes que como ellos, de manera tan específica logren la curación de enfermedades, por lo que son considerados un tesoro de la humanidad [1]. Si continuamos como hasta ahora, es posible que en 2050 pueda llegar a haber más muertes de personas debido a infecciones originadas por bacterias resistentes, que muertes originadas por cáncer. Estas muertes pueden llegar a la cifra de 10 millones al año, con un coste económico estimado en unos 10 billones de dólares [4, 9,30].

La AMR ha sido considerada como una amenaza para lograr las metas de la Agenda 2030 (elaborada en la septuagésima primera Asamblea General de las Naciones Unidas), sobre el desarrollo sostenible. Solo 3 cosas en la historia de las Naciones Unidas habían sido añadidas a esta Agenda: el sida, el ébola y las enfermedades no transmisibles. Entendemos, por tanto, la importancia crítica de la resistencia a los antibióticos y sus posibles consecuencias devastadoras, que evitarían un desarrollo sostenible, sobre todo en países en vía de desarrollo [4].

## 2.1 Objetivos

Con la realización de este trabajo, planteamos como **objetivo general**, obtener una información actualizada sobre la problemática mundial de la resistencia a los antibióticos. Para poder alcanzarlo, se plantean los siguientes **objetivos específicos**:

- 1) Hacer una evaluación de la repercusión que tiene la resistencia a los antibióticos en la salud mundial.
- 2) Actualizar los conocimientos sobre la resistencia desarrollada por los grupos más importantes de antibióticos en el hombre y la implicación de las resistencias desarrolladas en animales.
- 3) Conocer las actuaciones que se están llevando a cabo a nivel mundial para solventar la problemática de la resistencia a los antibióticos.

## 3. MATERIAL Y METODOS

Para poder alcanzar los objetivos marcados, se realizó una búsqueda detallada y actualizada, en las principales bases de datos, como son: *PubMed*, *The Cochrane Library*, *Scielo*, *Google Scholar*, *Medline*, *EB Scohost*, *EISevier*. Estas bases de datos fueron elegidas por su alto rigor científico para la obtención de información específica. También utilizamos otras fuentes como enciclopedias, libros de consultas y textos del Ministerio de Sanidad y la OMS.

Para realizar la búsqueda se usaron las siguientes palabras clave:

“Antibiótico”, “Antibacteriano”, “Antimicrobiano”. Solas y asociadas con “Resistencia”, “Tipos de resistencia”, “Uso racional”, “Vigilancia”, “Consumo”, “Factores de consumo”, “Control de resistencia”, “Interacción” y “Resistencia en animales”.

La búsqueda se realizó también con los correspondientes términos en inglés: "antibiotic", "antibacterial" and "antimicrobial", solos y asociados con "resistance", "typesofresistance", "rational use", "surveillance", "consumption", "consumptionfactors", "resistance control", "interaction", "resistance in animals".

Los operadores booleanos utilizados han sido “AND”, “Y”, “OR”, “O”, que han unido y enlazado las palabras clave para poder hallar los artículos correspondientes, teniendo un mayor abanico de posibilidades.

### 3.1 Criterios de inclusión y exclusión

Para la inclusión se tuvieron en cuenta estudios clínicos, experimentales, así como revisiones bibliográficas y metaanálisis, realizados en los últimos 10 años (2010-2020) y con la publicación del artículo completo en español o en inglés. Se excluyeron aquellos en los que solo aparecía el resumen (abstract), o que no aportaban información adecuada sobre el tema a tratar, los de dudoso rigor científico, y aquellos artículos anteriores al año 2010.

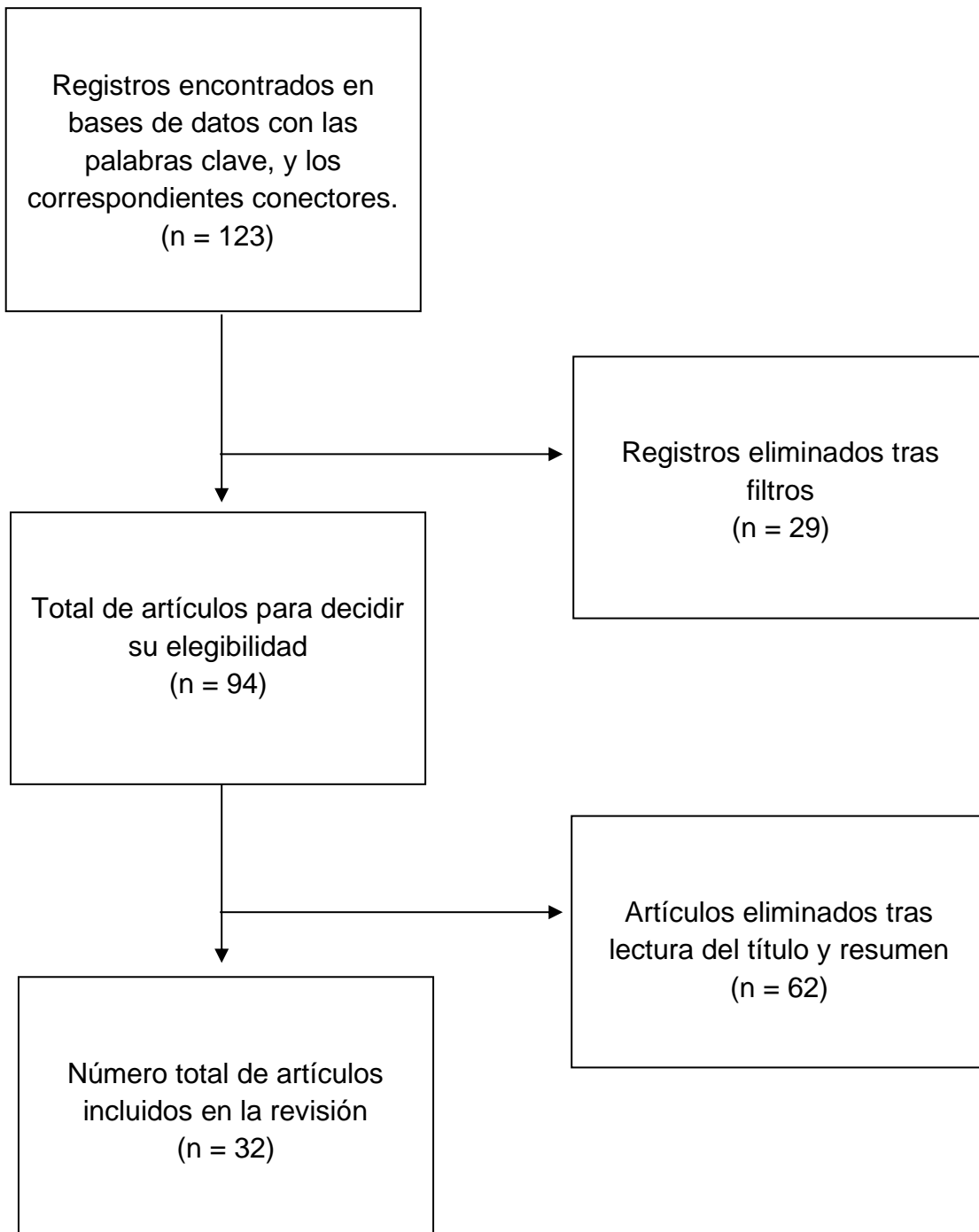
## 4. RESULTADOS Y DISCUSION:

En la figura 1 se incluyen las referencias encontradas en la búsqueda bibliográfica y las que fueron seleccionadas después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

En la tabla 1 se incluye el número de artículos encontrados en la revisión realizada, correspondientes a los diferentes apartados considerados, y los que fueron seleccionados mediante los criterios de inclusión y exclusión.

*Tabla 1.- Relación de artículos obtenidos en la búsqueda bibliográfica*

<b>Apartado</b>	<b>Artículos encontrados</b>	<b>Artículos seleccionados</b>
<b>Problemática de la AMR y mal uso de antibióticos</b>	25	16
<b>One Health</b>	12	6
<b>Plan de actuación</b>	11	6



*Ilustración 1.- Referencias encontradas y seleccionadas en la búsqueda bibliográfica.*

#### **4.1 PROBLEMÁTICA DE LA (AMR) Y MAL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS**

En este apartado se seleccionaron 16 artículos, que se incluyen en la tabla 2. En dicha tabla también se recoge un pequeño resumen y el tipo de artículo.

Tabla 2.- Artículos referidos a la problemática de la ARM, factores asociados y fármacos/bacterias afectadas.

Autor y año	Tipo de estudio	Resumen
<b>Echeverri, LM. 2010</b>	Revisión Bibliográfica	Desarrollo de la resistencia antimicrobiana, así como los microorganismos más frecuentes y su respectivo impacto clínico.
<b>Morejón, M. 2010</b>	Revisión Bibliográfica	Descripción de los objetivos fundamentales de la Alianza para el uso prudente de antibióticos.
<b>Pacheco L. 2012</b>	Revisión Bibliográfica	Problemática global de la resistencia antimicrobiana, por un mal uso de los antibióticos, y el efecto colateral causado.
<b>Duarte-Raya F. et al. 2012</b>	Estudio Clínico	Evaluación de la resistencia antimicrobiana en bacterias Gram negativas y Gram positivas.
<b>McIntosh, W. 2013</b>	Revisión Bibliográfica	Evaluación de la resistencia antimicrobiana como un problema creciente, debido a un mal uso de los antibióticos en animales, veterinaria, médicos, pacientes. Es necesario introducir el TPB, que evaluará la toma de decisiones del uso de antibióticos en los distintos entornos.
<b>Martínez, D. et al. 2013</b>	Revisión Bibliográfica	Análisis de bacterias resistentes en animales con infección de mastitis. Mecanismos de resistencia de las bacterias.
<b>Pacheco, R. et al. 2014</b>	Estudio Clínico	Prevalencia de bacterias Gram negativas con un gen determinado.

Tabla 2 (Continuación).- Artículos referidos a la problemática de la AMR, factores asociados y fármacos/bacterias afectadas.

<b>Acevedo, RL. et al. 2015</b>	Revisión Bibliográfica	Panorama de la resistencia a los antibióticos, en especial bacterias resistentes en ecosistemas acuáticos, así como factores asociados y origen de bacterias resistentes a antibióticos.
<b>Rocha, C. et al. 2015</b>	Simposio	Resistencia antimicrobiana a nivel global, con evaluación de la distribución geográfica, y las fuentes de bacterias resistentes.
<b>Corso, A. et al. 2015</b>	Estudio Clínico	Formas de detección de la resistencia a los antibióticos, y bacterias resistentes.
<b>Fariña, N. 2016</b>	Revisión Bibliográfica	Problemática mundial de la resistencia a los antibióticos.
<b>Martínez, L. 2016</b>	Revisión Bibliográfica	Análisis de los mecanismos de resistencia de las bacterias.
<b>Camou, T. et al. 2017</b>	Revisión Bibliográfica	Situación actual frente a la resistencia a los antibióticos y problemas derivados.
<b>Goldstein, E. et al. 2018</b>	Estudio clínico	Se encontró una alta tasa de resistencia a los antibióticos, sobre todo de 4 tipos, debido a la prescripción ambulatoria y a las combinaciones de antibióticos/bacterias (fueron 7 los encontrados), además de por la asociación de otros factores.
<b>Collignon, P. et al. 2018</b>	Estudio clínico	Análisis de la resistencia y el consumo de antibióticos y estudio de los factores involucrados.
<b>González, J. et al. 2019</b>	Revisión Bibliográfica	Origen de la resistencia a los antibióticos, con descripción detallada de los antibióticos que se utilizan en el día a día, y evaluación del mal uso de antibióticos.

#### 4.1.1 Contexto de la AMR y utilización incorrecta de los antibióticos

Los antibióticos son moléculas generadas por algunos microorganismos para eliminar o frenar el crecimiento de otros [2]. Nos han proporcionado un arma eficaz en el tratamiento de enfermedades bacterianas hasta tal punto, que se pensó en la erradicación de muchas de ellas, aunque a posteriori se comprobó que no sería así [28].

Las enfermedades infecciosas suponían un problema de salud vital por su gravedad y predominio en la sociedad. Estas enfermedades (neumonía, fiebre puerperal, etc.) mostraban altas tasas de mortalidad y morbilidad. La aparición de los antibióticos nos permitió un avance crucial en la lucha por combatir infecciones que anteriormente eran letales. Fue Alexander Fleming quien advirtió sobre las posibles resistencias de bacterias a los antibióticos. Esta advertencia no se tuvo mucho en cuenta debido al entusiasmo del momento por el descubrimiento de tratamientos tan eficaces, y el elevado desarrollo de más de 25 familias de antibióticos, lo que crearía una fe inagotable en esta terapia [4].

Sin embargo, hay que recordar que desde 1987 no se ha creado un antibiótico totalmente nuevo, y que la aparición de cepas resistentes es cada vez más rápida. Este fenómeno compromete procedimientos como cirugías, trasplantes o quimioterapia [4]. Ha llegado por tanto a convertirse en una problemática diaria, tanto en antibióticos de uso común, como en los de uso restringido [28].

En 1981 se creó la APUA (Alianza para el uso prudente de antibióticos), que promueve el uso correcto de antibióticos, ya que considera la AMR, como uno de los mayores problemas de este siglo [27].

Aunque la resistencia sea un fenómeno natural producido en los microorganismos, se ve acentuada con el uso incorrecto de los antibióticos, pobre calidad de la medicina, inadecuados programas de prevención, escasa capacidad de los laboratorios para detectar posibles resistencias y muchos otros factores involucrados en este proceso [25].

Dentro de todos los factores que afectan a la RAM, el primero en ser nombrado siempre es el uso inadecuado de los antibióticos, habiendo varias razones por las que no se efectúa la utilización correcta de estos medicamentos. Así, muchos

pacientes admiten haber exagerado alguna vez la sintomatología para la obtención de antimicrobianos y cerca del 20% de estas personas asegura haber guardado antibióticos para un uso futuro sin haber acabado el tratamiento prescrito. En otras ocasiones, los pacientes exigen antibióticos para patologías víricas, y a veces los médicos se los facilitan debido a la desconfianza que genera la ausencia de receta. Diversos estudios muestran cómo los médicos prescriben antimicrobianos a pesar de no tener un diagnóstico claro, o por presión de las compañías farmacéuticas. En alguna ocasión también se ha detectado que los profesionales sanitarios consideran que la ARM no es un problema suyo y, cuando un antibiótico no es eficaz, lo atribuyen a que la etiología era vírica [14,28].

Alguna de las medidas que se deben tomar ante estas situaciones serán: 1. hacer un diagnóstico clínico adecuado; 2. comprobar si realmente es necesaria la utilización de antibióticos. 3. utilizar la terapia antibiótica solo en aquellas situaciones que realmente se necesite 4. concienciar a la población de un uso correcto de la dosis [28].

Respecto a este problema, aparece la teoría del comportamiento planificado. Este modelo está basado en que la mayoría de los comportamientos están bajo el control de una persona y direccionado por una intención. Los médicos y farmacéuticos están dispuestos a seguir protocolos de administración de antibióticos, si el personal que está por encima de ellos así lo considera [14].

El uso inadecuado de los antibióticos es un factor a nivel mundial, pues más del 50% de los antimicrobianos se prescriben o venden de manera inadecuada. Esto fue una de las causas por las que, en el año 2000, el Ministerio de Salud Pública decretó como obligatorio el uso de receta médica para la obtención de estos fármacos [4]. Algunos científicos han pronosticado el fin de la era antibiótica en menos de veinte años [2]. Si no se pone remedio a esta situación que nosotros mismos estamos generando, en poco tiempo las enfermedades infecciosas por bacterias van a volver a ser una de las causas de mayor mortalidad en toda la población mundial, ya que no hemos sabido utilizar uno de los mayores privilegios que nos ha proporcionado la ciencia, como son los antibióticos.



#### 4.1.2 Factores asociados a la AMR

Hay muchos factores además del uso inadecuado de los antimicrobianos que afectan a la promoción de la resistencia de antibióticos. El primero es una infraestructura pobre dentro del país, es decir un saneamiento inadecuado a las necesidades básicas de la población. Distintos estudios han observado cómo este factor se asocia con niveles más altos de resistencia. Esto se puede analizar con la bacteria *E.coli*, bacteria fecal cuya presencia en el agua muestra una clara contaminación humana o animal. Después de ver en diferentes estudios qué ocurría si se mejoraba el índice de infraestructura, se observó una disminución del 18,6% de resistencia a esta bacteria <sup>[13]</sup>.

Las bacterias altamente patógenas se liberan de continuo en las aguas, muchas de ellas contienen genes resistentes que se introducen en plásmidos o trasposones, con capacidad de propagarse a otras bacterias que habitan en el agua o en el suelo. El agua es la vía principal por donde se introducen genes resistentes en los ecosistemas naturales, donde las bacterias no patógenas sirven de reservorio. A esto se añade el vertido continuo de antimicrobianos (detergentes, desinfectantes) que ayudan a una mayor propagación y diseminación de la resistencia. Otra de las formas de liberar bacterias resistentes en las aguas, es mediante la orina o heces. El 90% de las bacterias marinas son resistentes a más de un antimicrobiano, y el 20% al menos a cinco <sup>[3]</sup>.

Un segundo factor lo constituye la gobernanza del territorio. Muchos estudios analizan y proporcionan datos que demuestran una alta prevalencia de resistencia en zonas con alta corrupción y gasto en salud privada. La mejora de este índice en varios de estos estudios, se ha relacionado con una disminución de un 5% de la resistencia de *E.coli* <sup>[13]</sup>.

Por último, nos referimos a la temperatura. Varios científicos han llegado a la idea de que las zonas con altas temperaturas poseen tasas de resistencias mucho más elevadas, aunque este dato puede que no sea del todo correcto, ya que los países con bajas temperaturas se asocian a una mejor infraestructura, saneamiento y gobernanza. Aun así, es cierto que una elevada temperatura favorece a la multiplicación y diseminación de las bacterias <sup>[13]</sup>. Edward Goldstein

en EEUU mostró que la temperatura media anual tenía una asociación positiva con la prevalencia de resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido en *E.coli* en mayores de 65 años, en *P.aeruginosa* de 19 años en adelante, y las fluoroquinolonas en *E.coli* en mayores de 65 años <sup>[12]</sup>.

Hemos visto cómo varios factores pueden variar las tasas de resistencia, pero debemos de añadir, que la resistencia a los antibióticos es una variante mundial, por lo que muchos factores no se relacionan con ella directamente, aunque sí que son considerados factores de riesgo, lo que lleva a mantener un control y una vigilancia exhaustiva en ellos.

#### 4.1.3 Fármacos y bacterias afectadas

Los mecanismos por los que se desarrolla la resistencia no solo son intrínsecos de las bacterias, sino que también se adquieren. Actualmente se consideran los siguientes mecanismos bioquímicos de resistencia <sup>[20, 21,29]</sup>:

- 1) Expulsión activa (bombas de expulsión).
- 2) Reducción de la permeabilidad de la pared bacteriana (pérdida o modificación de los canales de entrada, es decir las porinas).
- 3) Producción de enzimas que inactivan a los antibióticos, por modificación del antimicrobiano (las más comunes son  $\beta$ -lactamasas).
- 4) Alteración, protección o hiperproducción de la diana, ya que algunos antibióticos efectúan su acción uniéndose a proteínas esenciales.
- 5) Nuevas vías metabólicas.

Es necesario recordar una clasificación básica de las bacterias antes de nombrar su respectiva resistencia <sup>[20]</sup>:

- ✚ Dentro de las Gram positivas: *Staphylococcus* (*epidermis*, *aureus*, *haemolyticus*, *hominis* etc.), *Enterococcus* (*faecalis*, *faecium*) y *Streptococcus* (*viridans*, *pyogenes*).
- ✚ Dentro de las Gram negativas: *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *aerogenes*, *Acinetobacter cloacae* y *Burkholderia cepacia*.

Evaluaremos y analizaremos a continuación distintos ejemplos reales, en diversas zonas del mundo que muestran este problema.

Duarte-Raya *et al*, en 2012 observaron, respecto a las Gram positivas, en el grupo de los *Staphylococcus*, una resistencia mayor del 60% a distintos antibióticos (64% cefazolina, 63,8 amoxicilina/ácido clavulánico, 63% oxacilina). En el grupo de los *Enterococcus*, se observó una resistencia menor al 6% en seis fármacos (tetraciclina, eritromicina, estreptomina, penicilina, ciprofloxacina y ampicilina). En la familia de los *Streptococcus* la resistencia fue menor al 1% (tetraciclina, clorafenicol y clindamicina) [20].

Respecto a las Gram negativas, hay una resistencia mayor del 60% de la *E.coli* en cinco antibióticos (85% piperacilina, 73,6% ampicilina, 68% cefazolina, 66,7% ampicilina/sulbactam, 60% trimetoprima/sulfametoxazol). En cuanto a las *Pseudomonas aeruginosa* también mostró una resistencia mayor del 60% (80,8% ceftriaxona y 71,9% cefotaxima). Para *Klebsiella Pneumoniae*, la resistencia antimicrobiana fue mayor del 60% (95% ampicilina y 76,7% piperacilina). El *Enterobacter cloacae* presentó una AMR mayor del 60% (96% cefazolina, 85,5% ampicilina, 72% ampicilina/sulbactam, 70%cefuroxima). La AMR observada en *Acinetobacter baumannii* fue mayor del 60% en tres antibióticos (68% ampicilina/sulbactam, 66,6% trimetoprima/sulfametoxazol y 65% ceftriaxona). La *Burkholderia cepacea* presentó una resistencia del 94,6% a ticarcilina/ac.clavulánico, un 92,5% a la gentamicina, 89,2% tobramicina, 87% a amikacina, 85% ceftriaxona, 80% cefepime, 78,5% piperacilina, 75% a cefotaxima y aztreonam y un 47,3% a ceftazidima [20].

Estos datos obtenidos en México nos dan a entender que las bacterias Gram positivas con mayor resistencia a los antimicrobianos son los *Staphylococcus*. Sin embargo, en las Gram negativas se encuentra más repartido en cuanto a porcentaje, ya que la gran mayoría muestra una resistencia de más del 60% a diversos antibióticos.

Las bacterias resistentes son causantes del 60% de todas las infecciones en EEUU, siendo una cifra más elevada en países de medios/bajos ingresos, y magnificándose el impacto clínico en pacientes de cuidados intensivos. En la

última década a nivel mundial, vemos un destacable aumento de las Gram negativas resistentes a todas las familias de antimicrobianos y en concreto a los carbapenem. Las enzimas más destacadas en estas resistencias son las  $\beta$ -lactamasas y las carbapenemasas [32]. La necesidad de detectar estos mecanismos de resistencia, se debe a la asociación con procesos infecciosos graves, con posibilidad de que el tratamiento no sea eficaz [26].

Rocha C. *et al*, en su revisión bibliográfica en 2015, mostraron en Bolivia y Perú la resistencia de *E.coli* en heces de niños sanos, con presencia de genes responsables de la actuación de las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE). El 46% de las *Klebsiella* spp causantes de infecciones del tracto urinario, pulmones y tejidos blandos, en pacientes hospitalizados de América latina, fueron BLEE. También en América latina encontró que el 58% de las *K. pneumoniae* y el 32% de las *E. coli* eran productoras de BLEE [24,31].

Según diversos informes internacionales y locales, los dos agentes aislados con mayor frecuencia, productores de infecciones nosocomiales son *S.aureus* y *E.coli*, aunque cabe destacar que la *Klebsiella pneumoniae* ha incrementado su importancia, debido a elevadas infecciones con difícil tratamiento. Fueron Jones RM *et al*, en un análisis realizado en 11 países de América latina, los que mostraron altas tasas de prevalencia de *E.coli* (54%) y *K.pneumoniae* (70%) positivos para BLEE, y *Staphylococcus aureus* (79%) resistentes a meticilina (la vancomicina será el antibiótico elegido para las cepas resistentes a meticilina) [24, 26,31]. La elevada prevalencia de bacterias resistentes como *Staphylococcus aureus*, *E.coli* y últimamente *Klebsiella pneumoniae*, ocasiona un grave problema de infecciones, sobre todo a nivel intrahospitalario, debido a los escasos antibióticos de elección frente a estas patologías.

En EEUU varios estudios demostraron que no debemos prestar atención individual a la prescripción de un antibiótico respecto a una bacteria, ya que puede generar resistencia a otras bacterias. En uno de ellos (Goldstein, E. *et al*. 2018) detallaron la prescripción de 4 clases principales de antibióticos (fluoroquinolonas, penicilinas, cefalosporinas y macrólidos) en dos rangos de edad, siendo uno de 19 a 64 años, y el otro, mayores de 65 [12]. La prescripción

de fluoroquinolonas se asoció positivamente con la prevalencia de resistencia en *E.coli* y *P.aeruginosa* (las dos, en ambos grupos de edad), resistencia a cefalosporinas de espectro extendido en *E.coli* (en el grupo de 19-64 años), y resistencia a la meticilina en *Staphylococcus aureus* (en el grupo de 19-64 años). La prescripción de penicilina se correlacionó con la prevalencia de resistencia a las fluoroquinolonas en *E.coli* (en el grupo de mayores de 65) y *P.aeruginosa* (en ambos grupos de edad), y la resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido en *Klebsiella spp* (en los dos grupos de edad). Sin embargo, las tasas de prescripción de cefalosporinas mostraron una asociación negativa con la resistencia a fluoroquinolonas en *P.aeruginosa* y la resistencia a cefalosporinas de espectro extendido en *Klebsiella spp* (las dos en ambos grupos de edad) [12].

El problema de la resistencia a los antimicrobianos ya no solo es que una bacteria se vuelva resistente a un fármaco, si no que una prescripción inadecuada de un fármaco puede derivar en la resistencia de varias bacterias a diversos antibióticos.

#### 4.2 ANIMALES Y HUMANOS, ONE HEALTH “UNA SALUD”

En la siguiente tabla, se incluyeron los artículos seleccionados que analizan la conexión de resistencias animal/hombre y el concepto y trascendencia de One Health.

Tabla 3.- Artículos sobre la conexión humano/animal y One Health.

Autor y año	Tipo de estudio	Resumen
<b>Millet, S. et al. 2011</b>	Revisión Bibliográfica	Prohibición del uso de antibióticos como promotores del crecimiento. Nuevas ideas para reemplazar a los antimicrobianos.
<b>Martínez, D. et al. 2013</b>	Revisión Bibliográfica	Análisis de bacterias resistentes en animales con infección de mastitis. Mecanismos de resistencia de las bacterias.

Tabla 3 (Continuación).- Artículos sobre la conexión humano/animal y One Health.

<b>Queenan, K. et al. 2016</b>	Revisión Bibliográfica	Utilización de un sistema de vigilancia integrado con enfoque del término One Health.
<b>Karen, L. et al. 2017</b>	Estudio Clínico	Análisis de los efectos ocasionados por la restricción de los antibióticos en animales.
<b>Ramón, P. et al. 2018</b>	Revisión Bibliográfica	Evaluación de la AMR a nivel global, entrelazando la sanidad humana y animal, y abordando el término One Health.
<b>Taconelli, E. et al. 2018</b>	Revisión Bibliográfica	Desarrollo de sistemas de vigilancia frente a la problemática que causa la resistencia a los antimicrobianos.

#### 4.2.1 Concepto One Health y relación hombre/animal

La AMR es un problema que se ve afectado por diversos factores, que no entiende de fronteras ni de especies, y por ello, debe considerarse como una problemática global y compleja, que necesita un enfoque amplio, multisectorial, interdisciplinario e integrado denominado <<One Health>> [9,15,30]

El término One Health describe que la salud humana y animal están conectadas, ya que las enfermedades se pueden transmitir de humanos a animales y de animales a humanos, lo cual genera la necesidad de un enfoque desde ambos aspectos. Este término, también engloba factores subyacentes vinculados a ellos, como es el medio ambiente [15,30].

Este enfoque ha sido propuesto para elaborar y aplicar programas, leyes e investigaciones destinadas a lograr una mejora en la salud pública, centrándose en la conexión entre los sectores, control de zoonosis, resistencia antimicrobiana e higiene alimentaria [15,30]. A menudo solo nos centramos en el uso inadecuado de antibióticos en humanos, pero la verdad es que este factor también está muy vinculado al sector animal, y relacionado con elevadas tasas de resistencia a los antimicrobianos a nivel mundial porque, aunque la resistencia es un proceso

normal de los microorganismos, el uso de antibióticos en piensos para promover el crecimiento, además del empleo terapéutico, facilita su desarrollo [9].

Los antibióticos han sido utilizados en la promoción del crecimiento animal durante años, introducidos a bajas dosis en sus respectivos alimentos [8]. A finales del siglo XX, la tasa de producción porcina en todo el mundo se duplicó, mientras que la avícola aumentó hasta cuatro veces, debido a que gran parte de la alimentación de estas especies incluía antibióticos como promotores del crecimiento [11]. La utilización de los antibióticos de esta manera conduce a un riesgo inequívoco de diseminación de la resistencia, que se transmitirá a humanos mediante los alimentos y el medio ambiente. Por ello, un elevado número de países se han centrado en la restricción del uso de antibióticos en la agricultura, elaborando leyes y políticas, para evitar así el aumento de resistencias en humanos y preservar la eficacia de los antibióticos [9,30].

La OMS aconseja enérgicamente una reducción del uso de antibióticos en animales destinados a la producción de alimentos, así como su prohibición para promover el crecimiento animal y prevenir enfermedades sin tener un diagnóstico previo (solo se utilizarán sin tener un diagnóstico previo, cuando se haya diagnosticado la enfermedad en otros de la misma población) [30].

El 1 de enero de 2006 entró en vigor en la Unión Europea, la ley que prohíbe el uso de antibióticos como promotores del crecimiento en animales destinados a la alimentación [8]. La prohibición acabó con la utilización de los últimos cuatro antibióticos que se seguían utilizando [8] : monensina sódica (para engorde en ganado), salinomicina sódica (engorde de lechones y cerdos), avilamicina (engorde de lechones, cerdos, pollos y pavos), flavofosfolipol (utilizado en conejos, gallinas, pollos, pavos, lechones, cerdos y terneros). Esta prohibición es de gran importancia, ya que considera la salud desde un enfoque <<Una Salud>>. Son muchas los datos que los distintos científicos nos proporcionan, para ver cada vez más claro que la salud humana y animal están conectadas.

Estas prohibiciones proporcionaron evidencias científicas, ya que, al reducir la utilización de antibióticos como promotores del crecimiento en animales destinados a la alimentación, hubo una considerable disminución del 15% en

bacterias resistentes a los animales, y entre el 24-32% si hablamos de bacterias multiresistentes. En cuanto a los humanos, hubo una disminución del 24% en bacterias resistentes [9,30]. Todos estos datos demuestran la clara conexión entre especies, y es por ello que las prohibiciones efectuadas son imprescindibles. Serán por tanto necesarias, nuevas actividades y productos en cuanto a la promoción del crecimiento animal.

La resistencia bacteriana no entiende de fronteras humano/animal, y varios estudios demuestran esta unión. Un estudio realizado por Liu YY *et al*, en el año 2016 en China, demostró la presencia de bacterias *E.coli* (portadores del gen *mcr-1*) en el 15% de las muestras de carne cruda, el 21 % en muestras de animales y el 1% en las muestras de pacientes ingresados en el hospital. Otro estudio localizó el gen *optrA* en *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, en muestras de animales y de humanos [30].

Señalaremos por último el estudio realizado en Chile por Betancourt *et al*, et al en el año 2003, los autores encontraron que las bacterias más frecuentes en infecciones de animales fueron la *E.coli* y *Staphylococcus Aureus*, bacterias causantes también de la gran mayoría de infecciones en humanos [21].

Por ello necesitaremos una respuesta de vigilancia One Health respecto a las resistencias en estas bacterias, ya que nos proporcionarán datos para el monitoreo y evaluación, en la salud animal y humana. Sin embargo, hay que señalar que los sistemas de vigilancia actuales todavía no cumplen con este requisito [10,15,30].

### **4.3 PLAN DE ACTUACION**

La problemática generada por la resistencia a los antimicrobianos supone una amenaza para la salud pública, es decir, un problema que afecta a la salud humana, animal, a la ganadería, el medioambiente, el comercio y la economía mundial [22,23]. El uso incorrecto de estos fármacos en la medicina y la producción de alimentos ha puesto en peligro al mundo entero, y por ello la Asamblea Mundial de la Salud de mayo de 2015 adoptó el plan de acción mundial acerca de la resistencia a los antimicrobianos. Este plan de acción está basado en el



enfoque <<Una Salud>>, que promueve actuaciones coordinadas entre diversos sectores, en concreto la salud humana, la salud animal y el medio ambiente. Se basó en el objetivo principal de mantener la capacidad de tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas con medicamentos óptimos. Se establecieron cinco objetivos fundamentales [22,23]:

- 1) Mejorar el conocimiento y comprensión sobre la resistencia a los antimicrobianos, mediante la comunicación y programas de educación que conduzcan a un cambio en el comportamiento.
- 2) Reforzar los conocimientos y la base científica mediante la vigilancia y la investigación. Elaborar un sistema de vigilancia
- 3) Disminuir la incidencia de las infecciones a través de medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención de la infección, ya que unas medidas deficitarias facilitan la proliferación de microorganismos resistentes a los antimicrobianos.
- 4) Utilizar de forma correcta los antimicrobianos en la salud humana y animal. Identificar y eliminar las primas económicas que promueven el uso incorrecto de estos fármacos, y primar el fomento de un uso adecuado.
- 5) Detallar argumentos económicos que apoyen una inversión sostenible, teniendo en cuenta las necesidades de todos los países, y aumentar la inversión en nuevos fármacos, medios de diagnóstico, vacunas, etc.

Este plan de acción mundial asentó las bases para la elaboración de futuros planes nacionales. Todos ellos estarán basados en los mismos principios: la participación de toda la sociedad con un enfoque <<One Health>>, la prevención como primera opción de actuación, el acceso a los medicamentos, la inclusión de una evaluación de las necesidades de los diversos recursos, así como las metas progresivas de su aplicación [22].

Cabe destacar la clasificación que ha hecho la OMS de los antimicrobianos en tres grupos: de importancia crítica, muy importantes e importantes. En la ilustración 2 se incluyen los considerados de importancia crítica.

Clase de antimicrobiano		Criterio (Sí=●)				
		C1	C2	P1	P2	P3
<b>ANTIMICROBIANOS DE IMPORTANCIA CRÍTICA</b>						
<i>MÁXIMA PRIORIDAD</i>						
<b>Máxima prioridad</b>	<i>Cefalosporinas (de tercera, cuarta y quinta generación)</i>	●	●	●	●	●
	<i>Glicopéptidos</i>	●	●	●	●	●
	<i>Macrólidos y cetólidos</i>	●	●	●	●	●
	<i>Polimixinas</i>	●	●	●	●	●
	<i>Quinolonas</i>	●	●	●	●	●
<i>GRAN PRIORIDAD</i>						
	<i>Aminoglucósidos</i>	●	●		●	●
	<i>Ansamicinas</i>	●	●	●	●	
	<i>Carbapenémicos y otros penémicos</i>	●	●	●	●	
	<i>Gliciliclinas</i>	●	●	●		
	<i>Lipopéptidos</i>	●	●	●		
	<i>Monobactámicos</i>	●	●	●		
	<i>Oxazolidinonas</i>	●	●	●		
	<i>Penicilinas (naturales, aminopenicilinas y antipseudomonales)</i>	●	●		●	●
	<i>Derivados del ácido fosfónico</i>	●	●	●	●	
	<i>Fármacos utilizados únicamente para tratar la tuberculosis u otras enfermedades micobacterianas</i>	●	●	●	●	

Ilustración 2.- Lista OMS de antimicrobianos en humanos. [19]

C1= Antimicrobianos que funcionan como uno de los pocos o el único tratamiento en infecciones bacterianas graves. C2= Antimicrobianos utilizados en infecciones humanas causadas por bacterias transmitidas por fuentes no humanas o bacterias que pueden adquirir genes resistentes de fuentes no humanas. P1= Utilización en muchos pacientes con infecciones graves en entornos de atención sanitaria, afectados por bacterias resistentes en las que este antimicrobiano es una de las pocas o la única línea de tratamiento. P2= Antimicrobianos de uso muy frecuente en casi todas las indicaciones médicas o de en muchos pacientes con infecciones graves en entornos de atención sanitaria, ya que este uso puede promover la selección de resistencias en los dos casos. P3= Antimicrobianos utilizados para tratar para tratar infecciones humanas en las que hay evidencias de la transmisión de bacterias o genes resistentes de fuentes no humanas.

En cuanto a España se refiere, el plan de acción nacional denominado PRAN (plan de resistencia a antibióticos nacional) es totalmente necesario debido a que hay más de 3000 muertes al año por infecciones de bacterias resistentes a los antibióticos. España es uno de los países de la UE con mayor consumo de antibióticos y se siguen utilizando en veterinaria los considerados críticos en salud humana. Además, el 6% de las personas se automedican y 1 de cada 2 cree firmemente que los antibióticos curan la gripe [16,23].

En el PRAN participan 8 ministerios (con competencias en sanidad, agricultura, economía, educación, interior, defensa, ciencia, transición, ecología). Participan todas las comunidades, más de 70 sociedades científicas, organizaciones,

universidades y asociaciones profesionales, y más de 300 expertos. Este plan de acción se basa en las siguientes líneas de estrategia <sup>[16, 18,23]</sup>:

- ❖ Vigilancia del consumo y de la resistencia a los antibióticos (mejora de los sistemas de información y consolidación del sistema nacional de vigilancia).
- ❖ Controlar las resistencias bacterianas (elaboración de guías de terapéutica antimicrobiana para hospitales y atención primaria).
- ❖ Identificar y promover medidas alternativas de prevención y tratamiento (diseñar programas de reducción del riesgo de infecciones y transmisión de patógenos resistentes, estableciendo mecanismos de higiene).
- ❖ Establecer las prioridades en materia de investigación (desarrollar y fomentar una estrategia común en materia de investigación y creación de nuevos antimicrobianos).
- ❖ Formar e informar a los sanitarios y al público (conseguir una concienciación adecuada acerca del uso incorrecto de los antibióticos, sobre todo en la educación primaria, secundaria, bachillerato, universitaria y post-universitaria).
- ❖ Comunicación y sensibilización de la población y de los subgrupos (hacer que la población entienda la importancia del uso correcto de los antimicrobianos, mediante logotipos e imágenes).
- ❖ Medioambiente (indagar en el conocimiento sobre el medioambiente en la selección y diseminación de la resistencia).

En relación al sector animal, se siguieron 3 estrategias principales <sup>[16,18,23]</sup>:

- ❖ Vigilancia del consumo y resistencia de antibióticos veterinarios.
- ❖ Control de la resistencia con la implementación de una nueva legislación, programas de disminución del uso de antimicrobianos y utilización de herramientas de diagnóstico.
- ❖ Prevención de la necesidad del uso de antimicrobianos con buenas prácticas ganaderas.

En cuanto al uso de antimicrobianos en animales, se consideran en 4 categorías <sup>[17]</sup>.

- ✚ Categoría 1: Antimicrobianos usados normalmente en veterinaria, pero que tienen una serie de recomendaciones (no usar de manera profiláctica o mejora de la producción) debido a que son críticamente importantes en humanos (macrólidos, rifamicinas, penicilinas resistentes a  $\beta$ -lactamasas, tetraciclinas).
- ✚ Categoría 2: Antimicrobianos de segunda elección en veterinaria o último recurso por ser de importancia crítica en humanos (cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, fluoroquinolonas, aminopenicilinas, aminoglicosidos y polimixinas)
- ✚ Categoría 3: Antimicrobianos prohibidos en veterinaria (carbapenems, fosfomicina, ceftaroline, cetobiprole, glicopéptidos, glicilciclinas, lipopéptidos, monobactámicos, oxazolidinonas, riminofenazinas y sulfonas)
- ✚ Categoría 0: Antimicrobianos que no han sido incluidos aun en ninguna de las otras categorías, ya que no han sido valorados, y no son un riesgo en la aparición de resistencias (cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, sulfamidas, lincosamidas, nitroimidazoles y fenicoles).

Todas estas directrices, recomendaciones y clasificaciones, han logrado la reducción del 86% de la utilización de colistina y 68% de neomicina en animales, reducción del 32,4% en ventas de antimicrobianos en animales y 7,2 % en humanos, así como la mejora del sistema de recogida de datos de ventas de antimicrobianos, desarrollo de la página web y creación de campañas de concienciación [16,23].

Es importante el cumplimiento de las directrices sobre la utilización de antibióticos y manejo de la resistencia si queremos conservar la eficacia de estos fármacos, ya que si no, nos depara un futuro alarmante y devastador.

## 5. CONCLUSIONES

-La resistencia a los antibióticos constituye un problema de grandes dimensiones. El plan de actuación mundial sobre la resistencia de los

antibióticos, asentó las bases para la elaboración de los planes nacionales, que serán necesarios a la hora de abordar este problema mundial.

-El factor más relevante en la AMR es el uso indiscriminado de antibióticos, aunque también existen otros factores que están involucrados de manera directa o indirecta en dicha cuestión.

-Es necesario trabajar dentro del concepto One Health, ya que la relación humano/animal es de vital importancia en esta problemática.

-La educación para la salud es imprescindible si queremos garantizar la actualización de los conocimientos en la población acerca de la resistencia a los grupos más importantes de antibióticos.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Belloso W. Historia de los antibióticos. Rev Hosp Ital Buenos Aires [Internet]. 2009 [citado 9 enero];29(2).
2. Pacheco Gil L. La resistencia a antibióticos: El efecto colateral. Horizonte Sanitario [Internet]. 2012 [citado 9 febrero 2020];11(1):24. Disponible en: <https://doi.org/10.19136/hs.a11n1.108>
3. Acevedo Barrios RL, Severiche Sierra CA, Jaime Morales J del C. Antibiotic resistant bacteria in aqueous ecosystems. Producción + Limpia [Internet]. 2015 [citado 2 febrero 2020];10(2):160–72.
4. Camou T, Zunino P, Hortal M. Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. Rev Med Urug [Internet]. 2017 [citado 16 febrero 2020];33(4):104–27.
5. Real Academia de la Lengua Española. (2014). Definición antibiótico. Recuperado 15 de enero, 2020, de <https://dle.rae.es/antibi%C3%B3tico>
6. Collignon PC, Conly JM, Andremont A, McEwen SA, Aidara-Kane A, Griffin PM, et al. World Health Organization Ranking of Antimicrobials According to Their Importance in Human Medicine: A Critical Step for Developing Risk Management Strategies to Control Antimicrobial Resistance From Food

- Animal Production. Clin Infect Dis [Internet]. 2016 [citado 15 diciembre 2019];63(8):1087–93. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw475>
7. Aidara-Kane A, Angulo FJ, Conly J, Minato Y, Silbergeld EK, McEwen SA, Collignon PJ. World Health Organization (WHO) guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. Antimicrob Resist Infect Control [Internet]. 2018 [citado 12 diciembre 2019];7(1):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0294-9>
  8. European Union. Ban on antibiotics as growth promoters in animal feed enters into effect. Regulation [Internet]. 2006 [citado 13 diciembre 2019]; (December 2005):1. Disponible en: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP\\_05\\_1687](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_05_1687)
  9. Tang KL, Caffrey NP, Nóbrega DB, Cork SC, Ronksley PE, Barkema HW. et al, Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis. Lancet Planet Health [Internet]. 2017 [citado 18 febrero 2020];1(8):316–27. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(17\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(17)30141-9)
  10. Tacconelli E, Sifakis F, Harbarth S, Schrijver R, Van Mourik M, Voss A. et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance. Lancet Infect Dis [Internet]. 2018 [citado 16 febrero 2020];18(3):99–106. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30485-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30485-1)
  11. Millet S, Maertens L. The European ban on antibiotic growth promoters in animal feed: from challenges to opportunities. The veterinary journal [Internet]. 2011 [citado 16 febrero 2020];187(2):143–44. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.05.001>
  12. Goldstein E, MacFadden DR, Lee RS, Lipsitch M. Outpatient prescribing of four major antibiotic classes and prevalence of antimicrobial resistance in US adults. bioRxiv [Internet]. 2018 [citado 19 diciembre 2019];. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/456244>
  13. Collignon P, Beggs JJ, Walsh TR, Gandra S, Laxminarayan R. Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. Lancet Planet Health

- [Internet]. 2018 [citado 5 enero 2020];2(9):398–405. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(18\)30186-4](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30186-4)
14. McIntosh W, Dean W. Factors associated with the inappropriate use of antimicrobials. Zoonoses Public Health [Internet]. 2015 [citado 9 enero 2020];62(1):22–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/zph.12169>
  15. Queenan K, Häsler B, Rushton J. A One Health approach to antimicrobial resistance surveillance: is there a business case for it? Int J of Antimicrob Agents [Internet]. 2016 [citado 3 enero 2020];48(4):422–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.06.014>
  16. Muñoz Madero C. Balance y próximos retos del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Agencia de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de sanidad, consumo y bien estar social [Internet]. 2018 [citado 5 febrero 2020].
  17. Categorización de antibióticos en veterinaria: Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Agencia de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de sanidad, consumo y bien estar social [Internet]. 2017 [citado 2 febrero 2020]; Disponible en: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/categorizacion-de-antibioticos-en-veterinaria>
  18. Plan estratégico de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia de antibióticos. Agencia de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de sanidad, consumo y bien estar social [Internet]. 2014 [citado 3 febrero 2020];. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/informe-anual-plan-estrategico-antibioticos-2014-2015.pdf>
  19. Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana. [Internet]. 2017 [citado 3 febrero 2020];. Disponible en: <https://www.who.int/foodsafety/publications/cia2017es.pdf?ua=1>
  20. Duarte-Raya F, Granados-Ramírez M. Resistencia antimicrobiana de bacterias en un hospital de tercer nivel. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2012 [citado 2 febrero 2020];50(3):289–300.

21. Martínez Pacheco D, Cruz Carrillo A, Moreno Figueredo G. Resistencia de las bacterias causantes de mastitis bovina frente a los antimicrobianos más frecuentes. *Conex Agropecu JDC* [Internet]. 2013 [citado 2 febrero 2020];3(1):53–73.
22. Organización Mundial de la Salud, editor. Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos. [Internet]. Vol. 30, WHO Library Cataloguing-in-Publication. 2016 [citado 5 febrero 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf?ua=1>
23. Plan Nacional frente a la Resistencia de Antibióticos 2019-2021. Agencia de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de sanidad, consumo y bien estar social [Internet]. 2019 [citado 27 enero 2020]. Disponible en: [http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran\\_2019-2021\\_0.pdf?file=1&type=node&id=497&force=0](http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran_2019-2021_0.pdf?file=1&type=node&id=497&force=0)
24. Rocha C, Reynolds ND, Simons MP. Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. [Internet]. 2015 [citado 4 febrero 2020];32(1):139-45.
25. Fariña N. Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. *Mem Inst Investig Cienc Salud* [Internet]. 2016 [citado 14 enero 2020];14(1):04–05. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(01\)04-005](http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)04-005)
26. Corso A, Guerriero L, Pasteran F, Ceriana P, Callejo R, Prieto M, et al. Capacidad de los laboratorios nacionales de referencia en Latinoamérica para detectar mecanismos de resistencia emergentes. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2011 [citado 14 enero 2020];30(6):619–26.
27. Morejón García M. Historia, definición y objetivos de la Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos. *Rev haban cienc med* [Internet]. 2010 [citado 13 enero 2020];9(4):452–54.
28. González Mendoza J, Maguiña Vargas C, González Ponce FM. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *Acta Med Perú* [Internet]. 2019 [citado 13 enero 2020];36(2):145–51.



29. Martínez-Martínez L. Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. Rev Med Valdecilla [Internet]. 2016 [citado 8 enero 2020];1(1).
30. Ramón- Pardo P, Sati H, Galas M. Enfoque de una salud en las acciones para enfrentar la resistencia a los antimicrobianos desde una óptica latinoamericana. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2018 [citado 7 diciembre 2019];35(1):103–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3605>
31. Echeverri Toro LM, Cataño Correa JC. Klebsiella pneumoniae como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. Iatreia [Internet]. 2010 [citado 13 enero 2020];23(3):240–49.
32. Pacheco R, Osorio L, Correa AM, Villegas MV. Prevalencia de bacterias Gram negativas portadoras del gen blaKPC en hospitales de Colombia. Biomédica [Internet]. 2014 [citado 12 enero 2020];34(1):81–90. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1642>