



REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE DE RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE

DISCURSO DE INGRESO

LA RESISTENCIA BACTERIANA. ¿UNA BATALLA PERDIDA?

POR LA

Dra. Dña. Genoveva Yagüe Guirao



DISCURSO DE PRESENTACIÓN

POR LA

Excma. Sra. Dra. Dña. María Rocío Álvarez López



30 de noviembre de 2023

MURCIA



DISCURSOS

LEÍDOS EN LA SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE
DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE,
CELEBRADA POR LA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

el día 30 de noviembre de 2023

Discurso de ingreso

por la

Dra. Dña. Genoveva Yagüe Guirao

‘La resistencia bacteriana. ¿Una batalla perdida?’

Discurso de presentación

por el

Excma. Sra. Dra. Dña. María Rocío Álvarez López

Académica de Número. Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

Edita:



*Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia*

Realización y producción:

Juana Alegría (juanialeagriagarcia@gmail.com)

Depósito Legal:

MU 1281-2023

Índice:

• Discurso de presentación	7
• Discurso de ingreso.....	23
Presentación y agradecimientos	25
La resistencia bacteriana. ¿Una batalla perdida?	31
1. Introducción	31
2. La resistencia a los antibióticos: ¿Qué supone?	31
◦ Resistencia a antibióticos. El final del milagro	31
◦ La resistencia a antibióticos en cifras	36
◦ ¿Cómo se hace una bacteria resistente a un antibiótico?	
El resistoma	37
3. La resistencia a los antibióticos, un problema	
multidisciplinar y global	40
◦ Concepto " <i>One Health</i> "	40
◦ Concepto " <i>Global Health</i> "	45
4. La resistencia a los antibióticos: Cómo afrontarla.	
Nuevas estrategias clínicas	46
◦ Conocer al enemigo. Diagnóstico microbiológico precoz	47
◦ Desarrollar nuevas armas contra el enemigo	48
◦ Vigilar al enemigo	55
5. Conclusiones	57
6. Bibliografía	58

Discurso de presentación

por la

Excma. Sra. Dra. Dña. María Rocío Álvarez López

Académica de Número. Real Academia de Medicina y Cirugía
de la Región de Murcia

*Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina
y Cirugía de Murcia*

Exmas e Ilmas autoridades

Exmos e Ilmos Señores Académicos

Amigos, Compañeros

Señoras y Señores

Una vez más acudo a esta Real Academia de Medicina para agradecer, el honor que me ha concedido al confiar en mí para presentar a una nueva Académica Correspondiente, la Doctora Genoveva Yagüe. Una encomienda que tiene para mí un especial significado, pues me da la oportunidad de glosar la figura de una persona a la que aprecio y admiro desde que, en plena adolescencia, llegó a Murcia y por azares del destino nuestras vidas se cruzaron. Casualmente su familia se instaló un edificio donde vivían unos familiares míos y ella, se matriculó en el instituto Infante D. Juan Manuel, donde coincidió e intimó con una sobrina que vivía en mi casa, a la que Genoveva acudía con frecuencia para compartir horas de estudio con su compañera.

Desde mi primera mirada a su natural semblante, pude ver reflejado en él, como si de un espejo diáfano y claro se tratara, un espíritu sensible y una preclara inteligencia para, cómo discente, asumir responsablemente sus tareas académicas, resolver con precisión las más variadas cuestiones e incrementar conocimientos que generosamente compartía con sus compañeras. Cualidades imprescindibles para llegar a convertirse en la mujer noble y sabia que es hoy.

Familia y formación primaria

Pero ¿cuál es su trayectoria?. Genoveva, natural de Jumilla, crece en una familia numerosa de siete hijos, formada por unos padres José y Genoveva, maestros de profesión, por quienes siempre ha sentido gran admiración y cariño, pues agradece que, procuraron dar sus hijos la mejor educación a su alcance, al transmitirles el valor esfuerzo, de la solidaridad y exigirles la pertinente disciplina para compartir vivencias y tareas del hogar, cuando sus estudios lo permitían. No les olvida y recuerda su permanente estímulo para que todos cursaran una carrera universitaria, la mejor herencia que creían poder dejarles. Y muy importante, valora en especial que, no se limitaran a motivarles para forjarse un modo de vida, sino que también les enseñaran a respetar al prójimo y a sus profesores. Colectivo que Genoveva, considera absolutamente importante, pues durante los años clave de la vida de una persona, tienen en sus manos procurar la formación que configurará el futuro de los alumnos que pasan por sus aulas. Razón por la que estima que su labor debería cuidarse con esmero.

De hecho, de sus años de bachillerato, a pesar de las altas exigencias de estudio, agradece haber podido conocer grandes amigas y excelentes profesores, en especial D. Jesús Fernández profesor de Biología, precisamente también un buen amigo mío, quién dejó huella imborrable en su vida e influyo en su orientación hacia la Medicina y, al que considera el mejor profesor que ha tenido, tanto en su etapa preuniversitaria como universitaria. Sé muy bien que la admiración es recíproca, pues D. Jesús también la considera una alumna excepcional, motivo por el que ha querido acompañarla en el reconocimiento que hoy recibe de esta Real Academia. ¡Enhorabuena y gracias Jesús, por ser tan excelente maestro!

Formación universitaria y especializada

Con tan buen equipaje formativo y base biológica, Genoveva comienza la licenciatura de Medicina en 1982 y la concluye en 1988. Años, según afirma, igualmente intensos en estudios y relaciones de amistad, parti-

cularmente con cinco de compañeros con los que compartió coche para desplazarse a la Facultad dos veces por día.

Finalizados los estudios de Medicina, comienza un intenso periodo de formación postgraduada como especialista, docente e investigadora que sigue manteniendo con su participación en programas de formación continuada. Un itinerario que inicia tras aprobar el MIR cuando muy influenciada, por el Profesor Martín Luengo, pero poco convencida elige la **especialidad de Microbiología**, por entonces era menos frecuentemente elegida por titulados en Medicina y, en la que debía competir con otras licenciaturas. Sin embargo, ahora confiesa no arrepentirse en absoluto de tal elección, pues se siente compensada, por la ventaja que esta disciplina ofrece para adentrarse en el campo asistencial, docente e investigador.

Cursa pues la especialidad en el antiguo Hospital General bajo la dirección del mencionado profesor. Allí, pudo contar con la contribución de excelentes adjuntos y residentes, ahora grandes amigos, con los que compartió ilusión y sobre todo mucho trabajo y estudio con comentarios sobre artículos, métodos y propuestas de cambios de mejora científico-asistencial que le sirvieron para enriquecer sus conocimientos. Todo posible, según mantiene, gracias a la buena convivencia que se respiraba en un hospital pequeño.

Con todo, sus ilusiones de poder dedicarse a la asistencia sanitaria hospitalaria se vieron frustradas en los primeros años que siguieron al periodo de Residencia, en los que sufrió el impacto de la trágica muerte de su maestro, en una época de paro, inseguridad laboral y escasas perspectivas de empleo fijo, pues debió hacer frente a múltiples cambios, impuestos por el desempeño de plazas temporales de adjunto sustituto. Ante esta temporalidad y, con la finalidad de obtener un empleo fijo, decidió probar suerte presentándose a una plaza en el Departamento de Genética y Microbiología que ganó, pero le obligó a reorientar su quehacer hacia la docencia y carrera universitaria.

Avatares que, en contrapartida, enriquecieron sus conocimientos y su carrera profesional, para cuyo ejercicio posee los siguientes:

Títulos:

1. Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia (1988).
2. Especialista en Microbiología y Parasitología. Especialidad realizada bajo el Programa MIR del Ministerio de Sanidad, en el Hospital General Universitario de Murcia (1990-1992).
3. Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia (1997).
4. Experta Universitaria en Programas de Optimización del Uso de Antibióticos (PROA), emitido por la Universidad Nacional de Educación a Distancia, en 2018.

Ejercicio profesional y puestos desempeñados

Gracias a tan amplia preparación, ha podido participar en diversos tipos de actividad médico-científica.

1. Actividad asistencial

La actividad asistencial que se vio obligada a abandonar en sus primeros años como especialista, recibió un nuevo impulso, con su vinculación a Servicio Microbiología del Hospital Virgen de la Arrixaca, donde desde la sección de identificación y antibiogramas, se ha dedicado, prioritariamente, al estudio de la resistencia a antibióticos, consiguiendo que el Servicio Microbiología de dicho Hospital haya sido designado por el Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN), como laboratorio de nivel dos de la Red de Vigilancia de Resistencias a Antibióticos.

Gracias a esa dedicación, en 2013, se pudo constituir en el Hospital un grupo básico multidisciplinar operativo de Resistencia a Antibióticos (PROA) integrado por Elisa García (Servicio MI-Infecciosas), Ana Pareja Rodríguez de Vera (Servicio de Farmacia) y Genoveva Yagüe (Servicio Microbiología). Grupo que, en 2018, se amplió y, avalado por la Dirección Médica pasó a ser Grupo Ins-

titucional que trabaja en la mejora del uso de antibióticos en el hospital, mediante intervenciones educativas y seminarios en diferentes servicios

2. *Actividad docente*

En su faceta docente, la Doctora Yagüe ha permanecido 25 años adscrita al Departamento de Genética y Microbiología, Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, ejerciendo como formadora en las Licenciaturas/Grados de Medicina, Farmacia, Bioquímica y Enfermería, en calidad de:

- Docente de teoría y prácticas en las asignaturas de Microbiología Clínica en los Grados (Medicina, Farmacia, Bioquímica y Enfermería).
- Coordinadora de las asignaturas de Microbiología en el Grado de Enfermería; de Microbiología General en el Grado de Medicina y de Microbiología Clínica en el los Grados de Bioquímica y Farmacia.
- Profesora de cursos de Doctorado del Biología Molecular y Biotecnología.
- Profesora del Master de Biología Molecular y Biotecnología.
- Además, Formadora y Tutora de Residentes del programa MIR en la Unidad Docente del Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Para cumplir con tal actividad asistencial en el Servicio Murciano de Salud y docente en la Universidad de Murcia, ha desempeñado los siguientes puestos de trabajo, por orden cronológico:

- En el Servicio Murciano de Salud
 - Médico Interno Residente entre el 01/01/1990 y el 01/12/1992.
 - Médico Adjunto de Microbiología entre 01/01/1993 y 1995.
- En la Universidad de Murcia
 - Profesor Ayudante de Microbiología en la Facultad de Medicina (04/09/1995 a 04/09/2000)

- Profesor Asociado de Microbiología en la Facultad de Medicina (04/09/2000 a 2003)
- Profesor Titular de Microbiología, vinculada al Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca desde 2003, donde ejerce como adjunta en la sección de identificación y sensibilidad.

3. *Actividad investigadora*

Pero Genoveva, sabedora de que la buena medicina actual debe ser la resultante de una sinergia entre la práctica médica experimentada y la investigación científica, no se ha limitado a una labor asistencial y docente, sino que ha extendido su quehacer hacia una Investigación seria y responsable, tanto Básica como Clínica. Tarea que inicia con los primeros experimentos de una tesis doctoral, bajo la supervisión del profesor Martín Luengo, pero que, ante su trágica pérdida, fueron bien reorientados por sus nuevos directores Pedro Luis Valero Guillén y Manuel Segovia Hernández. Gracias a ellos, pudo concluir la Tesis con un trabajo titulado: *Corynebacterium amycolatum*: caracterización y significado clínico, centrado en la caracterización de una nueva especie de *Corynebacterium*, hasta entonces difícil de identificar, para el que contó con la ayuda impagable de Pedro Valero, uno de los mayores expertos internacionales en lípidos de pared bacteriana.

Tras doctorarse decide ampliar estudios, en el Hospital Universitario de Salamanca, donde bajo la dirección de los Profesores García-Rodríguez y Juan Luis Sánchez Bellido, se inicia en el estudio de la resistencia bacteriana frente a antibióticos. Por esa estancia y su formación al lado de los Profesores Martín Luengo y Manuel Segovia, se considera perteneciente a la escuela salmantina de Microbiología, de la que han salido grandes Microbiólogos. Aun así, su inquietud por mejorar conocimientos no queda saciada y en el año 2000, consigue ser aceptada en el Departamento de Bioquímica del Hospital Saint George de Londres. Allí, bajo la

tutela del Profesor Mark L. Fisher, estudia las fluoroquinolonas, antibióticos entonces novedosos y, sus dianas, las topoisomerasas de las bacterias.

De regreso a Murcia se involucra como Investigadora Principal del Grupo de Investigación E026-02 de Microbiología Médica de la Universidad de Murcia. Luego, desde el Servicio de Microbiología del Hospital Virgen de la Arrixaca, se integra en el ÁREA 6. INMUNOLOGÍA, MICROBIOLOGÍA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS del recién creado IMIB (Instituto de Investigación Biosanitaria de Murcia), en la que ejerce como Investigadora principal del Grupo de Patología Infecciosa, Microbiología Clínica y Medicina Tropical.

En los últimos años, colabora en el **proyecto NELA** de un grupo multidisciplinar compuesto por pediatras, inmunólogos, fisiólogos, químicos e informáticos, liderado por Luis García Marcos, cuyo objetivo es investigar el papel de la nutrición y otros factores durante el embarazo y primeros años de vida, como origen del asma durante la infancia. En este proyecto, el grupo de Microbiología junto al de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Veterinaria, investiga la influencia de los cambios de la microbiota intestinal de la madre y del niño en el desarrollo de asma.

3.1. Proyectos de investigación

Toda esa actividad investigadora, ha sido posible gracias su participación en 8 Proyectos de investigación nacionales y europeos dotados con financiación pública. De ellos, 5 activos en los últimos años.

3.2. Ensayos Clínicos y Proyectos multicéntricos

Adicionalmente, ha tenido una importante actividad en materia de Investigación Clínica, como participe en al menos 7 estudios multicéntricos organizados por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC);

por el Centro Nacional de Microbiología o por diferentes Grupos liderados por profesionales referentes en la especialidad.

3.3. Publicaciones, Proyectos fin de carrera, Tesis de master y Tesis doctorales

Frutos de su trabajo de investigación, ha sido la publicación de 67 artículos científicos, algunos en el primer cuartil (Q1) de revistas la especialidad como *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* y *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. Además, 4 capítulos de libros y diferentes **Guías del SMS (Subdirección General de Calidad Asistencial, Seguridad y Evaluación)**: Guía hospitalaria de terapéutica antibiótica en adultos (2020); Guía hospitalaria de terapéutica antimicrobiana en adultos, 2ª edición (2021); Guía hospitalaria de terapéutica antimicrobiana en adultos, 3ª edición (2022); Guía de resistencia a antibióticos e higiene de manos y Documentos del **Plan Nacional de Resistencias a Antibióticos (PRAN)** como los de:

- La red de laboratorios para la vigilancia de los microorganismos resistentes y
- La red de vigilancia Nacional de la Resistencia a Antimicrobianos.

Todo ello, le ha permitido también divulgar sus trabajos en más de 150 Congresos nacionales internacionales así como dirigir 23 trabajos Fin de Grado (TFG), 12 Tesis Fin de Master (TFM) y 11 Tesis Doctorales.

Otros méritos:

En virtud de su destacada actividad, se ha hecho acreedora de con otros méritos, entre ellos:

- Miembro del comité organizador y científico del VI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Quimioterapia.

- Miembro del comité organizador del XI Congreso Nacional Congreso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y de la XIII Reunión Hispano-Mexicana de Infectología.
- Coordinadora técnica del GRUPO DE TRABAJO DE MICROBIOLOGÍA DEL SMS, dependiente de la Dirección General de Asistencia Sanitaria, presidido por el Subdirector General de Calidad Asistencial, Seguridad y Evaluación.
- Representante del Servicio Murciano de Salud en el Plan nacional de Resistencia a Antibiótica (PRAN) y en el de Vigilancia Nacional de la Resistencia a Antimicrobianos.
- Miembro del grupo PROA y de la Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos del Hospital.
- Participante activa en diversas conferencias y seminarios de la especialidad.

Discurso Académico

Como era de esperar de alguien con tan especial preparación para el estudio de antibióticos, a continuación, tendremos ocasión de escuchar, una cuidada lección que versará sobre la necesidad y modos de control de una terapia farmacológica tan importante como la antimicrobiana que, evite las graves consecuencias del desarrollo de resistencia bacteriana derivada del uso irresponsable de antibióticos y terapias afines.

Cierto es que, uno de los hitos terapéuticos más importantes para el tratamiento de enfermedades, vino de la mano del descubrimiento fortuito de la penicilina por Fleming en el siglo pasado, hallazgo que abrió la era de los antibióticos con innegable beneficio para la salud individual y poblacional. Pero, no es menos cierto que en la práctica clínica, con el noble fin de frenar y curar las infecciones, se ha venido haciendo un uso extensivo e incontrolado de estos fármacos que, dicho en términos inmunológicos, induce una especial tolerancia bacteriana frente a los mismos, conocida como resistencia antimicrobiana. Un verdadero problema que, ya la OMS considera como una de las diez principales

amenazas para la salud que de no frenarse, puede tener consecuencias irreparables que, a mitad del presente siglo, podrían llegar a causar un número de muertes que superaría en mucho a las ocasionadas por cáncer.

A día de hoy, en un mundo donde impera la globalización y, más después de la reciente pandemia, no cabe duda de la preocupación existente para poner coto a la creciente aparición de infecciones, ya sean clásicas o emergentes. Un objetivo que se puede lograr si se pone el acento en el mejor uso de antimicrobianos para seguir salvando vidas, lo que requiere un diagnóstico precoz del agente infeccioso, un tratamiento rápido, la vigilancia de la resistencia, la investigación de nuevos fármacos y una adecuada prevención.

Actuaciones que como explicitará la Dra. Yagüe en su discurso, se están abordando gracias a la iniciativa de grandes profesionales que, como ella, cuentan con suficiente conocimiento de los medios necesarios para atajar con éxito la resistencia a antimicrobianos. En realidad uno de los grandes desafíos para la salud global (*Global Health*) del siglo XXI que debe afrontarse desde una visión multidisciplinar que, contemple no solo el ámbito humano, sino también el animal y medio ambiental (*One Health*).

A tal fin, comenzara ofreciendo una síntesis de las principales causas de resistencia y del concepto de **resistoma**, para después informar sobre las principales estrategias para su prevención. En este sentido, para alcanzar “compromisos políticos audaces” dirigidos a frenar su propagación y usar antibióticos que inhiban los patógenos sin afectar al microbioma, para 2024, se ha previsto una reunión de la Asamblea General de las Naciones Unidas.

Finalmente se adentrará en la exposición de ventajas y limitaciones de otras alternativas terapéuticas como, como el uso de Bacteriófagos, Péptidos antimicrobianos, Bacteriocinas, Anticuerpos, Manipulación de la Microbiota intestinal con probióticos o trasplante fecal y, de Compuestos biotecnológicos, entre los que destaca los del CRISPR (*Clustered Regularly Interspersed Short Palindromic Repeats*), un sistema

inmunológico bacteriano que puede ser aplicable para atacar bacterias resistentes y, cuyo descubridor el Profesor Mojica, es Académico de Honor de esta Real Academia.

A todo ello, se intenta sumar el valor añadido de medidas de prevención como las higiénicas de refuerzo o las vacunas, dirigidas contra patógenos resistentes.

Perfil humano

Como acabamos de acreditar Genoveva, acumula un brillante historial profesional, labrado con tesón y esfuerzo, pues como ella confiesa, en los primeros años de carrera, como muchos otros compañeros, debió superar no pocos obstáculos para conseguir abrirse camino en la profesión. Superación que, da cuenta de su natural inteligencia y de su sabiduría.

Dotes que se ven magnificadas cuando volvemos la vista hacia los valores que reúne como persona y mujer con demostrada capacidad para conciliar y construir una familia ejemplar junto a su marido Enrique y sus dos hijos, Enrique y Clara. Bien es verdad que, para ello, ha contado con la generosa anuencia de su marido, un catalán con raíces gallegas y andaluzas, al que tuvo la fortuna de conocer en un viaje a la Toscana (Que romántico!!!) y, con el que se casó en 2001, justo a su vuelta de Londres y, al que agradece el apoyo que siempre le ha brindado.

Un matrimonio ejemplar que, en sus primeros años debió lidiar dificultades sobrevenidas por razones laborales que les obligaron a vivir en la distancia, el en Barcelona y ella en Murcia, penosa situación que procuraban solventar viéndose todos los fines de semana. Al final, cuando ya tenían sus dos hijos, él tuvo la generosidad de renunciar a su trabajo en Barcelona para venir a compartir diariamente la vida con su familia en Murcia. Un muy noble gesto, pues en Murcia, tuvo que hacer frente a unos años duros en los que, sin perder la calma asumió con normalidad trabajos en el hogar y casi la crianza de los niños. Luego, conseguido un trabajo estable, siguió ofreciéndole su apoyo con una especial tolerancia para que ella, pudiera atender labores “fuera de las horas de trabajo” a

veces demasiadas en la profesión médica, sin mostrar jamás una mala cara, ni un reproche. Muy al contrario, aceptaba con actitud muy positiva, parte del trabajo y la obligada renuncia a alguna salida los fines de semana. Actitud que Genoveva le agradece inmensamente, porque de otro modo habría sido muy difícil proseguir una carrera en la que la duplicidad Universidad-Hospital obligaba a trabajar en casa tardes y fines de semana.

Una contribución que yo, por mi condición de mujer, valoro también muy especialmente y por eso quiero aprovechar la oportunidad que me ofrece esta tribuna para felicitar a Enrique y solicitar un aplauso porque esa demostrada bonhomía, nos habla de su integridad personal y moral y, porque gracias a ese mutuo entendimiento, sus hijos han crecido en un ambiente sano. Enrique, el mayor, estudia Medicina en Murcia y Clara ADE bilingüe en la Universidad Carlos III de Madrid y, ambos son responsables y capaces de compaginar estudio con amigos, deportes y diversión.

En fin, un laborioso y arduo recorrido para una mujer del siglo XXI, pero como ya advertía Marie Curie, **“el camino del progreso no es ni rápido ni fácil”** a lo que, yo me permito añadir y, **“mucho menos para una mujer que hace ciencia”**, pero como ven el camino elegido por Dra. Yagüe ha dado excelentes frutos.

Voy finalizando, pero no sin antes subrayar que todo ha sido posible porque Genoveva es mujer de noble proceder, en la que la templanza y modestia impregnan un comportamiento que dignifica a su persona.

Al respecto conviene precisar el sentido de algunos valores de la modestia, virtud que, según cuenta Patricio de Azcarate, fue ya implícitamente tratada por Aristóteles en la Gran Moral, Libro Primero, capítulo XXVIII, al indicar que *“el hombre modesto sabrá hacer y decir las cosas donde, como y cuando conviene hacerlas y decir las”*. Después, como refiere Eduardo Ronald Oliveros, fue más profundamente analizada, junto a otras virtudes, en el Pensamiento Moral de Santo Tomás de la *Summa Theologiae*, donde toma como base no solo la concepción agustiniana sino no también la aristotélica y, establece literalmente que: *“La*

virtud es un hábito electivo que consiste en un término medio relativo a nosotros y que, está regulado por la recta razón en la forma que lo regularía el hombre verdaderamente prudente” y también que: “todo ser humano necesita, por naturaleza, vivir en sociedad y relacionarse con su entorno, pero la vida en sociedad reclama no solo el ejercicio de virtudes fundamentales como la justicia, la generosidad, la templanza, etc, que siendo necesarias no bastan. Se necesita que otras virtudes menores sean apoyo y protección de las fundamentales y manifiesten la perfección acabada de una vida virtuosa, pues para que haya virtud hay que atender a dos cosas: a lo que se hace y al modo de hacerlo”.

De acuerdo a estos criterios, la modestia, una de las virtudes menores, subsidiaria de la templanza, remueve obstáculos para el reconocimiento de la claridad y armonía del *pulcrum* y muestra la belleza del fondo de la persona, motivos por los que no se debe descuidar, si se quiere alcanzar la plenitud en la íntima relación entre espíritu y corporalidad.

Sin embargo, en la sociedad actual donde prima la búsqueda del éxito y del resultado inmediato con el mínimo esfuerzo, la modestia ha perdido popularidad, pues el éxito no requiere virtudes, sino habilidades, pero su pérdida, tiene como consecuencia la ruptura entre cuerpo y espíritu, naturaleza y persona. Razones suficientes para cuidarla, pero también porque, además, se asocia a la Parquedad y Moderación o Simplicidad en las acciones e incluye otras virtudes subsidiarias como la **estudiosidad y la eutrapelia**, relativa al donaire o modo agradable, en el trato común con otras personas, que caracteriza a Genoveva.

Por último, quiero señalar que, según Santo Tomás, las virtudes toman como objeto propio la materia (*circa quam*) que, para “*la modestia existe en sentido propio en la voluntad, mientras la estudiosidad tiene como objeto propio el conocimiento*”.

En cualquier caso, virtudes estas últimas que, desde mi punto de vista, también concurren en la figura de Genoveva y otorgan simpatía y prudencia a las acciones de esta excelente profesional, pero y sobre todo “**mujer de virtud y merito**”, digna representante del lema *Virtuti et*

Merito adoptado por la Real Orden de Carlos Tercero que, la princesa Leonor nos ha recordado en su reciente discurso.

Ante tan alto grado de dignidad humana y profesional, con la venia del Señor presidente, al que felicito como maestro de tan meritoria discípula, me siento muy complacida al poder trasladarle nuestra cálida bienvenida como nueva Académica Correspondiente, porque presumo que viene a enriquecer los grandes valores que ya atesora esta bicentaria y Real Institución.

He dicho

Discurso de ingreso

**‘La resistencia bacteriana.
¿Una batalla perdida?’**

por la

Dra. Dña. Genoveva Yagüe Guirao

Profesora Titular. Facultad de Medicina.
Vinculada al Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

*Exc. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía
de Murcia,
Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos,
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades
Señores y señoras, amigos*

Presentación y agradecimientos

Es para mí un gran honor, no sé si merecido, ser recibida como Académica Correspondiente en esta Ilustre Academia de Medicina y Cirugía de Murcia y, por ello, quisiera expresar mi agradecimiento a la Excelentísima e Ilustrísima Profesora Trinidad Herrero Ezquerro, ya que bajo su mandato se realizó la propuesta de esta candidatura. Al presidente actual, el Excelentísimo e Ilustrísimo Profesor Manuel Segovia Hernández y, muy especialmente a la Excelentísima e Ilustrísima Dña. Rocío Álvarez López, brillante y reconocida profesional a nivel nacional, pionera en el mundo de la Inmunología y ejemplo para muchas mujeres en el ámbito científico y sanitario, por haber considerado mi trayectoria profesional merecedora de esta distinción y por el cariño que me transmite. Nuestro vínculo se inició en la época de mis estudios en el Instituto Infante D. Juan Manuel de Murcia, ya hace demasiados años, y posteriormente se recuperó a mi llegada al hospital Virgen de la Arrixaca, donde ella ejercía como jefa del Servicio de Inmunología, siendo la primera mujer en acceder a este cargo en un hospital de Murcia. Gracias Rocío, por todo. No se puede tener una mejor anfitriona.

Y, en este momento tan especial e importante de mi vida profesional, me gustaría remontarme muchos años atrás y comenzar recordando la labor tan importante y, casi siempre olvidada e infravalorada, que tienen la enseñanza primaria y secundaria. Ellos ponen los cimientos, son la base de nuestra educación, forman nuestro carácter y, en ocasiones, orientan nuestra vida en una determinada dirección. Gracias Doña Josefina y gracias Jesús, el mejor profesor posible que se puede tener.

También un recuerdo emocionado al Profesor Francisco Martín Luengo, mi primer “maestro” y jefe, responsable, en parte culpable, de transmitirme, en el difícil momento de elección de especialidad, la pasión por la Microbiología. Bajo su jefatura obtuve la especialidad de Microbiología Clínica en el Hospital General de Murcia y comencé mi carrera profesional en la asistencia y en la docencia, dando también mis primeros pasos en el mundo de la investigación con el inicio de mi tesis doctoral, de la que fue su director inicial. Desgraciadamente no pude concluir la tesis con él pero, a pesar de los años transcurridos, sigue siendo un referente y me gustaría ser capaz de transmitir el entusiasmo que tenía por la especialidad y, por la vida en general, a los nuevos microbiólogos murcianos que, por su juventud, no llegaron a conocerlo.

Quisiera asimismo agradecer al Dr. Segovia, mi jefe desde hace años, su apoyo incondicional, tanto profesional como personal. El haber estado ahí en momentos difíciles, ayudándome a afrontar con su experiencia situaciones que, en ocasiones, me superaban. Gracias. Al Prof. Pedro Valero Guillén y a la Profa. Mamen Martínez Graciá, por haberme acompañado y ayudado a seguir en el mundo de la investigación.

Recordar también a todos los miembros de los distintos Servicios de Microbiología de los hospitales de Murcia en los que he desarrollado mi etapa asistencial. Ha sido y es un honor trabajar con cada uno de ellos. Y a los del Departamento de Genética y Microbiología de la Universidad de Murcia que, aunque físicamente lejos de nosotros, siempre están ahí.

Y, aunque es difícil destacar a ningún compañero microbiólogo porque son muchos en este ya largo camino profesional, y todos importantes, quiero resaltar a los de “la Arrixaca”, con los que comparto desde

el 2005 el enfrentarnos día a día a una realidad llena de sobresaltos, a veces no solo microbiológicos. Gracias Tomás, Pedro, Antonio, M. Carmen, Asun, Laura, Marina, Mar, Teresa, Santiago, M. Julia, por hacer un poco más fáciles las cosas. Gracias también Lina por todo. Gracias a nuestro supervisor, Mariano y, sobre todo, a nuestros técnicos, a los actuales y a los que ya se jubilaron, excelentes profesionales de los que aprendemos cada día y, sin los cuales, sería imposible nuestro trabajo. Gracias Marina, Salud, Cándida, Pepa, Charo, Toñi, Loli, Sandra, Pascui, Isa... y todos los demás.

La docencia es una parte importante de mi vida profesional, tanto en el pregrado, una docencia de lujo en los grados en la que la impartimos, Medicina, Farmacia, con estudiantes motivados y con ansia de aprender como en el postgrado, doctorandos y residentes. Los residentes, actuales y pasados, algunos ya entre nosotros como facultativos e incluso jefes de servicio, que nos obligan a seguir formándonos y a mantenernos alerta. Carme, M. José, Clara, Luis, Andrea, y todos los que en estos años habéis “rotado” por antibióticos. Gracias.

La lucha frente a las resistencias a los antibióticos ha sido, y es, uno de los principales retos de mi carrera profesional, trabajando codo con codo junto a un gran grupo de profesionales: el grupo GRAM con el que comparto inquietudes, dudas y conocimientos sobre el difícil mundo de los antibióticos, Marga, Carmen,... El equipo PROA del hospital, Elisa, Ana Pareja, Enriqueta, Ana Menasalvas, Alicia, Encarni... que, con mucha ilusión, sacamos fuerzas y tiempo de donde “no” podemos, para que los antibióticos se utilicen bien. Lo conseguiremos.

Y, para terminar, una mención muy especial a mi numerosa familia, soporte fundamental durante toda mi vida. A mis padres, ejemplo de generosidad y de entrega, les agradezco los valores que me han inculcado y que me han servido a desenvolverme en la vida. A mis hermanos, por estar siempre, en las buenas y en las malas. A los Enriques y a Clara por su cariño, su alegría, su apoyo incondicional y comprensión por mi trabajo, que les ha robado algún tiempo de vida.

Y, más allá de reconocimientos personales, desde este foro que me

brinda la Real Academia, me gustaría destacar la importancia de la Microbiología como especialidad y la solidez de la misma en nuestra Región. Hoy día, es universalmente reconocida la renovada y creciente importancia de la patología infecciosa, con la aparición de nuevos agentes patógenos, de cepas resistentes a los antibióticos, de nuevos papeles patógenos para “viejos” microorganismos conocidos, de la globalización de los patógenos, etc, y, desde la Microbiología Clínica murciana, somos capaces de afrontar este reto continuo que las infecciones nos plantean. Un claro ejemplo es la reciente pandemia del COVID, que ha confirmado que en nuestra Región estábamos preparados, tanto desde el punto de vista científico como tecnológico, para dar respuesta a una de las principales crisis de salud pública que ha vivido la humanidad. Hemos demostrado, desde el momento cero de la pandemia, capacidad organizativa y formación suficiente para responder de una forma rápida y eficaz al diagnóstico de una infección producida por un microorganismo nuevo, del que inicialmente no había métodos diagnósticos diseñados ni comercializados y, sobre todo, hemos demostrado ser capaces de trabajar jornadas interminables, sometidos a una elevada presión tanto médica como social, ya que de nuestros resultados dependían decisiones tan importantes como confinar a un país. En todos los Servicios de Microbiología de Murcia hemos asumido una carga asistencial sin precedentes con responsabilidad y eficacia. Por ello, me siento orgullosa y quiero expresar mi agradecimiento a todos estos Servicios que, con sus facultativos y, especialmente con sus increíbles técnicos de laboratorio, han sido capaces de afrontar esta difícil situación y que, ya pasados estos duros momentos, se enfrentan en el día a día con la labor inmensa de contribuir a la prevención, diagnóstico, tratamiento de los procesos infecciosos.

Por último, solo me queda agradecer de nuevo este nombramiento, que asumo con la alegría y la responsabilidad de trabajar, ya desde dentro, en una institución históricamente implicada en las enfermedades infecciosas. La Real Academia de Medicina de Murcia fue fundada en 1811 en unas circunstancias especialmente difíciles para nuestra re-

gión, una Región asolada por el hambre, una gran sequía y la epidemia de fiebre amarilla. En ese momento, en el siglo XIX, la Academia era la responsable de la Sanidad Pública Murciana con un papel fundamental tanto en el control de las epidemias de fiebre amarilla, de cólera, tifus exantemático, como en problemas relacionados con la vacunación anti-variólica, paludismo, etc, hasta el punto que se reunía cada 15 días y levantaba acta del estado sanitario local. Actualmente, la Academia ha perdido esta labor ejecutiva pero, asumiendo sus funciones de promover el estudio, la investigación y difusión de conocimientos médicos y de organizar actividades de formación, nos permite, entre otras cosas, estar al día de los avances científicos y novedades más importantes en el mundo de las infecciones destacando, de forma especial, su labor formativa en la pandemia del COVID. La Real Academia de Murcia fue una de las primeras en organizar conferencias en nuestra ciudad sobre este nuevo virus y mantuvo esa actividad durante toda la pandemia abordando el tema desde un punto de vista multidisciplinar. En esta ocasión participé en el ciclo de conferencias “*Mujeres y Covid*”, al igual que anteriormente fui invitada a participar en charlas sobre la pandemia de la gripe, la epidemia de *Legionella*, etc, algo que me comprometo a seguir realizando. Para finalizar, recordar a los miembros numerarios y correspondientes que han aportado y aportan a la Real Academia su conocimiento sobre microorganismos, infecciones, vacunación, epidemias, pandemias, etc... tales como el Prof. Martín-Luengo, Enrique Viviente, Joaquín Quiles Mora, Manuel Segovia, presidente actual, Santiago Moreno, Enrique Bernal, y otros muchos que desde diferentes perspectivas nos ayudan a comprender situaciones epidemiológicas con las que algunos “nuevos microorganismos” nos sorprenden... Espero estar a su altura y participar en esta labor tan importante que realiza esta institución.

Y en este discurso de ingreso quiero abordar el tema de las resistencias a los antibióticos, tema al que dedico mi trabajo diario y mis líneas de investigación

La resistencia bacteriana.

¿Una batalla perdida?

1. Introducción

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es uno de los desafíos de salud global del siglo XXI y uno de los mayores peligros a los que ésta se enfrenta.

La crisis de los antibióticos, de la que se viene hablando ya desde hace algunos años, se ha instalado entre nosotros de una forma lenta y progresiva, casi inadvertida para la sociedad, hasta llegar a convertirse en una grave amenaza para la salud pública mundial¹. Es un problema que hemos visto evolucionar y, que en las últimas décadas, ha pasado de ser un problema clínico, que nos impedía el tratamiento de un paciente con un cuadro infeccioso, a ser considerado un problema global (“*Global Health*”), que tiene que ser abordado desde una perspectiva multidisciplinar, desde el concepto de “*One Health*”, que incluye el ámbito humano, animal y ambiental^{2,3}.

2. La resistencia a antibióticos: ¿Qué supone?

○ Resistencias a antibióticos. El final del milagro

Los antimicrobianos han sido un descubrimiento clave para la medicina. Pocos acontecimientos han tenido un impacto tan importante en la historia de la Medicina y, por qué no decirlo, de la humanidad como el descubrimiento y uso extendido de los anti-

bióticos. No solo contribuyeron a reducir drásticamente la mortalidad asociada a las enfermedades infecciosas, principal causa de mortalidad humana antes de los años 40, sino que la aparición de estos fármacos “milagrosos” permitió conseguir una Medicina tal y como la conocemos en la actualidad, colaborando de forma muy significativa en el progreso en los trasplantes de órganos sólidos y progenitores hematopoyéticos, en la supervivencia de los grandes prematuros e inmunodeprimidos y, en general, de pacientes ingresados en las unidades de críticos etc, sin los cuales sería difícil imaginar hoy en día la Medicina⁴.

Aunque los científicos alemanes Paul Ehrlich y Gerhard Domagk, en los primeros años del siglo XX introducen los primeros agentes quimioterápicos, utilizados en el tratamiento de infecciones como la sífilis, el comienzo de la era antibiótica se sitúa en el año 1928 con el descubrimiento casual de la penicilina por parte del investigador escocés Alexander Fleming, que “se encontró” por azar con un hongo, el *Penicillium notatum*, capaz de evitar el crecimiento de la bacteria *Staphylococcus aureus*. Observando este fenómeno, Fleming acabó determinando que la penicilina era la sustancia responsable de este efecto bactericida, lo cual marcó el punto de inicio de la era de la antibioticoterapia⁵.

Los problemas asociados a la purificación del principio activo hicieron que las primeras dosis de penicilina como tratamiento antibiótico no se pudieran administrar hasta la Segunda Guerra Mundial, salvando en esta situación la vida de miles de soldados con heridas infectadas.

Durante las décadas siguientes, se descubrieron muchos antibióticos producidos por distintos microorganismos y, paralelamente, la industria farmacéutica consiguió modificar algunas de estas moléculas para obtener derivados semisintéticos o compuestos sintéticos con alta actividad antimicrobiana.

Fue la época dorada de estos fármacos, en la que se desarrollaron la mayoría de las grandes familias de antibióticos que aún utilizamos en

la actualidad (beta-lactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas, macrólidos, etc.). Esto, junto al avance en las técnicas de higiene y control de la infección y el desarrollo de las vacunas, consiguió reducir drásticamente la mortalidad asociada a las enfermedades infecciosas^{6,7}. Incluso se llegó a hablar de la desaparición de las enfermedades infecciosas, con una frase, *“It is time to close the book on infectious diseases and declare the war against pestilence won”*, atribuida durante años al cirujano William H. Stewart en 1969 y hoy cuestionada⁸.

La euforia duró poco y pronto apareció la amenaza de las resistencias, ya advertida por Fleming en el discurso de recogida del premio Nobel de Medicina en 1945, que alertó que el uso imprudente de la penicilina comportaría la aparición de bacterias resistentes a este fármaco y no se equivocó.

Aunque los nuevos antibióticos que se introdujeron paulatinamente en la práctica clínica fueron eficaces durante un tiempo, las bacterias, en su afán por defenderse de la agresión de estas moléculas que ponían en peligro su supervivencia y, mediante una serie de estrategias que constituyen un extraordinario modelo de evolución biológica, fueron desarrollando mecanismos que llevaban a la resistencia a cada nuevo fármaco^{9,10}.

Al mismo tiempo, la industria farmacéutica enlenteció el rápido ritmo en el descubrimiento y desarrollo de nuevas moléculas con capacidad antimicrobiana que, curiosamente se había fomentado principalmente por esa necesidad de “luchar contra nuevas resistencias” mediante una “estrategia de reemplazo”. Las nuevas moléculas iban reemplazando a aquellas que se volvían inactivas por la resistencia. Pronto, ante la ineficacia de estos fármacos, que habían supuesto grandes inversiones, sus objetivos comienzan a dirigirse a otros fármacos mucho más caros como los antineoplásicos o de administración crónica como los antihipertensivos, anticolésterolémicos, etc... considerando a los antibióticos como un mercado “arriesgado y no rentable”⁶.

Después de la década de 1980, la tasa de descubrimiento de nuevas clases de antibióticos disminuye drásticamente hasta hace unos años en los que, afortunadamente, se ha despertado de nuevo el interés y estamos asistiendo a la lenta introducción de nuevos fármacos en la práctica clínica¹¹.

Todos estos hechos han conducido a que en la actualidad y, después de décadas de uso de antibióticos, nos encontremos con una situación grave, siendo la resistencia a los antibióticos (RAM) considerada por la OMS como una de las diez principales amenazas que comprometen el mundo de la salud¹² y llegándose a plantear el retroceso a la época preantibiótica, en la que estaría en peligro no solo el tratamiento de las enfermedades infecciosas sino muchos procesos de la medicina moderna que requieren el uso de dichos fármacos, desde una extracción dentaria hasta un trasplante.

La situación es complicada. Han aparecido resistencias en muchas bacterias de interés clínico que dan lugar a problemas, no solo de tratamiento de los procesos infecciosos sino también de Salud Pública debido a su capacidad de diseminación, tanto a nivel comunitario como hospitalario. En este sentido, la OMS en 2017 estableció una lista de patógenos prioritarios que considera clave en los proyectos de investigación, desarrollo e innovación (I+D) de nuevos antibióticos¹³. En la lista de patógenos de prioridad crítica se incluyen *Acinetobacter* multirresistente, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes y *Enterobacterales* productores de carbapanemasas y betalactamasas de espectro extendido, todas ellas bacterias multirresistentes especialmente peligrosas en hospitales e instituciones sanitarias de cuidados crónicos por su capacidad de diseminación, y entre pacientes inmunodeprimidos, con dispositivos invasivos.

En los niveles de prioridad elevada y media, se incluyeron bacterias cuya resistencia supone un problema de tratamiento (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR), y/o vancomicina; *Enterococcus* resistentes a vancomicina) y otros que están relacionados, en muchos casos, con enfermedades adquiridas en la

comunidad, *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina, *Salmonella* resistente a fluorquinolonas, etc¹³.

El escenario microbiológico y epidemiológico de la RAM ha ido cambiando en estos últimos años. Inicialmente, surge en países de altos ingresos como un problema nosocomial que afectaba a pacientes frágiles, con enfermedades subyacentes en los que aparecen infecciones difíciles de tratar, en un principio, fundamentalmente por microorganismos grampositivos, (SAMR) y con el cambio de siglo, por gramnegativos, principalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) y *P. aeruginosa*. En años más recientes, se añaden a la lista otros "patógenos resistentes oportunistas", como *Acinetobacter baumannii*, cuya capacidad de generar brotes nosocomiales en unidades de críticos supone una auténtica pesadilla en muchos hospitales. En la década de 1990 y posteriormente, el problema de los patógenos resistentes salta a la comunidad, primero con la aparición de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y más tarde, en el comienzo del siglo XXI, con el aislamiento de SAMR comunitario. Y es en las últimas décadas cuando se constata que los problemas relacionados con la resistencia a los antimicrobianos, que influyen profundamente en la morbilidad y la mortalidad, tienen relación con el desarrollo económico y se localizan fundamentalmente en países superpoblados, de ingresos bajos y medianos, sin acceso fácil a los antibióticos pero con problemas de saneamiento¹⁴. Esta evidencia hace dirigir el interés de la investigación en resistencia a los antimicrobianos también hacia los reservorios no humanos como los animales (alimentos), y al medio ambiente en su conjunto, surgiendo el concepto *One Health* (la salud de los humanos depende de la salud de los animales y la salud del medio ambiente) y el de *Global Health* (influencia en la resistencia de procesos globales, desde la economía hasta los movimientos migratorios, el comercio mundial o el cambio climático), por lo que estos conceptos deben considerarse en las intervenciones correctivas³.

○ **La resistencia a antibióticos en cifras**

Las cifras de lo que puede suponer, y ya supone, la RAM impresionan. Según estimaciones recientes, en 2019, 1,27 millones de muertes se atribuyeron directamente a infecciones producidas por bacterias resistentes a los antibióticos en todo el mundo, y 4,95 millones de las muertes se asociaron con ellas, con diferencias claras entre los países de baja y de alta renta. Este estudio sitúa a dos bacterias entre las más relevantes en relación con las muertes atribuidas a la RAM, *E. coli* (resistente a cefalosporinas de tercera generación) y SARM¹⁴.

Otros estudios indican que para 2050 podría causar hasta 10 millones de muertes al año en todo el mundo, desbancando al cáncer como primera causa si no se toman las medidas oportunas (dos millones de personas más que por cáncer)¹⁵.

Pero además del impacto clínico de la RAM, el impacto económico es también brutal. Según una publicación del Banco Mundial, entre 2017-2050, las infecciones por microorganismos resistentes podrían causar daños económicos similares a los de la crisis financiera de 2008, con una pérdida en los países de ingresos bajos de más del 5 % del producto interior bruto (PIB) y conducir a 28 millones de personas, la mayoría de países en desarrollo, a la pobreza para 2050¹⁶.

Por todo esto, la RAM ha dejado de ser un problema que se restringe al ámbito científico y sanitario sino que, dado su alto coste económico puede poner en peligro mucho de los objetivos del desarrollo sostenible (ODS) y ya no solo las organizaciones sanitarias nacionales e internacionales como la OMS, vienen alertando desde hace años del peligro que supone la RAM, sino que entidades y organizaciones políticas y económicas (Banco Mundial, Naciones Unidas, G7, Foro de Davos...) se han hecho eco del problema y urgen en la necesidad de buscar soluciones de manera global e integrada. Así, en 2024 tendrá lugar una reunión de alto nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre la RAM que tiene

como objetivos alcanzar “compromisos políticos audaces” para frenar esta situación¹⁶.

Pero, volviendo al mundo de las bacterias, nos preguntamos porqué una bacteria se hace resistente a un antibiótico.

○ **¿Cómo se hace una bacteria resistente a un antibiótico?**

El resistoma

La resistencia a los antibióticos es el resultado de la destrucción o modificación de los mismos por parte de las bacterias lo que los hace ineficaces para el tratamiento de las infecciones producidas por éstas.

Los mecanismos que desarrollan las bacterias para impedir la acción de los antibióticos son de varios tipos: evitar que el antibiótico penetre en la bacteria modificando su membrana o su pared y haciéndola impermeable al fármaco; expulsar el fármaco hacia el exterior, mediante bombas de expulsión; producir enzimas que lo modifican o hidrolizan impidiéndole actuar, como las betalactamasas que rompen a los antibióticos de mayor relevancia clínica, los betalactámicos; modificar la diana del antibiótico, de tal manera que esta no pueda unirse al fármaco o protegerla para evitar que interactúe con el antibiótico¹⁷.

La resistencia a los antimicrobianos puede ser intrínseca, derivada de las propias características fisiológicas o estructurales de la bacteria que la hacen insensible a la acción de los antibióticos o adquirida mediante genes de resistencia (GRA), porciones de ADN que codifican resistencia a uno o más compuestos antimicrobianos. Los GRA pueden ser constitutivos de la bacteria y surgir a través de mutaciones espontáneas que ocurren en procesos evolutivos normales, o bien, adquirirse de microorganismos adyacentes, vehiculados en elementos genéticos móviles, fundamentalmente plásmidos, mediante eventos de transferencia horizontal de genes (conjugación, transducción y transformación)¹⁸. Este último meca-

nismo tiene un gran interés epidemiológico y es el responsable de muchos de los eventos de diseminación de la RAM. Los plásmidos pueden contener uno o varios genes de resistencia a antibióticos y se pueden seleccionar mediante el uso de cualquiera de ellos¹⁹.

El grupo de todos estos genes de resistencia, tanto los intrínsecos y como los adquiridos, transportados colectivamente por microorganismos que habitan un determinado nicho ecológico (humano, animal o ambiental) se conoce como **resistoma** de ese entorno. La introducción de las herramientas “ómicas”, fundamentalmente la genómica y metagenómica bacteriana ha ampliado nuestro conocimiento sobre estos genes asociados con la resistencia a los antibióticos¹⁸.

La función ecológica de estos resistomas es, en principio, proteger a un microorganismo del efecto inhibitorio de un antimicrobiano (bacteriocinas) producidas por otro microorganismo que cohabita en el mismo nicho, aunque también se ha comprobado que, parte de estos genes presentan funciones originales que van más allá de la resistencia a los antibióticos e incluyen genes implicados en el metabolismo central, la biosíntesis de macromoléculas, absorción de nutrientes, sistemas de secreción de proteínas, etc... y su función original no era conferir resistencia a los antibióticos¹⁹.

Un ejemplo clásico es la enzima inactivadora de aminoglucósidos de *Providencia stuartii*, cuyo papel funcional es el reciclaje del peptidoglicano. La similitud de su sustrato con la gentamicina hace que pueda unirse a ella e inactivarla o, las bombas de eflujo multidrogas que son ubicuas y tienen una amplia gama de sustratos y, en la mayoría de los casos, su función original no era conferir resistencia a los antibióticos²⁰.

Igualmente, muchos de los genes de resistencia que existen en estos resistomas pertenecen al genoma central de algunas especies y son los responsables de fenotipos de resistencia intrínseca, como *acrAB42* y *ampC* en *E. coli* 43, *mexAB51* en *P. aeruginosa*, *aac(6)-II* en *Enterococcus faecium* y *blaOXY* en *Klebsiella oxytoca*¹⁹.

El riesgo más importante de estos genes que conforman el resistoma, es que estén localizados en elementos genéticos móviles y sean capaces de transmitirse a otras bacterias patógenas para el ser humano convirtiéndolas en resistentes. Estas bacterias, ahora resistentes, bajo presión antibiótica y, es aquí donde interviene el ser humano con el uso inadecuado de antibióticos, pueden seleccionarse y transmitirse a otros huéspedes. Éste es el caso de las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) CTX-M, ahora presentes en un porcentaje elevado de los *enterobacterales*. Estas enzimas proceden del cromosoma del género *Kluyvera*, un microorganismo ambiental. Probablemente, este gen fue capturado por unidades de movilización genética como las secuencias de inserción ISEcp1 o ISCR1 antes de ingresar en bacterias asociadas a humanos o la carbapenemasa OXA48, una pesadilla para el tratamiento de infecciones en unidades de cuidados intensivos, que se originó en *Shewanella*²¹.

Dentro de estos resistomas, el microbioma humano ha sido considerado uno de los más importantes y tiene un papel clave en la resistencia a los antibióticos. La reducción de su diversidad bacteriana, fundamentalmente por la ingesta de antibióticos, favorece la selección de bacterias resistentes²² y su posterior transmisión. A modo de ejemplo, el principal riesgo de infección por *Clostridioides difficile* una bacteria de las consideradas como “difícil de tratar” es un microbioma intestinal deficiente, por lo general como consecuencia de la antibioticoterapia. En estos casos, una posibilidad terapéutica es el trasplante fecal que permite restaurar un microbioma saludable²³.

Esto significa que la preservación del microbioma en situaciones de tratamiento antibiótico es fundamental y esta conservación requeriría que las bacterias comensales presentaran un cierto grado de resistencia a los antibióticos utilizados para la terapia. Por eso, aunque la presencia generalizada de genes de resistencia en genomas de bacterias comensales formando parte de su resistoma, se

ha considerado como un riesgo para la adquisición de resistencias al coexistir patógenos²⁴, este riesgo potencial es claro cuando los comensales portan genes de resistencia presentes en elementos genéticos móviles que pueden ser transferidos a otras bacterias. Sin embargo, es más discutible cuando son genes cromosómicamente codificados, no móviles, incapaces de transmitirse. En este caso, estos genes deberían ser considerados *genes de resiliencia*, no de resistencia, ya que contribuyen a la preservación del microbioma. En esta situación, podemos pensar que un buen antibiótico será el que inhibe patógenos sin afectar a los comensales porque son intrínsecamente resistentes a su acción¹⁹.

3. La resistencia a antibióticos: un problema multidisciplinar y global

○ Concepto “One Health”

El problema de la resistencia a los antibióticos se sustenta en dos hechos fundamentales: la selección de bacterias resistentes (BMR) y su posterior transmisión, por lo que, como se ha comentado anteriormente, el uso inadecuado de antibióticos junto a políticas inefectivas del control de la infección se han considerado las causas principales de la aparición y diseminación local y global de las BMR. Inicialmente este problema se circunscribió exclusivamente en el ámbito clínico humano o animal, sin tener en cuenta el medio ambiente y la restricción de antibióticos fue considerada durante décadas como la medida más importante y casi única para reducir el problema de la RAM^{3,25}.

Además de las políticas de formación y campañas para el uso adecuado de antibióticos en humanos, conocidas y vividas por casi todos nosotros, un claro ejemplo han sido las políticas de restricción del uso de antimicrobianos en animales utilizados tradicionalmente como promotores del crecimiento en animales de granja destinados al consumo humano (ganaderías porcina o aviar)²⁶. Es-

tos antibióticos se administraban durante toda la vida del animal a dosis bajas y, aunque la mayoría son moléculas diferentes a las empleadas en medicina humana, presentan los mismos mecanismos de acción y resistencia, por lo que se han relacionado con la resistencia a ciertos antibióticos en bacterias patógenas para el ser humano. A pesar que este uso está prohibido en la UE desde 2006, todavía hay muchos países que los emplean. Según el último informe de la Organización Mundial de la Salud Animal, una cuarta parte de los 160 países analizados consumían antibióticos como promotores del crecimiento animal, todos ellos fuera de la UE y, aunque se ha constatado una disminución en un 13 %, su impacto sobre la resistencia a antibióticos en humanos no ha sido tan relevante como se esperaba, al igual que ha ocurrido con la restricción del uso de antibióticos durante décadas en humanos^{27,28}.

Además, el problema no sólo es la selección de BMR en animales sino la transmisión desde estos hacia el ser humano. De hecho, los animales en los que la resistencia antibiótica es un motivo de preocupación son en su mayoría aquellos que sirven como nutrición humana (animales de granja) o como animales de compañía²⁵, aunque es importante destacar que no todos los patógenos animales infectan a los humanos y viceversa y que la transmisión de bacterias resistentes de origen animal suelen estar vinculadas a unos pocos clones denominados “clones de alto riesgo”²⁹, que sirven como lanzaderas de resistencia al colonizar/infectar a ambos tipos de huéspedes, como determinados clones de *E. coli* o bien a través de “patógenos clásicos” que causan infecciones zoonóticas transmitidas por los alimentos (por ejemplo, *Salmonella sp.* y *Campylobacter jejuni*)¹⁹. Los clones de alto riesgo son diferentes según el área geográfica y su identificación es de relevancia local para determinar en detalle la importancia de la transmisión animal-humano³⁰. Un ejemplo de estos clones es el clon pandémico de *E. coli* ExPEC tipo 131 (ST131), que pudo haber sido seleccionado en aves de corral y que finalmente entró en la cadena alimentaria humana, adquirien-

do diferentes plásmidos que le confirieron nuevas resistencias a lo largo del tiempo³¹. De manera similar, el *Staphylococcus aureus* CC97 pasó del ganado a los humanos hace 40 años y se convirtió en SAMR, como se lo conoce ahora³².

Aunque el problema de la RAM se han centrado fundamentalmente en los ambientes humanos y animales, la contaminación de los ecosistemas naturales por BMR tiene consecuencias impredecibles y, desde hace unos años, cada vez hay más evidencias y preocupación sobre la influencia del medio ambiente (MA) en el desarrollo, transmisión y propagación de las RAM, tal y como lo demuestra un reciente informe de Naciones Unidas, dentro del Programa de Medio Ambiente, titulado: *“Preparándose para los supermicrobios: fortalecimiento de las medidas ambientales relativas a la respuesta a la resistencia a los antimicrobianos”*^{33,34}. Este informe revisa la evidencia disponible sobre las dimensiones ambientales de la resistencia a los antimicrobianos y refuerza el concepto de que este problema ya no se puede abordar simplemente estudiando el problema en los centros de atención sanitaria, ya que la mayoría de los ecosistemas contribuyen a la RAM y enlaza con el concepto de *One Health*.

En los ecosistemas naturales, sin relación con la clínica, existen muchos microorganismos ambientales que son naturalmente resistentes a los antibióticos antibacterianos, ya sea porque por su propia estructura, carecen de dianas para los antibióticos, o porque en sus cromosomas se encuentran genes que codifican bombas de extrusión que eliminan eficazmente sustancias, entre las que se encuentran los antibióticos o, incluso betalactamasas que hidrolizan una importante familia de antibióticos. Algunas de estas bacterias ambientales naturalmente resistentes como *P. aeruginosa* o *Stenotrophomonas maltophilia* ya son importantes patógenos oportunistas humanos con baja sensibilidad a los antibióticos y producen infecciones de difícil tratamiento, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Además, como se ha comentado anteriormente,

las bacterias ambientales constituyen también un reservorio de genes de resistencia como la BLEE CTX-M, la carbapenemasa OXA-48 o *qnr*, que podrían ser potencialmente transmitidos a bacterias patógenas para el ser humano^{35,36}.

Pero, además de estos microorganismos ambientales resistentes, los ecosistemas naturales reciben, desde diferentes fuentes de emisión (industrias farmacéuticas, excretas humanas y animales, agricultura, ganadería, etc), antimicrobianos, bacterias resistentes, procedentes de la microbiota normal de los humanos y los animales, y genes de resistencia, convirtiendo al medio ambiente en un “punto de encuentro” donde patógenos humanos y microorganismos naturalmente resistentes pueden estar presentes simultáneamente y, eventualmente, intercambiar determinantes de resistencia a los antibióticos^{33,37}.

La contaminación industrial es también importante en la RAM. El medio ambiente está expuesto a metales pesados, biocidas, solventes orgánicos o desinfectantes que pueden co-seleccionar patógenos bacterianos resistentes a antibióticos ya que en muchas ocasiones los genes de resistencia a antibióticos, metales y biocidas se encuentran en los mismos elementos genéticos³⁸.

Hay que destacar que una de las principales fuentes tanto de bacterias resistentes y genes de resistencia al medio ambiente es la microbiota intestinal de animales y seres humanos, que llega a través de las heces. Los animales de producción pueden albergar BMR portadoras de genes de gran relevancia en salud pública en su microbiota, como es el caso de cepas *E. coli* productoras de beta-lactamasas espectro extendido (BLEEs) o resistentes a la colistina, o cepas SARM, entre otras. El uso de antibióticos en acuicultura genera también un aumento de bacterias resistentes que son vertidas al MA. Otra fuente importante de RAM son los efluentes de los hospitales, ya que los pacientes pueden ser portadores de BMR de especial interés sanitario³³.

Pero el medio ambiente no es solo un agente receptor y “gene-

rador” de bacterias y elementos de resistencia, sino que es un eficaz diseminador, mereciendo especial atención en esta función las aguas residuales y las estaciones de depuración de aguas residuales (EDAR). Los efluentes de las EDAR, vertidos por ejemplo a los ríos, presentan alta carga bacteriana y son considerados como una de las principales rutas de dispersión de la RAM³⁹.

Por tanto, en la actualidad se considera que la RA surge, inicialmente, a nivel local como resultado de la confluencia entre diferentes ecosistemas/microbiomas (humano, animal y ambiental), donde tanto las BMR como los GRA pueden cruzar las fronteras y transferirse desde sus huéspedes originales a bacterias patógenas para el ser humano.

Esta clara interconexión entre la salud de las personas, la de los animales y el medioambiente hace que los esfuerzos aislados de los diferentes sectores no sean suficientes para atajar el problema de la resistencia y que el abordaje de la RAM necesite un enfoque multidisciplinario, multisectorial y coordinado amparado bajo el concepto *One Health* (una Salud única) que reconoce este vínculo estrecho entre los humanos, los animales y el medio ambiente para lograr una mejor salud y bienestar de la comunidad²⁵.

En este contexto, el desarrollo económico de los países es fundamental a la hora de valorar la RAM. En los países de altos ingresos, con sistemas bien establecidos de tratamiento de aguas residuales, controles de alimentos, la transmisión de resistencia desde el medio ambiente a los humanos probablemente representa una pequeña parte del problema de la resistencia a los antibióticos y quizás el problema fundamental sea la transmisión entre humanos principalmente en instituciones relacionadas con la asistencia sanitaria como residencias de ancianos y hospitales, particularmente en unidades de cuidados intensivos⁴⁰.

Pero no es así en países de bajos ingresos, donde el saneamiento deficiente garantiza una alta densidad de poblaciones bacterianas, que eventualmente transportan genes de resistencia a antibióticos

circulando entre los entornos de los seres humanos, como el agua, el suelo y las aguas residuales⁴¹.

Por ello, se propone ampliar y modificar el término RAM y aplicarlo no solo a los microorganismos sino a los ambientes y hablar de “ambientes resistentes a antibióticos”, lo que permitiría clasificar hospitales, granjas y entornos según su nivel de riesgo de transmisión de RAM y, en consecuencia, diseñar intervenciones basadas en la reducción de estos riesgos como en el aislamiento de estas “entidades resistentes a los antibióticos” contaminadas y reducir el flujo de materiales que contienen RAM, es decir, huéspedes, alimentos o aguas residuales⁴².

Por tanto, la detección y cuantificación tanto de las BMR como de los genes de resistencia en diferentes ambientes debe ser considerada una prioridad. La utilización de nuevas herramientas como la metagenómica permite evaluar no solo la cantidad de estos determinantes de resistencia sino que proporciona información sobre la variación y difusión de estas BMR y GRA entre diferentes nichos de “One health” y, la capacidad para determinar la relación genética entre los mismos es de gran utilidad para comprender la posible transmisión entre los diferentes hábitats⁴¹.

○ **Concepto “*Global Health*”**

La RAM no es solo un problema local de intercambio de bacterias y genes en diferentes ecosistemas sino que es un problema que, actualmente, hay que abordar desde un enfoque global, *Global Health*.

Los factores socioeconómicos como el comercio mundial, los conflictos, los desplazamientos, los viajes, la migración humana y animal, y más recientemente algunos conflictos bélicos, son impulsores importantes de la difusión global de las BMR y permiten que si se produce la selección de una BMR en una parte del mundo esta se encuentre en pocas horas en zonas geográficas muy lejanas^{25,40}. En algunas partes del mundo (sur y este de Asia), la tasa de por-

tadores de enterobacterias productoras de BLEE en el intestino es superior al 50%, y los viajes a estos países se han asociado claramente con riesgo de colonización intestinal por estas BMR 41. Más recientemente y, quizás más preocupante, es la propagación de los mecanismos de resistencia a los carbapenémicos (antibióticos beta-lactámicos de último recurso) en todo el mundo, especialmente la transmisión de *Enterobacterales* productores de la metalo- β -lactamasa tipo Nueva Delhi (NDM) detectadas inicialmente en muestras ambientales y clínicas en la India. En un breve periodo de tiempo se detectaron cepas similares en hospitales localizados a miles de kilómetros de distancia en Europa o América⁴³.

Las aves migratorias y otros animales que recorren grandes distancias también pueden contribuir a la dispersión de BMR en sus viajes de miles de km, entre continentes. Además, los movimientos migratorios de personas, los desastres naturales, guerras etc. pueden ser elementos importantes en este enfoque global de la diseminación de la RAM²⁵. En Alemania, los estudios de vigilancia epidemiológica de 2022 han detectado un incremento de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas aisladas en evacuados y refugiados procedentes de Ucrania⁴⁴.

4. La resistencia a antibióticos: ¿Cómo afrontarla?

Nuevas estrategias clínicas

El tema del control de la RAM es complejo y está muy influenciado por el desarrollo económico y la tecnología, tal y como se ha comentado. Cualquier intervención frente a la RAM parte de utilizar estrategias múltiples y deben incluir no solo nuevos enfoques clínicos para combatir o tratar infecciones por microorganismos resistentes, sino medidas para reducir la presión de selección de las RAM y contener su transmisión. El enfoque “*One Health*” debe coordinar, comunicar y colaborar sectores amplios de la sociedad como sanitarios, veterinarios, agricultores, industriales, estamentos de gestión y responsables políticos para me-

jorar la salud interrelacionada de los seres humanos, los animales y el ambiente. La colaboración entre todos llevaría a minimizar el uso de antibióticos en humanos y animales y contener la diseminación de ABR a través del medio ambiente⁴⁵.

Estos dos últimos ámbitos se escapan a los propósitos de esta revisión por lo que vamos a abordar como luchar contra este problema desde el ámbito sanitario

Existen tres frentes fundamentales en la batalla contra las bacterias resistentes: los avances en el diagnóstico microbiológico, la búsqueda de nuevos antibióticos, y la vigilancia de propagación y emergencia de resistencias microbianas.

○ **Conocer al enemigo: Diagnóstico microbiológico precoz**

Hace más de un siglo Ehrlich (1913) propuso lo que se ha convertido en un axioma en la terapia de infecciones, “golpear fuerte y golpear temprano”. Esto hace que el diagnóstico precoz de las enfermedades infecciosas sea fundamental para frenar las resistencias a los antibióticos. En esta guerra contra las resistencias microbianas es fundamental saber, lo más rápidamente posible, si una infección es bacteriana o no, y a que bacterias y resistencias nos estamos enfrentando para elegir el tratamiento adecuado.

Este hecho se basa en que en las primeras etapas de la infección (incluso subclínica), el número de células es bajo. En esta situación, la posibilidad de eventos mutacionales que conducen a la resistencia a los antibióticos se reduce si se expone a antibióticos adecuados⁴⁶. Además, estas células están creciendo activamente, una condición que favorece el efecto del antibiótico, por lo que el inicio temprano de un tratamiento eficaz es fundamental para el éxito del proceso⁴⁷.

Las técnicas tradicionales de cultivo requieren entre 48 y 72 horas para aislar e identificar el agente patógeno pero los avances en las metodologías con la introducción, especialmente, de las técnicas de amplificación de DNA (PCR) permiten identificar, de

forma muy temprana, en menos de dos horas, los patógenos bacterianos que causan los principales síndromes infecciosos e, incluso, determinar algunos mecanismos de resistencia. Una técnica emergente y muy prometedora conocida por las siglas MALDI-TOF/MS, permite identificar rápidamente diferentes especies de bacterias, y diferenciar linajes dentro de una misma especie, algunos resistentes a antibióticos. La metodología se basa en la espectrometría de masas, que identifica el conjunto de proteínas de una bacteria en función de su masa. Con esta tecnología se ha logrado clasificar cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina en cuestión de minutos⁴⁸.

La aplicación de estas novedosas técnicas no sólo permite mejorar el tratamiento del paciente, sino también se reducen el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro, lo que contribuye al desarrollo de resistencias.

○ **Desarrollar nuevas armas contra el enemigo**

Los antibióticos son los actores centrales en el control de las bacterias patógenas. La aparición de resistencias hace vital investigar nuevas moléculas con nuevas dianas y hacerlo de forma rápida. Sin embargo, en los últimos 20 años han surgido muy pocos nuevos antibióticos. El “*Pew Trust*” mantiene un censo de antibióticos en diversas etapas de desarrollo clínico⁴⁹. En diciembre de 2020 solo hubo 43 antibióticos en fases 1, 2 o 3 de ensayos clínicos pendientes de aprobación. En contraposición, más de 1300 antineoplásicos se encontraban en etapas similares de desarrollo. Además, aproximadamente tres cuartas partes de los antibióticos en desarrollo derivan de antibióticos existentes y pertenecen a clases o familias presentes en el mercado⁵⁰. A pesar de estos desafíos, hay nuevas combinaciones de fármacos y nuevos agentes prometedores en el horizonte, algunos de los cuales han entrado recientemente en uso clínico⁵¹.

También, a medida que estos fármacos se vuelven ineficaces

se debe centrar la atención en terapias alternativas para tratar las infecciones. Los avances en biotecnología, ingeniería genética y química sintética han abierto nuevas vías hacia la búsqueda de terapias que puedan sustituir a los antibióticos. Aunque ya existen varias alternativas en la naturaleza, el desafío es introducirlas para uso clínico y, si bien se ha implementado parcialmente el uso de bacteriófagos y anticuerpos, otras estrategias prometedoras, como los probióticos, las lisinas y los péptidos antimicrobianos, se encuentran en diversas etapas de desarrollo⁵².

Entre las estrategias utilizadas están:

a) Adaptar antibióticos conocidos

Una táctica para tratar infecciones por estas BMR es la recuperación de antibióticos “olvidados”, que se consideraban demasiado tóxicos para el uso clínico, en particular las polimixinas (colistina) y polimixina B), que están siendo utilizados como antimicrobianos de “último recurso”. En este contexto, el uso de colistina ha resurgido para el tratamiento de infecciones causadas por patógenos Gram-negativos extremadamente resistentes⁵³.

b) Identificar nuevos fármacos o combinaciones de fármacos

La combinación de fármacos β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos) con inhibidores de las enzimas β -lactamasas, principal mecanismo de resistencia a esta clase de fármacos, ha permitido salvar muchas vidas desde la década de 1980. Sin embargo, la eficacia de muchos de estas combinaciones se ha erosionado porque las β -lactamasas han evolucionado hacia la resistencia a los inhibidores existentes. La aprobación de nuevas clases de inhibidores de β -lactamasa durante la última media década ha estimulado la innovación en esta área. El primero aprobado fue el avibactam, que se combina con la cefalosporina, ceftazidima, de tercera generación para el tratamiento

fundamentalmente de enterobacterias productoras de carbapenemasa, uno de los principales problemas de resistencia en la actualidad⁵⁴. La introducción de avibactam/ceftazidima en 2015 fue seguido por otras combinaciones como el meropenem/vaborbactam o imipenem/relebactam. Sin embargo, ninguna de estas combinaciones abordan el tratamiento de cepas productoras de metalo- β -lactamasas como la NDM-, que ha surgido durante la última década⁵⁵. Se están desarrollando nuevos inhibidores de β -lactamasas como agentes únicos⁵⁶.

Otra innovación alentadora ha sido el desarrollo de híbridos sintéticos conjugados antibiótico-sideróforo. Una de las mayores dificultades en la acción de los antibióticos frente a bacterias gramnegativas es superar la entrada a la célula. Sin embargo, estas bacterias tienen receptores específicos para sustancias esenciales, nutrientes y otras moléculas. Uno de esos grupos son los sideróforos, moléculas producidas por bacterias para capturar el hierro necesario para muchos procesos metabólicos. Por ello, uno de los nuevos antibióticos han sido las sideromicinas, conjugados antibiótico-sideróforo donde el antibiótico puede ingresar en la célula como un caballo de Troya usando el sideróforo como transportador. La primera sideromicina clínicamente aprobada es cefiderocol, un híbrido compuesto de una cefalosporina similar a la ceftazidima y un sideróforo de catecol. El antibiótico muestra excelente actividad contra patógenos gramnegativos multirresistentes considerados patógenos críticos como *A. baumannii* y *P. aeruginosa* multirresistentes y enterobacterias productoras de metalobetalactamasas⁵⁷.

c) El enfoque post-antibiótico

Aunque los antibióticos han sido útiles a la humanidad en los últimos 70 años, la capacidad de las bacterias para evolucionar ha hecho imperativo buscar otras opciones terapéuticas a través de diferentes estrategias que son: alternativas naturales; estra-

teguas diseñadas sintéticamente y enfoques basados en la biotecnología⁵⁸.

Entre algunas de las alternativas naturales se encuentran:

- **Bacteriófagos:** Los bacteriófagos son virus que infectan bacterias. La terapia fágica es una práctica que se utilizó por primera vez como una preparación oral para tratar la disentería en 1917; sin embargo, se dejó de utilizar debido al descubrimiento y éxito de la terapia antibiótica. Es ahora, debido al aumento de la resistencia antimicrobiana, cuando esta terapia vuelve a aparecer como una estrategia efectiva para el control de las bacterias multirresistentes y, en los últimos cinco años, numerosas preparaciones de fagos han sido sometidos a ensayos clínicos. Los bacteriófagos son específicos para determinadas bacterias, y son capaces de reconocer clones específicos e incluso determinadas cepas. Esto que, en principio, puede ser una ventaja también es una de sus principales limitaciones y lleva al uso de combinaciones o cócteles de fagos, que actúan contra diferentes especies o cepas bacterianas⁵⁹. Otras preocupaciones en la terapia fágica son la aparición de resistencias bacterianas a los fagos, la liberación de endotoxinas por parte de las bacterias lisadas que pueden llevar a cuadros de sepsis y, quizás, la mayor preocupación es la inmunogenicidad de los bacteriófagos que limitará su uso a una sola vez. Además, actualmente no existe un marco legal y regulatorio a nivel global, lo que deja en evidencia el largo camino que aún hay que recorrer para que la terapia fágica sea usada como alternativa a los antibióticos⁶⁰.
- **Péptidos antimicrobianos (PAM)** Son pequeños oligopéptidos de defensa del huésped contra las bacterias que son producidos por todos los seres vivos, incluyendo protozoos, bacterias, arqueas, fungi, plantas y animales. Debido al extenso espectro de actividad que tienen contra un amplio rango de patógenos y

- a su capacidad para interactuar con la membrana celular bacteriana y, como consecuencia, causar la lisis celular, son una alternativa potente para competir contra los patógenos multi-resistentes. La ventaja que presentan frente a los antibióticos convencionales es su forma de dañar la célula bacteriana, ya que dañan físicamente dicha pared mediante interacciones electrostáticas, lo que hace que sea difícil para la bacteria el desarrollo de resistencia y, por ello, estas moléculas se consideran los futuros antibióticos⁵⁸. Varias moléculas están siendo sometidas a ensayos clínicos pero la toxicidad *in vivo* y la difícil producción a nivel industrial, obstaculizan el uso clínico de esta clase de agentes antimicrobianos alternativos⁶¹.
- **Bacteriocinas:** Son pequeños péptidos sintetizados ribosomalmente por bacterias que actúan contra otras bacterias y, a menudo, son activas frente a patógenos resistentes de importancia clínica. EL mecanismo de acción es similar al de los PAM ya que se dirigen a la membrana celular, provocando la formación de poros, e inhiben la síntesis del peptidoglicano. Al igual que los bacteriófagos son selectivas frente a cepas bacterianas particulares. La resistencia a bacteriocinas se ha descrito y es lenta pero inminente. Quizás su mayor ventaja es la resistencia a duras condiciones ambientales de calor y exposición a rayos u.v. por lo que pueden tener fácil aplicación en la industria alimentaria⁶².
 - **Alteración de la microbiota intestinal . Probióticos y trasplante fecal.** Es un hecho conocido que la microbiota desempeña un papel crucial en el metabolismo energético y la función inmune y, por lo tanto, mantienen la salud humana. El tratamiento con antibióticos suele alterar la composición de la microbiota intestinal humana. Esto promueve el crecimiento de patógenos resistentes a los medicamentos y a menudo conduce a infecciones secundarias, como la colitis inducida por *Clostridioides difficile*.

La manipulación de la microbiota intestinal para tratar y prevenir la diseminación sistémica es una alternativa al tratamiento con antibióticos. Así, los probióticos y prebióticos han sido indicados en el tratamiento de diferentes infecciones gastrointestinales, como la colitis por *C. difficile* y *Helicobacter pylori*⁶³.

Igualmente, el trasplante fecal es una estrategia alternativa que implica la introducción del microbioma de un donante sano en el intestino enfermo y que se utiliza para tratar infecciones bacterianas que impliquen disbiosis gastrointestinal. En la actualidad, su uso para el tratamiento de pacientes con infección por *C. difficile* que no responden al tratamiento estándar está aprobado por la FDA y se ha mostrado prometedor para eliminar la colonización con enterobacterias multirresistentes como *E. coli*, *Salmonella*, *K. pneumoniae*, etc, aunque los estudios sobre su eficacia en humanos son limitados⁶⁴.

– **Anticuerpos:** Para combatir la invasión de patógenos, el sistema inmunológico produce anticuerpos (Ac), proteínas que reconocen componentes específicos de los diferentes patógenos y los neutralizan. Por tanto, los anticuerpos pueden ser alternativas útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas intratables. Estos anticuerpos pueden actuar alterando directamente la superficie bacteriana o indirectamente neutralizando las toxinas bacterianas y los factores de virulencia que son responsables de la infección. Existen diferentes Ac contra estafilococos, *P. aeruginosa*, *Bacillus anthracis* y *C. difficile* que se encuentran en varias etapas de desarrollo clínico y, de hecho, algunas de ellas ya han sido aprobadas por la FDA⁶⁵. Un inconveniente importante del uso de anticuerpos para la terapia antibacteriana es el costo de producción y su escasa vida útil⁶⁶.

Existen otras estrategias **diseñadas sintéticamente**, entre las que se encuentran imitadores sintéticos de los péptidos antimicrobianos, péptidos reguladores de la defensa innata, oligonucleótidos antibacterianos, obtenidos por terapias de silenciamiento genético, o inhibidores de factores de virulencia⁵⁸.

Igualmente **la biotecnología** ha permitido obtener o modificar nuevos tratamientos, Así, se han diseñado bacteriófagos que degradan *específicamente biofilms*⁶⁷ o que reprimen los sistemas de reparación de del DNA en las bacterias⁶⁸. Entre las nuevas alternativas proporcionadas por el avance tecnológico hay que destacar el sistema CRISPR. Desde su descubrimiento, el sistema CRISPR (*Clustered Regularly Interspersed Short Palindromic Repeats*) así como su proteína asociada CAS han conquistado el mundo. Estos sistemas se encuentran ampliamente distribuidos en el mundo microbiano, de hecho, están presentes en el 40% de las especies bacterianas y en el 90% de las arqueas reportadas⁶⁹ y son componentes clave de un sistema inmunológico bacteriano en el que un pequeño ARN de 20 nucleótidos actúa como guía para que CAS escinda elementos genéticos extraños, como los presentes en plásmidos y fagos, en sitios específicos. El sistema CRISPR-Cas9 se ha utilizado en una gran variedad de aplicaciones biológicas y sus beneficios también se han extrapolado al campo de la terapéutica antimicrobiana. En un artículo histórico, Citorik et al. utilizaron el sistema CRISPR-Cas9 para destruir bacterias resistentes a múltiples fármacos⁷⁰.

Pero, aunque se han desarrollado numerosas alternativas a los antibióticos convencionales para combatir la resistencia a los antimicrobianos, no todos estos enfoques han progresado ni han dado lugar a avances terapéuticos claros⁵².

Quizás destacar el papel de las vacunas que, permiten reducir el uso de antibióticos y la aparición y propagación de la RAM. La OMS se ha indicado la necesidad desarrollar vacunas que nos ayuden a hacer frente al problema de la resistencia a antibióticos.

Actualmente se están explorando enfoques y estrategias novedosos para el desarrollo de vacunas contra patógenos resistentes, algunas de ellas se encuentran en fases avanzadas y auguran resultados prometedores⁷¹.

○ **Vigilar al enemigo**

Los estudios de vigilancia de la RAM proporcionan una valiosa información que permite detectar tendencias en el tipo y la frecuencia de microorganismos causantes de infecciones en humanos y en los mecanismos de resistencia antimicrobiana, a nivel nacional y global, y desarrollar intervenciones específicas y adaptadas a cada contexto. Además, la comparación de datos a lo largo del tiempo permite evaluar la eficacia de dichas intervenciones.

La vigilancia de la RA debe dar respuesta a múltiples objetivos que se plantean a diferentes niveles. A nivel local, la información generada tiene que ser la base para la elaboración de mapas actualizados de resistencia a antibióticos que ayuden a los profesionales sanitarios a tomar las mejores decisiones clínicas basadas en evidencias con el fin de mejorar la salud del paciente y su evolución. A nivel nacional, los datos de la vigilancia deben guiar la política sanitaria de los países y asegurar la implementación precoz y oportuna de intervenciones de salud pública destinadas al control de emergencias sanitarias. Finalmente, a nivel global, la vigilancia debe permitir la elaboración de alertas tempranas de amenazas emergentes, así como ayudar a la identificación de tendencias a medio y largo plazo⁷².

En Europa existe la EARS-Net, una red de sistemas de vigilancia nacionales que reúne datos de 900 laboratorios que dan servicio a más de 1400 hospitales (y a unos 100 millones de ciudadanos europeos). La red recoge datos sobre sensibilidad antimicrobiana de las siete bacterias que causan el mayor número de infecciones en humanos (*S. pneumoniae*, *S.aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *E. coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeuruginosa*)⁷³.

Muchas de estas redes también proporcionan datos sobre las tendencias en tipos y dosis de antibióticos prescritos, lo cual permite relacionar el uso de ciertos antibióticos con el aumento o disminución de ciertas resistencias y diseñar protocolos que ralenticen la aparición de las mismas.

En nuestro país, el PRAN (Plan Nacional de Resistencias a Antimicrobianos), publicó en el 2014 el documento marco que sienta las bases del nuevo Sistema de Vigilancia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos. Este documento se desarrolló en el marco de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) y el PRAN con el objetivo final de desarrollar un sistema que contribuya a conocer la situación nacional de la resistencia y reduzca el impacto de este problema en España⁷⁴.

Sin embargo, como señala la OMS en su último informe (2022), la vigilancia de resistencia antimicrobiana a nivel global necesita una mayor coordinación y armonización, y aún quedan muchas lagunas de conocimiento en torno a bacterias importantes a nivel de salud pública (por ejemplo, la tuberculosis multirresistente)¹.

Pero quizás, actualmente la vigilancia debe pasar la monitorización genómica de los genes de resistencia en diferentes ambientes y esto quedó ejemplificado recientemente por la pandemia del COVID-19 en la que la secuenciación rápida y el intercambio de datos genómicos permitió estudiar la evolución y propagación de las variantes del SARS-CoV-2⁷⁵. Un abordaje posible sería, al igual que se realizó con el SARS-Cov-2, la detección de GRA en aguas residuales que permiten controlar genes procedentes de seres humanos, animales y sus entornos inmediatos, y ofrecen una posibilidad rentable para inspeccionar ciudades enteras en busca de fluctuaciones de estos genes. La comprensión de la aparición, evolución y transmisión de estos elementos es esencial para desarrollar estrategias sostenibles que combatan esta amenaza.

5. Conclusión

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es una grave amenaza para la salud pública mundial y actualmente asistimos a una nueva dimensión del problema. La resistencia microbiana va más allá del entorno clínico con el que se suele relacionar y se amplía a los ecosistemas humano, animal y ambiental.

La resistencia no afecta solo a las bacterias patógenas de interés clínico, que se aíslan a partir de procesos infecciosos en el hombre y en los animales, sino que afecta también a las bacterias comensales, que forman parte de la microbiota de humanos y animales y de ecosistemas naturales que se ven expuestas al uso masivo de los antibióticos en los distintos ámbitos. Además, algunos mecanismos de resistencia altamente preocupantes podrían haber surgido en ecosistemas naturales y, posteriormente, podrían haber pasado al ambiente hospitalario. Existe un continuo flujo e intercambio de bacterias resistentes y de genes de resistencia entre los diferentes ecosistemas (humano, animal, acuático, terrestre, etc), por lo que la RAM hay que abordarla desde una perspectiva *“On Health”* Por otro lado, estamos en un mundo globalizado y la resistencia a los antibióticos no escapa a este concepto. Esto abre la necesidad de aproximarse a su estudio desde una nueva perspectiva global, *“Global Health”*, que hace imprescindible la realización de programas internacionales de vigilancia de resistencia en bacterias tanto patógenas como comensales de los más diversos ecosistemas (animal, humano, alimentario, ambiente), con el objetivo de conocer de forma global su grado de diseminación y así poder predecir su evolución y establecer estrategias para su control.

EL diagnóstico precoz de las infecciones, la investigación de nuevos fármacos y la vigilancia de la resistencia son las principales armas en la lucha frente a las RA, una lucha en las que debemos implicarnos todos los sectores de la sociedad.

6. Bibliografía

1. **World Health Organization (WHO).** *Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report.* 2022. ISBN 978-92-4-006271-9
2. **World Health Organization (WHO).** *The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action.* 2012. ISBN 978 92 4 150318 1.
3. **Aslam, B.; Khurshid, M.; Arshad, M.I.; Muzammil, S.; Rasool, M.; Yasmeen, N.; Shah, T.; Chaudhry, T.H.; Rasool, M.H.; Shahid, A.; Xueshan, X.; Baloch, Z.** *Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook.* Front Cell Infect Microbiol. 2021; 11:771510
4. **Torres, C.** (2007). *La resistencia bacteriana a los antibióticos ¿Cuestión de inteligencia o de azar?* Lección inaugural del curso académico 2007-2008. Servicio Publicaciones de la Universidad de La Rioja.
5. **Hutchings, M.I.; Truman, A.W.; Wilkinson, B.** *Antibiotics: past, present and future.* Curr Opin Microbiol. 2019; 51:72-80.
6. **Moore, F.D.** *The advent of antibiotics: episodes from the early days of the "miracle drugs".* Surgery. 1999; 126:83-4
7. **Hansen, V.; Oren, E.; Dennis, L.K.; Brown, H.E.** *Infectious Disease Mortality Trends in the United States, 1980-2014.* JAMA. 2016; 22:2149-2151.
8. **Amabile-Cuevas, C.F.** *Myths and Misconceptions around Antibiotic Resistance: Time to Get Rid of Them.* Infect Chemother. 2022; 54:393-408
9. **Smith, W.P.J.; Wucher, B.R.; Nadell, C.D.; Foster, K.R.** *Bacterial defences: mechanisms, evolution and antimicrobial resistance.* Nat Rev Microbiol. 2023; 21:519-534
10. **Baquero, F.** *Threats of antibiotic resistance: an obliged reappraisal.* Int Microbiol. 2021; 24:499-506.
11. **May, M.** *How to fight antibiotic resistance.* Nat Med. 2023;29:1583-1586.
12. **World Health Organization (WHO).** *Ten threats to global health in 2019.* 2019 Accesible en: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>

13. **World Health Organization (WHO).** *Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis.* 2017. ISBN 978-92-4-002642-1
14. **Antimicrobial Resistance Collaborators.** *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis.* *Lancet.* 2022; 12: 629-655.
15. **O'Neill.** *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. The Review on Antimicrobial Resistance.* 2014; 20:1-16.
16. **Jonas, O.; Irwin, A.; Berthe, F.C.J.; Le Gall, F.G.; Marquez, P.V.** *Drug-resistant infections : a threat to our economic future (Vol. 2): final report. HNP/Agriculture Global Antimicrobial Resistance.* 2017. Initiative Washington, World Bank Group. <http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report>
17. **Christaki, E.; Marcou, M.; Tofarides, A.** *Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence.* *J Mol Evol.* 2020; 88:26-40.
18. **Martínez, J.L., Coque, T.M. and Baquero, F.** *What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes.* *Nature. Review Microbiology.* 2015; 13: 116-23.
19. **Martínez, J.L.; Baquero, F.** *What are the missing pieces needed to stop antibiotic resistance?* *Microb Biotechnol.* 2023;16:1900-1923.
20. **Fajardo, A.; Martínez, J.L.** *Antibiotics as signals that trigger specific bacterial responses.* *Curr Opin Microbiol.* 2008; 11:161-7.
21. **Tacão, M.; Araújo, S.; Vendas, M.; Alves, A.; Henriques, I.** *Shewanella species as the origin of blaOXA-48 genes: insights into gene diversity, associated phenotypes and possible transfer mechanisms.* *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 51:340-348.
22. **Klümper, U.; Gionchetta, G.; Catao, E.C.P.; Bellanger, X.; Dielacher, I.; Fang, P.** *Microbiome diversity: a barrier to the environmental spread of antimicrobial resistance?* 2023. bioRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.03.30.534382>

23. **Ramos, A.; Ortiz, J.; Asensio, Á.; Martínez-Ruiz, R.; Muñoz, E.; Cantero, M.; Cozar, A.; Ussetti, P.; Portolés, J.; Cuervas-Mons, V.** *Risk Factors for Clostridium Difficile Diarrhea in Patients With Solid Organ Transplantation.* Prog Transplant. 2016;26:231-7
24. **Inda-Díaz, J.S.; Lund, D.; Parras-Moltó, M.; Johnning, A.; Bengtsson-Palme, J.; Kristiansson, E.** *Latent antibiotic resistance genes are abundant, diverse, and mobile in human, animal, and environmental microbiomes.* Microbiome. 2023;11(1):44
25. **Hernando-Amado, S.; Coque, T.M.; Baquero, F. and Martínez, J.L.** *Defining and Combating Antibiotic Resistance From One Health and Global Health Perspectives.* Nat. Microbiol.2019; 4: 1432–1442.
26. **Kumar, K.; Gupta, S.C.; Chander, Y.; Singh, A.K.** *Antibiotic use in agriculture and its impact on the terrestrial environment.* Advances in Agronomy. 2005;87:1-54 .
27. **World Organization for Animal Health (OIE).** *Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals.* Fifth report. 2021.
28. **Casey JA, Tartof SY, Davis MF, Nachman KE, Price L, Liu C, Yu K, Gupta V, Innes GK, Tseng HF, Do V, Pressman AR, Rudolph KE.** *Impact of a Statewide Livestock Antibiotic Use Policy on Resistance in Human Urine Escherichia coli Isolates: A Synthetic Control Analysis.* Environ Health Perspect. 2023;131:27007.
29. **Sheppard, S.K.; Guttman, D.S.; Fitzgerald, J.R.** *Population genomics of bacterial host adaptation.* Nat Rev Genet. 2018;19:549-565.
30. **Day, M.J.; Rodríguez, I.; van Essen-Zandbergen, A.; Dierikx, C.; Kadlec, K.; Schink, A.K.; Wu, G.; Chattaway, M.A.; Do-Nascimento, V.; Wain, J.; Helmuth, R.; Guerra, B.; Schwarz, S.; Threlfall, J.; Woodward, M.J.; Coldham, N.; Mevius, D.; Woodford, N.** *Diversity of STs, plasmids and ESBL genes among Escherichia coli from humans, animals and food in Germany, the*

- Netherlands and the UK. J Antimicrob Chemother.* 2016;71:1178-82.
31. **Pitout, J.D.; DeVinney, R.** *Escherichia coli ST131: a multi-drug-resistant clone primed for global domination.* *F1000Res.* 2017; 28;6:F1000 Faculty Rev-195.
 32. **Abdullahi, I.N.; Lozano, C.; Saidenberg, A.B.S.; Latorre-Fernández, J.; Zarazaga, M.; Torres, C.** *Comparative review of the nasal carriage and genetic characteristics of Staphylococcus aureus in healthy livestock: Insight into zoonotic and anthroponotic clones.* *Infect Genet Evol.* 2023;109:105408.
 33. **Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos-Medioambiente (PRAN-MA).** *Estudio de las principales fuentes de emisión, rutas de dispersión y vías de exposición a los antimicrobianos, bacterias resistentes y genes de resistencia antimicrobiana para personas y animales.* 2022.
 34. *United Nations Environment Programme Bracing for Superbugs: Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance.* 2023
 35. **Laborda, P.; Sanz-García, F.; Hernando-Amado, S.; Martínez, J.L.** *Pseudomonas aeruginosa: an antibiotic resilient pathogen with environmental origin.* *Curr Opin Microbiol.* 2021;64:125-132
 36. **Sanz-García, F.; Gil-Gil, T.; Laborda, P.; Ochoa-Sánchez, L.E.; Martínez, J.L.; Hernando-Amado, S.** *Coming from the Wild: Multidrug Resistant Opportunistic Pathogens Presenting a Primary, Not Human-Linked, Environmental Habitat.* *Int J Mol Sci.* 2021; 22:8080.
 37. **Hu, Y.; Gao, G.F.; Zhu, B.** *The antibiotic resistome: gene flow in environments, animals and human beings.* *Front Med.* 2017;11:161-168.
 38. **Buelow, E.; Ploy, M.C.; Dagot, C.** *Role of pollution on the selection of antibiotic resistance and bacterial pathogens in the environment.* *Curr Opin Microbiol.* 2021;64:117-124.
 39. **Lira, F.; Vaz-Moreira, I.; Tamames, J.; Manaiá, C.M.; Martí-**

- nez, J.L. *Metagenomic analysis of an urban resistome before and after wastewater treatment*. Sci Rep. 2020 18;10:8174.
40. Holmes, A.H.; Moore, L.S.; Sundsfjord, A.; Steinbakk, M.; Regmi, S.; Karkey, A.; Guerin, P.J.; Piddock, L.J. *Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance*. Lancet. 2016. 387:176-87
41. Hendriksen, R.S.; Munk, P.; Njage, P.; van Bunnik, B.; McNally, L.; Lukjancenko, O.; Röder, T.; Nieuwenhuijse, D.; Pedersen, S.K.; Kjeldgaard, J.; Kaas, R.S.; Clausen, P.T.L.C.; Vogt, J.K.; Leekitcharoenphon, P.; van de Schans, M.G.M.; Zuiderma, T.; de Roda Husman, A.M.; Rasmussen, S.; Petersen, B; Global Sewage Surveillance project consortium; Amid, C.; Cochrane, G.; Sicheritz-Ponten, T.; Schmitt, H.; Alvarez, J.R.M, Aidara-Kane, A.; Pamp, S.J.; Lund ,O.; Hald, T.; Woolhouse, M.; Koopmans, M.P.; Vigre, H.; Petersen, T.N.; Aarestrup, F.M. *Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage*. Nat Commun. 2019;10:1124
42. Baquero, F. *Threats of antibiotic resistance: an obliged reappraisal*. Int Microbiol. 2021;24:499-506.
43. van Duin, D.; Doi, Y. *The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*. Virulence. 2017;8:460-469.
44. Sandfort, M.; Hans, J.B.; Fischer, M.A.; Reichert, F.; Cremanns, M.; Eisfeld, J.; Pfeifer, Y.; Heck, A.; Eckmanns, T.; Werner, G.; Gatermann, S.; Haller, S.; Pfennigwerth, N. *Increase in NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing Klebsiella pneumoniae in Germany associated with the war in Ukraine*. Euro Surveill. 2022;27:2200926.
45. McEwen, S.A.; Collignon, P.J. *Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective*. Microbiol Spectr. 2018;6
46. Huo, W.; Busch, L.M.; Hernandez-Bird, J.; Hamami, E.; Marshall, C.W.; Geisinger, E.; Cooper, V.S.; van Opijnen, T.; Rosch, J.W.; Isberg R.R. *Immunosuppression broadens evolutionary pathways to drug resistance and treatment failure during Acinetobacter baumannii pneumonia in mice*. Nat Microbiol. 2022;7:796-809.

47. Liu, J.; He, R.; Zhang, X.; Zhao, F.; Liu, L.; Wang, H. et al. *Clinical features and "early" corticosteroid treatment outcome of pediatric Mycoplasma pneumoniae pneumonia*. *Front Cell and Infect Microbiol*. 2023; 13: 1135228.
48. Camoez, M.; Sierra, J.M.; Dominguez, M.A.; Ferrer-Navarro, M.; Vila, J.; Roca, I. *Automated categorization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical isolates into different clonal complexes by MALDI-TOF mass spectrometry*. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:161.
49. *Pew Charitable Trusts. Antibiotics Currently in Global Clinical Development* (Pew Trust, 2021. www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/data-visualizations/2014/antibiotics-currently-in-clinical-development)
50. **World Health Organization (WHO)**. *Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis*. 2022. ISBN 978-92-4-004766-2
51. Cook, M.A.; Wright, G.D. *The past, present, and future of antibiotics*. *Sci Transl Med*. 2022;14:7793
52. Czaplewski, L.; Bax, R.; Clokie, M.; Dawson, M.; Fairhead, H.; Fischetti, V.A.; Foster, S.; Gilmore, B.F.; Hancock, R.E.; Harper, D.; Henderson, I.R.; Hilpert, K.; Jones, B.V.; Kadioglu, A.; Knowles, D.; Ólafsdóttir, S.; Payne, D.; Projan, S.; Shaunak, S.; Silverman, J.; Thomas, C.M.; Trust, T.J.; Warn, P.; Rex, J.H. *Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio review*. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:239-51.
53. El-Sayed Ahmed, M.A.E.; Zhong, L.L.; Shen, C.; Yang, Y.; Doi, Y.; Tian, G.B. *Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019)*. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:868-885
54. Davies, D.T.; Everett, M. *Designing inhibitors of b-lactamase enzymes to overcome carbapenem resistance in Gram-negative bacteria*. *Acc. Chem. Res*. 2021; 54: 2055–2064
55. Mojica, M.F.; Rossi, M.A.; Vila, A.J.; Bonomo, R.A. *The ur-*

- gent need for metallo- β -lactamase inhibitors: An unattended global threat. Lancet Infect. Dis. 2022; 2: e28–e34*
56. Durand-Reville, T.F.; Miller, A.A.; O'Donnell, J.P.; Wu, X.; Sylvester, M.A.; Guler, S.; Iyer, R.; Shapiro, A.B.; Carter, N.M.; Velez-Vega, C.; Moussa, S.H.; McLeod, S.M.; Chen, A.; Tanudra, A.M.; J. Zhang, J.; Comita-Prevoir, J.; Romero, J.A.; Huynh, H.; Ferguson, A.D.; Horanyi, P.S.; Mayclin, S.J.; Heine, H.S.; Drusano, G.L.; Cummings, J.E.; Slayden, R.A.; Tommasi, R.A. *Rational design of a new antibiotic class for drug-resistant infections. Nature. 2021; 597, 698–702.*
 57. Karakonstantis, S.; Rousaki, M.; Kritsotakis, E.I. *Cefiderocol: systematic review of mechanisms of resistance, heteroresistance and in vivo emergence of resistance. Antibiotics (Basel). 2022;11:723*
 58. Ghosh, C.; Sarkar, P.; Issa, R.; Haldar, J. *Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance. Trends Microbiol. 2019;27:323-338*
 59. Mulani, M.S.; Kamble, E.E.; Kumkar, S.N.; Tawre, M.S.; Pardi, K.R. *Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. Front Microbiol. 2019;10:539.*
 60. Pathak-Vaidya, P.; Sharma, S.; Telang, M. *Bacteriophage as an antibacterial agent: a patent perspective. Future Microbiol. 2021;16:1327-1339.*
 61. Greber, K.E.; Dawgul, M. *Antimicrobial Peptides Under Clinical Trials. Curr Top Med Chem. 2017;17:620-628*
 62. Heilbronner, S.; Krismer, B.; Brötz-Oesterhelt, H.; Peschel, A. *The microbiome-shaping roles of bacteriocins. Nat Rev Microbiol. 2021;19:726-739.*
 63. Yadav, M.K.; Kumari, I.; Singh, B.; Sharma, K.K.; Tiwari, S.K. *Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. Appl Microbiol Biotechnol. 2022;106:505-521.*
 64. Kaakoush, N.O. *Fecal transplants as a microbiome-based therapeutic. Curr Opin Microbiol. 2020;56:16-23*

65. **Fan, G.; Li, J.** *Engineering Antibodies for the Treatment of Infectious Diseases*. Adv Exp Med Biol. 2017;1053:207-220
66. **Hey, A.S.** *Safety and General Considerations for the Use of Antibodies in Infectious Diseases*. Adv Exp Med Biol. 2017;1053:265-294.
67. **Roy, R.; Tiwari, M.; Donelli, G.; Tiwari, V.** *Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action*. Virulence. 2018 Jan 1;9(1):522-554. doi: 10.1080/21505594.2017.1313372. PMID: 28362216; PMCID: PMC5955472.
68. **Furfaro, L.L.; Payne, M.S.; Chang, B.J.** *Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles*. Front Cell Infect Microbiol. 2018;8:376
69. **Mojica, F.J.; Díez-Villaseñor, C.; Soria, E. & Juez, G.** *Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria*. Mol. Microbiol. 2000; 36: 244-246.
70. **Citorik, R.J.; Mimee, M.; Lu, T.K.** *Sequence-specific antimicrobials using efficiently delivered RNA-guided nucleases*. Nat Biotechnol. 2014;32:1141-5.
71. **Micoli, F.; Bagnoli, F.; Rappuoli, R. et al.** *The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance*. Nat Rev Microbiol. 2021;19:287-302.
72. **Oteo-Iglesias, J.** *Vigilancia activa de la resistencia a antibióticos*. Enf Infecc Microbiol Clin. 2019;37: 26-31
73. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*
74. PRAN 2022-2024. *Plan nacional frente a la resistencia a los antibióticos 2022- 2024*. Plan estratégico coordinado por AEMPS. 2022
75. **Kitajima, M.; Ahmed, W.; Bibby, K.; Carducci, A.; Gerba, C.P.; Hamilton, K.A.; Haramoto, E.; Rose, J.B.** *SARS-CoV-2 in wastewater: State of the knowledge and research needs*. Sci Total Environ. 2020 ;739:139076..

