



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

Resistencia a los antibióticos en tiempos de pandemia

Alumno: Manuel Peinado Rodríguez

Jaén, julio, 2021

Trabajo Fin de Grado

Resistencia a los antibióticos en tiempos de pandemia



Alumno: Manuel Peinado Rodríguez

Jaén, julio, 2021

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	5
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. Concepto de Antibiótico	6
1.2. Situación actual de las resistencias a los antibióticos	7
1.3. Aproximación al efecto de la pandemia de COVID-19 sobre la problemática de las resistencias	11
2. OBJETIVOS	13
3. METODOLOGÍA	13
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
4.1. Causas del aumento de resistencias bacterianas	14
<i>4.1.1. Mecanismos de adquisición de resistencias</i>	14
<i>4.1.2. Abuso histórico de antibióticos</i>	17
<i>4.1.3. Mercado actual de antibióticos</i>	19
4.2. Análisis de las resistencias bacterianas en el contexto de la pandemia.	19
<i>4.2.1. Cambios en el uso de antibacterianos</i>	19
<i>4.2.2. Prevención de infecciones</i>	20
<i>4.2.3. Cambios en el sistema sanitario</i>	21
4.3. Coinfecciones bacterianas en pacientes de COVID-19	22
<i>4.3.1. ¿Qué es la enfermedad COVID-19?</i>	22
<i>4.3.2. Mecanismos de acción bacteria-COVID-19</i>	23
<i>4.3.3. Terapias contra la covid-19 y coinfecciones bacterianas</i>	26
<i>4.3.4. Metanálisis de infecciones bacterianas en pacientes COVID-19</i>	27
4.4. Enfoque “One Health” aplicado a la pandemia	30
4.5. Estrategias en la lucha contra las resistencias antimicrobianas en tiempos de pandemia	32
<i>4.5.1. Planes nacionales e internacionales frente a las resistencias antimicrobianas</i>	32
<i>4.5.2. Péptidos antimicrobianos alternativos a antibioterapia</i>	33
<i>4.5.3. Fagoterapia</i>	35
<i>4.5.4. Vacunas contra las resistencias antimicrobianas</i>	36
<i>4.5.5. Desarrollo de nuevos biocidas y desinfectantes</i>	37
5. CONCLUSIONES	38
5.1. Líneas de Investigación	40
6. BIBLIOGRAFÍA	41

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ACE-2: Enzima Convertidora de Angiotensina 2.
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- AMPs: Péptidos Antimicrobianos.
- AMR: Resistencias a los Antimicrobianos.
- AROs: Organismos Resistentes a Antibióticos.
- BLEE: Beta-lactamasas de Espectro Extendido.
- CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU.
- DDD: Dosis Media Diaria de un fármaco en un adulto.
- EARS-Net: Red Europea de Vigilancia de Resistencias Antimicrobianas .
- ECDC: Centro Europeo para el Control de Enfermedades.
- EMA: Agencia Europea del Medicamento.
- ESAC-Net: Red Europea de Vigilancia de Consumo de Antimicrobianos.
- ESKAPE: Acrónimo que agrupa los 6 géneros bacterianos más resistentes (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp*).
- ETEC: Cepas Enterotoxigénicas de *Escherichia coli*.
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.
- FAO: Organización de la ONU para la Alimentación y la Agricultura.
- ISARIC: Consorcio Internacional para las Infecciones Respiratorias Agudas y Severas Emergentes.
- MERS: Síndrome Respiratorio de Oriente Medio producido por Coronavirus.
- MRSA: *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina.
- NCBI: Centro Nacional para la Información Biotecnológica de EE.UU.
- OIE: Organización Mundial de Sanidad Animal.
- OMS (WHO): Organización Mundial de la Salud.
- PBPs: Proteínas Fijadoras de Penicilina.
- PRAN: Plan Nacional de Resistencias a los Antibióticos.
- PROA: Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos.
- QACs: Compuestos Cuaternarios del Amonio.
- SARS-CoV-2: Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2.
- USAIDS: Agencia Estadounidense para el Desarrollo Internacional.
- VRE: *Enterococcus* Resistente a Vancomicina.

RESUMEN

Los antibióticos revolucionaron la medicina del siglo XX, aunque su uso inadecuado, entre otros factores, ha provocado el aumento de la aparición de bacterias resistentes. En esta problemática se añade la pandemia actual de la COVID-19, que puede agravar esta situación.

En el presente trabajo bibliográfico se analizan las diferentes causas de la aparición de bacterias resistentes, así como el consumo de antibacterianos en pacientes de COVID-19. También se indaga en la influencia de las nuevas circunstancias de la pandemia de COVID-19 sobre la aparición de las citadas resistencias. Esta revisión destaca la importancia del enfoque “*One Health*” para orientar tanto la pandemia de COVID-19 como posibles futuras pandemias bacterianas. Finalmente, el trabajo recoge diferentes líneas estratégicas para frenar el desarrollo de bacterias resistentes, de carácter profiláctico como terapéuticas alternativas, así como los programas actuales de reducción en el consumo de antibacterianos, cuyo cumplimiento durante la pandemia está pendiente de analizar.

Palabras clave: resistencia a los antimicrobianos, antibióticos en COVID-19, microorganismos resistentes, “*One Health*”, estrategias de mitigación de resistencias.

ABSTRACT

Antibiotics changed medicine drastically in the XX century. Although their inappropriate use has caused the rising development of resistant bacteria. In light of that situation, the current COVID-19 pandemic could make that situation even worse.

This bibliographical review analyzes the different causes of the rising of resistant bacteria as the antibiotic use in COVID-19 patients. It also inquiries into the influence of circumstances of the pandemic on the emergence of resistant bacteria. This review highlights the importance of the “*One Health*” approach to guide both: the SARS-CoV-2 pandemic and possible future bacterial pandemics. Finally, we collected various strategic plans to face antimicrobial resistance considering preventive and therapeutic point of view, as well as several ongoing programmes in order to reduce antimicrobial consumption, whose objective is yet to be evaluated.

Key words: antimicrobial resistance, antibiotics in COVID-19, resistant microorganisms, “*One Health*”, resistance mitigation strategies.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto de antibiótico

Los antibióticos son agentes antimicrobianos, de origen sintético o natural, con efecto bactericida o bacteriostático y que puede ser utilizado en el tratamiento de infecciones bacterianas. Son compuestos que gracias a su baja toxicidad pueden ser administrados sistémicamente a un organismo y así son capaces de alcanzar y mantener concentraciones antimicrobianas eficaces en los tejidos. De acuerdo con su origen pueden ser antibióticos naturales o quimioterapéuticos.

Los mecanismos de acción de los antibacterianos varían entre ellos, pero, en términos generales, estos antimicrobianos interactúan con estructuras dianas vitales y específicas en las bacterias durante el tiempo suficiente para alcanzar una concentración superior a la concentración mínima inhibitoria y así impedir el correcto funcionamiento celular. Entre estas dianas se encuentran la pared celular, la membrana plasmática, la síntesis proteica en los ribosomas bacterianos y los mecanismos de síntesis de ácidos nucleicos. En función de las dianas los antibióticos se clasifican en diferentes grupos:

1. Antibióticos que actúan sobre la pared celular: en este grupo destacan, entre otros, los antibióticos betalactámicos, monobactámicos, carbapenémicos, glicopéptidos, lipopéptidos y fosfomicina.
2. Antibióticos que actúan sobre la membrana celular: se agrupan en péptidos y lipopéptidos cíclicos.
3. Antibióticos que actúan sobre la síntesis proteica: entre los que destacan macrólidos, tetraciclinas, aminoglucósidos, estreptograminas y ketólidos.
4. Antibióticos que actúan sobre la síntesis de ácidos nucleicos: destacan las quinolonas, rifampicina, metronidazol y sulfamidas.

Desafortunadamente, con la introducción de nuevos quimioterapéuticos las bacterias han revelado su notable capacidad para desarrollar resistencias a la acción de estos, que será analizada en los siguientes apartados de la presente revisión.

1.2. Situación actual de las resistencias a los antibióticos

La sociedad atraviesa la peor crisis sanitaria a nivel global desde la gripe española a principios del siglo XX: la pandemia de COVID-19 producida por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Sin embargo, este problema ha eclipsado otra crisis latente que, de acuerdo con las hipótesis barajadas, puede derivar en un futuro problema de salud global: la resistencia bacteriana a los antibióticos (Murray, 2020).

A primera vista, puede parecer anecdótico hablar sobre resistencias bacterianas en medio de una pandemia viral y, sin embargo, son circunstancias interrelacionadas. La gran tensión que está produciendo la pandemia en los sistemas sanitarios conlleva al uso de medidas de control y protección virales nunca vistas. Prueba de ello es el uso generalizado e indiscriminado de antibióticos como terapia frente a la COVID-19 y más específicamente a las posibles coinfecciones bacterianas derivadas del uso de ventilación mecánica y hospitalizaciones prolongadas. Este uso masivo de antibióticos puede agravar el problema implícito de las resistencias microbianas (Clancy y Nguyen, 2020).

Para comenzar debemos contextualizar los avances realizados con los antibióticos. Gracias al fortuito descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, se inició la era dorada de la medicina. A partir de entonces, el desarrollo de antibióticos llevó a una reducción drástica de la mortalidad de las enfermedades infecciosas bacterianas.(O'Neill, 2014). Sin embargo, los microorganismos al igual que todos los seres vivos han evolucionado para adaptarse a ambientes hostiles, desarrollando resistencias a los antimicrobianos.

La resistencia bacteriana por definición es la capacidad de una bacteria para sobrevivir en ambientes con concentraciones de antibióticos capaces de matar o inhibir el crecimiento de otras bacterias de la misma especie. Es decir, algunas bacterias de la misma especie son capaces de resistir concentraciones antibióticas a las que previamente eran sensibles (Naylor *et al.*, 2018).

Si bien, es cierto que la aparición de resistencias a antimicrobianos (AMR) es un proceso natural y evolutivamente inevitable derivado del uso de los

quimioterapéuticos, por muy correcto y moderado que sea. El problema reside en la sobreutilización y abuso masivo de los antibióticos que empeora y acelera la selección natural de organismos resistentes a los antibióticos (AROs) (O'Neill, 2014).

Por ello, la resistencia a los antimicrobianos (en especial a los antibióticos) se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública mundial en menos de un siglo, amenazando a muchos de los avances médicos que se han realizado (CDC, 2013). De hecho, en 2014 las estimaciones sobre la mortalidad asociada a resistencias bacterianas se acercaban a 700.000 muertes anuales en todo el mundo, de las que 50.000 solo en Estados Unidos y Europa (OMS, 2014).

Sin embargo, la cifra de muertes relacionadas con AMR esperada en 2050 asciende hasta los 10 millones de fallecidos si se continúa con la tendencia actual, de los cuales 40.000 serían europeos. Con estas predicciones, las infecciones por bacterias resistentes constituirían la primera causa de muerte a nivel mundial superando a otras patologías como cáncer o diabetes (Figura 1.1) (O'Neill, 2014).

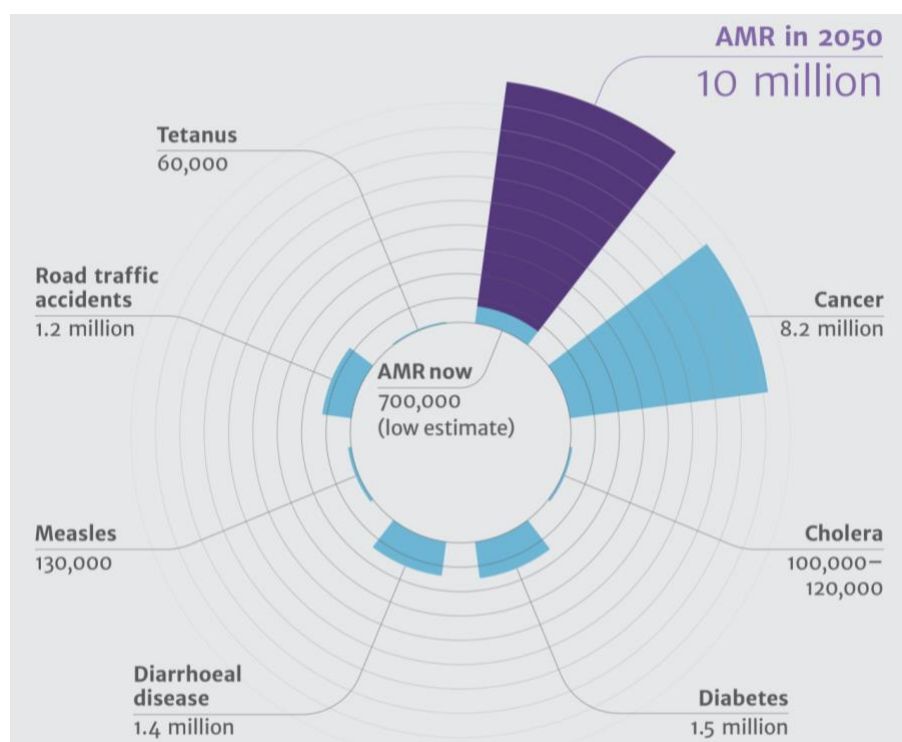


Figura 1.1: Estimaciones sobre muertes atribuibles a resistencias a antimicrobianos comparadas con otras causas mortales en 2050. Tomado de O'Neill, 2014.

Globalmente, existen grandes diferencias en los patrones de AMR relacionadas con el abuso de antibióticos. El consumo mundial de antibióticos en salud humana ha aumentado cerca de un 40% en la primera década del siglo XXI. Solo en Estados Unidos se ha aproximado que hasta el 50% de los antibióticos se prescriben de forma inadecuada o hay falta de adherencia al tratamiento (Murray, 2020).

En concreto, las bacterias que suponen un grave riesgo, por causar la mayoría de las infecciones nosocomiales y por sus altos índices de resistencias, son las agrupadas bajo el acrónimo “ESKAPE”: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* *Pseudomonas aeruginosa* y distintas especies del género *Enterobacter* (De Oliveira *et al.*, 2020).

Además, el ECDC ha definido las cepas bacterianas de especial emergencia: *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), *E. faecium* resistente a vancomicina (VRE), *P. aeruginosa* resistente a fluoroquinolonas, β - lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Enterobacteriaceae* productoras y resistentes a carbapenémicos y *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos. Es tal la importancia de estas superbacterias que ahora mueren más personas a causa de la infección por MRSA que por el VIH / SIDA y la tuberculosis combinados (Boucher y Corey, 2008).

Las infecciones producidas por AROs conllevan graves consecuencias como la prolongación de la enfermedad y de las estancias hospitalarias, como es el caso de infecciones por MRSA con incrementos de 15 días en la hospitalización. Además, las AMR provocan mayores tasas de mortalidad, pérdida de protección tras procedimientos médico-quirúrgicos e incremento de costes al sistema sanitario.

En términos económicos, en la actualidad la resistencia a los antibióticos supone un sobre coste de 1.500 millones de euros anuales en la Unión Europea, de ellos un 10% de la factura afecta a nivel nacional. Las mismas predicciones estiman que en 2050, se producirá un retroceso del PIB mundial de hasta el 3,5%, lo que supone una pérdida de hasta 100 billones de dólares si no se ponen medidas para controlar la emergencia sanitaria de los antimicrobianos en general, incluyendo las resistencias derivadas de tratamientos antipalúdicos (Naylor *et al.*, 2018).

En Europa, la situación ha mejorado en los últimos 7 años (Figura 1.2), desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró en 2014 las resistencias a antimicrobianos como una de las tres mayores amenazas para la salud pública mundial. En consecuencia, se llevó a cabo la implantación de programas nacionales e internacionales para la lucha contra las resistencias bacterianas.

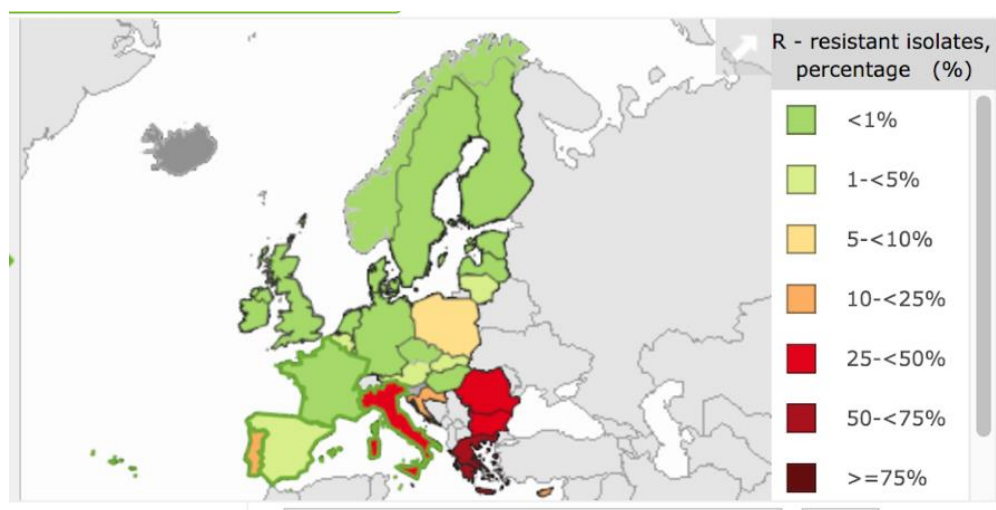


Figura 1.2: Vigilancia de Resistencias Antimicrobianas en 2019. Comparativa entre países de la UE en el periodo (2005-2019) para *K. pneumoniae* resistente a Carbapenémicos. Tomado de ECDC, 2019. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>

Según los últimos informes de la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a Antimicrobianos (EARS-Net) existen distintas combinaciones de especies bacterianas y grupos de antimicrobianos, para las cuales se evidencia un gradiente creciente de norte a sur y de oeste a este. En muchos países las resistencias se encuentran en niveles elevados o estables, como por ejemplo Grecia o Italia con altos índices de resistencias a muchos antibióticos. (ECDC, 2019).

Cabe destacar que, más allá del uso inapropiado de los antimicrobianos en salud humana y animal, existen otros factores que contribuyen, en mayor o menor medida, al desarrollo de las resistencias microbianas (Figura 1.3), como una incorrecta dosificación del antibiótico, la transmisión hospitalaria o la contaminación ambiental con pool de genes de resistencia bacteriana (Holmes et al., 2016).

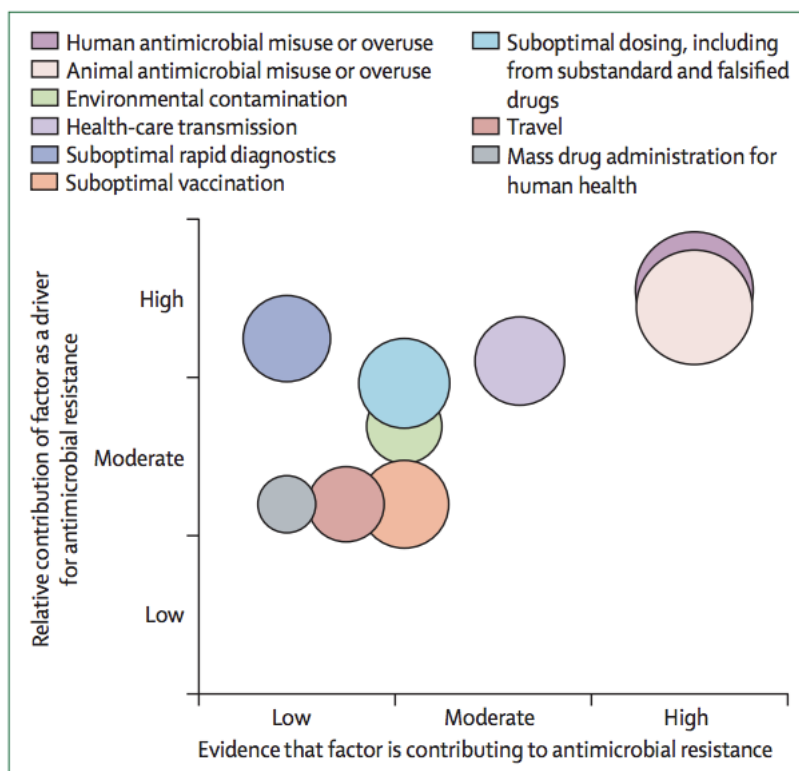


Figura 1.3: Diagrama del papel y relevancia de distintos factores en el desarrollo de resistencias a los antimicrobianos. Tomado de Holmes et al., 2016.

1.3. Aproximación al efecto de la pandemia sobre la problemática de resistencia a los antibióticos

En marzo de 2020 la OMS declaró la enfermedad COVID-19 como emergencia pandémica, tan solo tres meses después de los primeros casos reconocidos por las autoridades sanitarias chinas en la ciudad de Wuhan. El agente etiológico de este nuevo síndrome respiratorio es un nuevo beta-coronavirus conocido como 2019-nCoV (Zhu *et al.*, 2020), cuyo nombre internacionalmente aceptado es SARS-CoV-2.

A nivel epidemiológico y hasta abril de 2021, se han notificado casi 145 millones de casos en todo el mundo, causando más de 3 millones de muertes en 13 meses desde la declaración pandémica. En España, las cifras de contagiados ascienden a casi 3,5 millones de los cuales han fallecido 77.497 personas (Johns Hopkins University, 2020).

En las primeras investigaciones se pensó que el brote zoonótico estaba asociado a un mercado de abastos de la misma ciudad china probablemente derivado del tráfico de animales salvajes vivos. Todavía se investiga si se trata de una posible zoonosis desde murciélagos pues todos los coronavirus de estos mamíferos son alfa y beta coronavirus, aunque diversos estudios filogenéticos apuntan a un posible hospedador intermediario entre quirópteros y seres humanos. Esta familia de virus ARN envueltos ya ha creado brotes epidémicos anteriores como SARS en 2002 en China y MERS en Oriente Medio en 2012 de origen zoonótico también, aunque no de tal magnitud (Sheervalilou *et al.*, 2020).

Se sabe que los coronavirus causan desde resfriados comunes hasta infecciones letales en humanos o mamíferos domesticados. Desde 2002 hasta 2019 se ha desarrollado el proyecto Predict que pretendía analizar virus zoonóticos que pusieran en riesgo la salud pública. De hecho, en 2007, científicos chinos advirtieron del peligro de una probable pandemia de coronavirus fruto de la sinergia de 3 eventos: la característica recombinación genética de estos virus, el gran reservorio de coronavirus presente en los murciélagos y la peculiar cultura culinaria del sur de China relacionada con el consumo de animales exóticos salvajes (Chen *et al.*, 2007).

A vista del ejemplo de la COVID-19, nos encontramos en la antesala de una posible pandemia relacionada con bacterias resistentes para las cuales no tengamos antimicrobianos eficaces. Por ello, la industria farmacéutica debe basarse en las necesidades del futuro más que en la actualidad pues el problema reside en la falta de financiación y de búsqueda de nuevos antibióticos. Las empresas biofarmacéuticas han abandonado la investigación sobre antibióticos en los últimos 40 años, al ser estos productos menos lucrativos que otros medicamentos enfocados a enfermedades crónicas y oncológicas (Morris y Wright, 2020).

En la actual situación, queda patente la importancia de la globalización, los movimientos migratorios y el comercio, en la dispersión de las enfermedades infecciosas, pues en un intervalo de tres meses, el SARS-CoV-2 había llegado a la mayoría de países del mundo. Con respecto a las resistencias a antimicrobianos, la globalización se encarga de la distribución de Enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) (Schwartz y Morris, 2018).

2. OBJETIVOS

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo general actualizar la situación de las resistencias bacterianas en el contexto de la pandemia de la COVID-19. En términos específicos, los objetivos se pueden desglosar en los siguientes apartados:

1. Revisar las causas del aumento de la resistencia bacteriana.
2. Analizar las posibles coinfecciones bacterianas y la prescripción de antibióticos en pacientes con la patología de la COVID-19.
3. Evaluar el impacto del uso de antibióticos durante la pandemia en el contexto de las resistencias bacterianas.
4. Aproximar el enfoque “One Health” en el contexto actual de la salud pública.
5. Considerar distintas estrategias en la lucha contra las bacterias resistentes.

3. METODOLOGÍA

Para la realización del siguiente trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica sobre las resistencias antimicrobianas en los estudios científicos publicados en las bases de datos PubMed (NCBI), Scopus (Elsevier), Web of Science, Google Académico y Science Direct (Elsevier) entre otras. De la misma forma, se consultaron las páginas web de diferentes organismos oficiales nacionales e internacionales de salud y seguridad sanitaria, como ECDC, OMS, AEMPS y FDA. Igualmente se buscó información sobre el SARS-CoV-2 y la COVID-19 a través de las mismas plataformas, buscando posibles nexos entre resistencias a los antibióticos y la actual pandemia de COVID-19. En la mayoría de los casos se han revisado trabajos en inglés por ser el idioma más común en el ámbito científico, aunque puntualmente se repasaron guías y artículos en castellano. Algunas de las revistas consultadas, pertenecientes al cuartil Q1 por su impacto, son: *Antibiotics*, *Nature* y *The Lancet*.

Los criterios de inclusión de la búsqueda de artículos y revisiones se basaron en una estrategia con palabras clave tales como “antimicrobial resistance and COVID-19”, “antibiotics consumption”, “SARS-CoV-2 co-infections”, “multi-drugs resistant

bacteria”, “coronavirus”, “antibiotic stewardship in COVID-19”, “One Health” y “COVID-19”. En la búsqueda se acotaron los resultados usando los operadores booleanos “AND” y “OR” excluyendo el uso del operador “NOT”.

Paralelamente a la estrategia previa, se siguió un planteamiento temporal debido al exceso de producción científica entre 2020 y 2021 con respecto a la COVID-19, dando prioridad a los artículos más recientes y a los más citados. Por ello y para realizar un trabajo con la información más innovadora, el rango temporal de la búsqueda se acotó entre los años 2015-2021, entendiendo que aquellos trabajos relacionados con la pandemia se circunscriben entre 2020 y 2021. Cabe destacar que se han revisado artículos de periodos anteriores a 2015 que pueden ser considerados como fundamentales en el ámbito que se han utilizado, aunque son minoritarios.

En general, la presente revisión bibliográfica se ha dividido en 5 partes: situación actual de la resistencia bacteriana, causas del aumento de estas, coinfecciones bacterianas y uso de antibióticos en pacientes de COVID-19, enfoque “One Health” en la pandemia y estrategias contra las resistencias antibacterianas.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Causas del aumento de las resistencias bacterianas

4.1.1. Mecanismos de adquisición de resistencias bacterianas

Para comprender el aumento de los fenotipos de bacterias resistentes a antibióticos hay que tener en cuenta la respuesta bacteriana evolutiva a la exposición a los quimioterapéuticos y los mecanismos básicos de acción de todo fármaco.

En términos generales, para que un antibiótico cumpla con su función bactericida o bacteriostática debe poder penetrar en la célula y unirse a su diana celular y con ello inactivar a la bacteria. Se concluye entonces que los mecanismos moleculares de resistencia se basan en disminuir la concentración intracelular del antibiótico o modificar la diana de este. Los principales mecanismos de resistencia son (Figura 4.1):

1. Disminución de las concentraciones intracelulares de antibióticos. La célula modifica la permeabilidad de su pared y membrana celular (Tenover, 2006):
 - a. Alteración de porinas de la envoltura nuclear.
 - b. Activación de sistemas de expulsión, o bombas de eflujo, para detoxificar la célula de sustancias nocivas situadas en el citoplasma.
2. Inactivación de antimicrobianos por producción de enzimas bacterianas inhibidoras gracias a la incorporación de elementos genéticos móviles.
3. Alteraciones de las dianas terapéuticas, como las PBPs, disminuyendo la afinidad de la diana por un determinado antibiótico, pero conservando su función biológica.

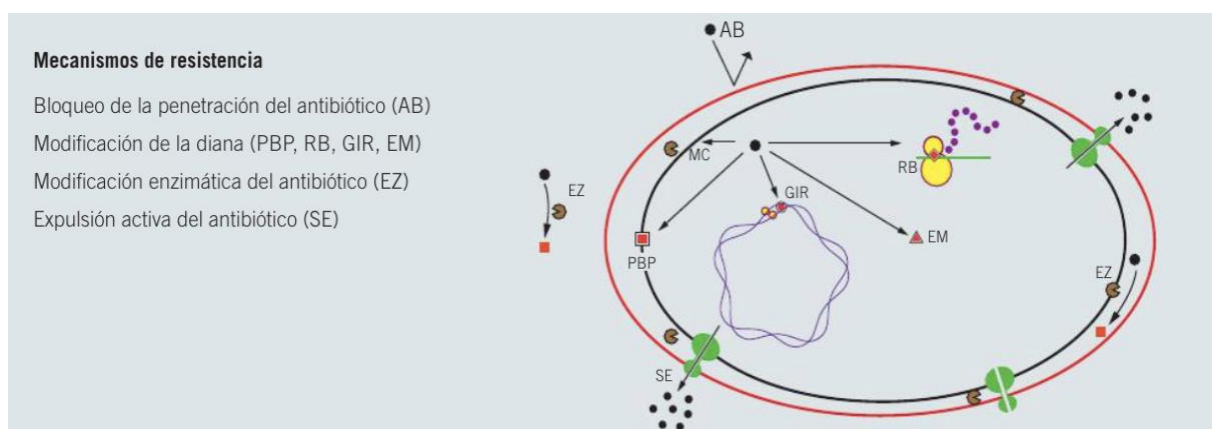


Figura 4.1: Mecanismos de resistencia bacteriana a los antimicrobianos. Tomado de Prats y Almirante, 2013.

A su vez, la presión selectiva derivada del uso de antibióticos favorece a las bacterias que portan mutaciones que les permiten sobrevivir en ese ambiente. Al más puro pragmatismo darwiniano de “la supervivencia del más fuerte”, aquellas cepas portadoras sobreviven, crecen y se dividen fijando las nuevas características. Este proceso de adquisición de las resistencias por mutación y selección se denomina, “transmisión vertical de genes” o “evolución vertical” (Figura 4.2-A).

Además, más allá de la evolución vertical, existe la “transmisión horizontal de genes”, basada en la transferencia genética entre bacterias coexistentes, de igual o diferente especie (incluso entre distintos géneros) a través de elementos genéticos móviles. (Figura 4.2-B).

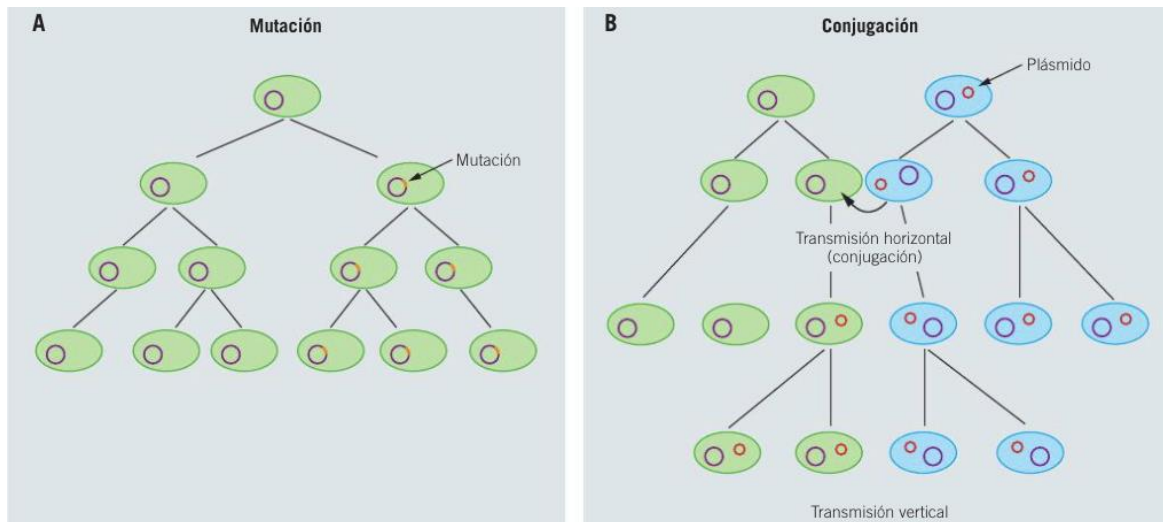


Figura 4.2: Representación de la adquisición de la resistencia. Tomado de Prats y Almirante, 2013.

4.2-A: Transmisión vertical de resistencia bacteriana (mutación cromosómica).

4.2-B: Transmisión horizontal de elementos genéticos móviles portadores de resistencias.

La transmisión horizontal se fundamenta en el intercambio de genes portadores de resistencias microbianas que pueden hallarse en distintos tipos de pools de información genética (plásmidos, transposones, integrones, bacteriófagos o incluso ADN libre) que se movilizan a través de distintos mecanismos: conjugación (transferencia plasmídica), transducción (transferencia mediada por fagos) y transformación (incorporación de ADN libre). (Figura 4.3) (Hall *et al.*, 2017):

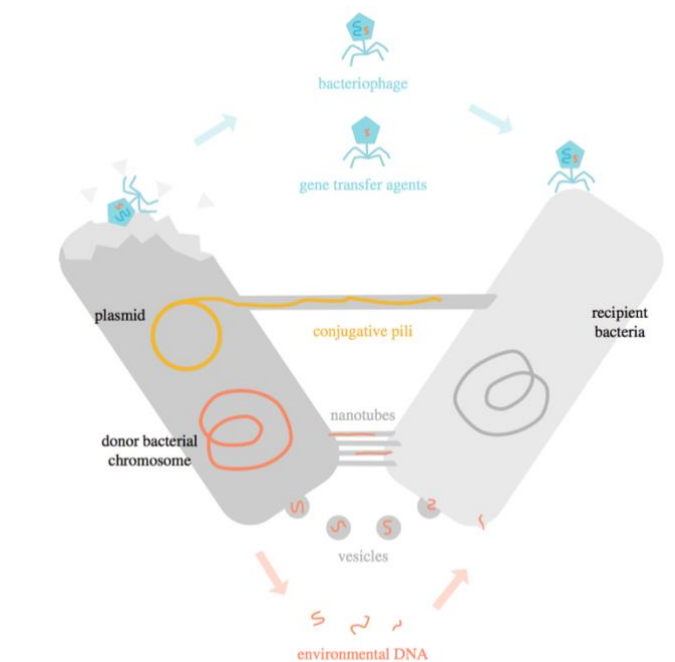


Figura 4.3: Rutas de Transferencia genética horizontal en bacterias. Rojo: transformación. Azul: transducción. Amarillo: Conjugación. Tomado de Hall *et al.*, 2017

Gracias a las vías de difusión de los genes portadores de resistencias, las bacterias se adaptan rápidamente a la introducción de cualquier antibiótico en el ambiente. Aunque, una sola incorporación de ADN no sea suficiente para obtener la resistencia definitiva, sí permite abrir el camino para adquirir mutaciones o intercambios genéticos adicionales, que resulten en bacterias multirresistentes (McManus, 1997).

Si el proceso evolutivo lógico de las bacterias es la generación de mecanismos de defensa contra los antibióticos sabemos entonces que el factor tiempo es indispensable y prioritario. Por ello, hay que retrasar lo máximo posible la aparición de las resistencias bacterianas especialmente ante aquellos antibióticos de último recurso. Sin embargo, las malas prácticas o abuso masivo de antibióticos, la falta de nuevos antibióticos en el mercado y la globalización han hecho que se haya acelerado vertiginosamente la aparición de resistencias (Bennett, 2008).

4.1.2. Abuso histórico de antibióticos

Como se ha comentado en apartados anteriores, el abuso generalizado de antibióticos es uno de los factores responsables de la rápida aparición de resistencias a los antimicrobianos. Diversos estudios realizados entre los años 2000 y 2015 han estimado que el consumo global de antibióticos ha aumentado en un 39%, debido a la mayor accesibilidad de los países de ingresos medios y bajos, especialmente China (3,8 billones de DDD) e India (6,3 billones de DDD) (Frost *et al.*, 2019).

De la misma forma, se avisa sobre el incorrecto uso de antibióticos en salud humana. De acuerdo con el CDC, más del 50% de antibióticos prescritos en medicina se utilizan incorrectamente o se prescriben de forma profiláctica. Esta prescripción inadecuada se explica porque los facultativos médicos prescriben basándose en la experiencia previa, sintomatología y epidemiología local lo que en caso de error, no solo no logra una curación rápida, sino que agrava la aparición de resistencias en la microbiota del paciente, como es el caso de *Clostridium difficile* presente a veces en la microbiota intestinal y que puede desarrollar resistencia en ausencia de competencia con la microbiota comensal, como en periodos post-antibióticos, cuando esta bacteria puede generar hasta el 10% de las infecciones relacionadas con microorganismos resistentes (Ventola, 2015).

Ante esta situación, en 2017 la OMS desarrolló un programa, AWaRe, para clasificar los antibióticos en función de las infecciones para los que debe usarse y el posible riesgo de desarrollo de resistencias a los mismos: Access (Riesgo 1 o accesibles en todo momento), Watch (Riesgo 2 o bajo vigilancia), Reserve (Riesgo 3 o reservados) y Antibióticos no recomendados (Riesgo 4).

A pesar de los esfuerzos realizados por la OMS, un estudio de 2020 realizado antes de la pandemia estimó que el consumo de antibióticos Access y Watch había aumentado en un 26% y 90%, respectivamente, especialmente debido al uso en países de ingresos medios y bajos, como China o India. Otro factor clave es la falta de métodos diagnósticos microbiológicos rápidos en estos países y medidas de concienciación sobre el consumo de antibióticos (Klein *et al.*, 2021).

En Europa, los datos epidemiológicos del servicio de Vigilancia de Consumo de Antibióticos del ECDC (ESAC-Net) estiman en 19,4 DDD por 1000 habitantes, lo que supone a grandes rasgos, una leve disminución, estadísticamente significativa, entre 2010 y 2019, aunque la disminución no afecta por igual a todo el continente.

Siguiendo con la tendencia bajista europea, España ha mejorado sus datos de consumo medio de 28,1 DDD en 2015 hasta 24,9 DDD en 2019 (Figura 4.3).

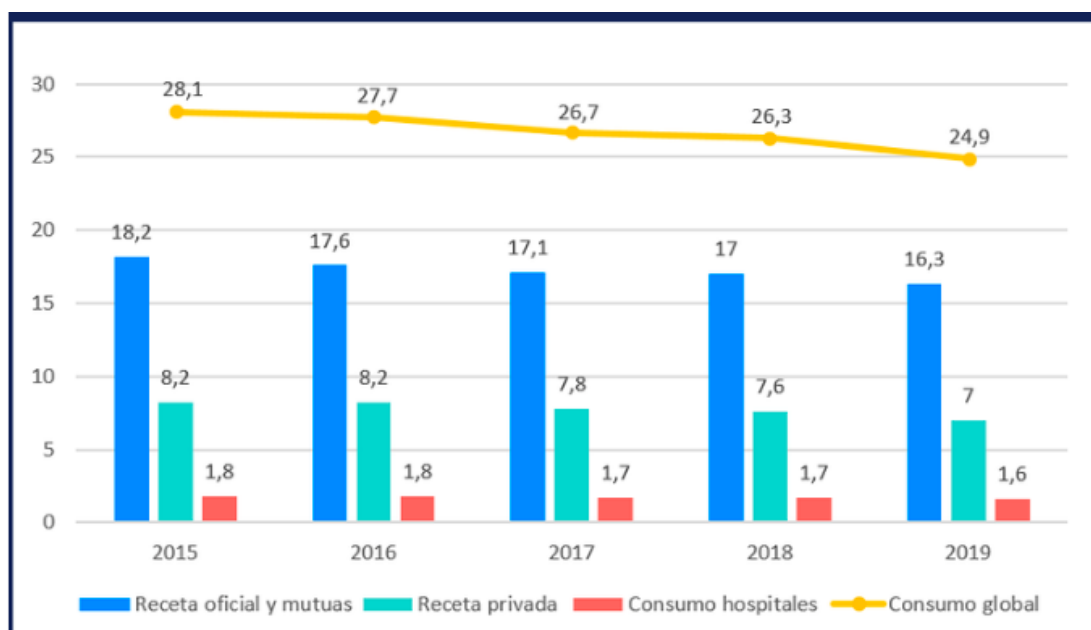


Figura 4.3: Consumo de antibióticos en salud humana 2015-2019. Tomado de PRAN 2019
Disponible en: <https://n9.cl/h602d>.

4.1.3. Mercado actual de antibióticos

La caída de la síntesis química completa de nuevos antimicrobianos, junto a la menor rentabilidad en relación con otros medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades crónicas (hipertensión, patologías psiquiátricas, reumatológicas, cáncer, etc.) han motivado este desinterés de la industria farmacéutica por la búsqueda de nuevos antibióticos. Desde el descubrimiento de las quinolonas en 1980 no se han hallado nuevas familias, sino que los nuevos antibióticos son pequeños cambios moleculares de los hasta entonces descritos (Hamad, 2010).

Actualmente, menos del 5% de la inversión en la industria farmacéutica va a parar al desarrollo de antibióticos y generalmente este proceso es asumido por pequeñas y medianas compañías biofarmacéuticas, a las que el proceso de investigación y desarrollo les supone un desafío costoso, lento e incluso a veces infructuoso (Frost et al., 2019).

4.2. Análisis de las resistencias bacterianas en el contexto de la pandemia

La pandemia actual de la COVID-19 ha cambiado la forma de entender e interpretar los datos relacionados con la resistencia bacteriana de forma permanente. En este apartado se tratará el impacto de la COVID-19 en la aparición, carga y transmisión de resistencias a los antimicrobianos dejando para sucesivos puntos el efecto de las resistencias en pacientes con COVID-19. Este análisis se realiza a través de 3 tres aspectos a tratar: cambios en el uso de antibacterianos, prevención de infecciones y en los sistemas sanitarios (Knight et al., 2021).

4.2.1. Cambios en el uso de antibacterianos

Salvando el hecho del uso de antibióticos en algunos pacientes con COVID-19, prestaremos atención a la disponibilidad de estos fármacos y a las dificultades económicas que deben hacer frente los gobiernos ante la pandemia de coronavirus.

En primer lugar, la COVID-19 ha afectado directamente a las cadenas de suministro y a la fabricación de antibióticos de forma global, produciendo así cambios en los patrones de uso de estos (FDA, 2020). Estos problemas relacionados con los suministros preocupan en la emergencia de resistencias bacterianas por el uso de antibióticos poco óptimos como antibióticos alternativos de amplio espectro. La mayoría de la producción de antibacterianos se concentra en China o India, dejando a muchos sistemas sanitarios del mundo desabastecidos ante cortes de suministro, restricciones comerciales o retrasos en mercancías (Guerin *et al.*, 2020).

Por su parte, las autoridades europeas aún no han analizado el consumo de antibióticos durante 2020 pero se espera una disminución en el consumo en el sector comunitario debido a las restricciones impuestas. En algunos países como Italia o Portugal, los primeros sondeos apuntan a una disminución del 20% en el consumo de antibacterianos durante el primer semestre de 2020 en comparación con el mismo periodo de 2019 (Gagliotti *et al.*, 2020). Actualmente, los datos preliminares del sector hospitalario indican un repunte en el citado debido a los protocolos de manejo clínico establecido en pacientes de COVID-19 (Huttner *et al.*, 2020).

4.2.2. Prevención de infecciones

Afortunadamente, muchas de las medidas para limitar la expansión del citado coronavirus, dificultan también la dispersión de ARO. Se sabe que aquellos países que controlan mejor la diseminación de patógenos, tienen índices de AROs inferiores, independientemente del abuso de antibióticos (Collignon y Beggs, 2020).

Uno de los puntos a destacar es el incremento de la higiene comunitaria. La higiene de manos recomendada para prevenir la transmisión de SARS-CoV-2 sirve también para reducir la incidencia de patologías diarreicas en un 30% y por tanto se reduce el sobreuso de antibiótico para estas enfermedades digestivas especialmente en países endémicos (Fink *et al.*, 2020). De la misma forma, las transmisiones zoonóticas de ARO disminuyen con el aumento de la higiene y de la seguridad alimentaria (Hernández *et al.*, 2020).

Con respecto a la higiene en los ambientes domésticos, el uso de biocidas como la lejía, en pequeñas concentraciones, puede suponer la selección de microorganismos resistentes tanto a biocidas como a antibióticos, aunque en este aspecto falta por comprender los mecanismos de resistencia (Maillard *et al.*, 2020).

Otro de los aspectos derivados de la pandemia a destacar es la imposición de medidas de distanciamiento físico, uso de mascarillas y confinamientos. Con ello, a la vez de cortar las cadenas de transmisión del SARS-CoV-2 también se hace lo propio para AROs. En contrapartida con estos datos, los confinamientos domiciliarios prolongados han podido incrementar la transmisión de otros patógenos, como *S. pneumoniae*, entre miembros de la unidad familiar lo que aumenta el uso inapropiado de antibióticos además de niveles superiores de ARO (Maillard *et al.*, 2020).

Por último, las restricciones de viajes impuestas por la pandemia dejan un aspecto positivo: la posible reducción del transporte de genes de resistencias bacterianas, como NDM-1, reduce la diseminación de ARO (Arcilla *et al.*, 2017).

4.2.3. Cambios en el sistema sanitario

La pandemia ha cambiado la forma en la que la población solicita atención sanitaria y a su vez ha desestructurado los sistemas sanitarios por la dedicación a pacientes con COVID-19.

Por un lado, la saturación del personal sanitario dedicado plenamente a pacientes COVID-19 ha llevado a la paralización de programas de vacunación y retrasos en juicios clínicos y tratamientos de infecciones crónicas como malaria, VIH o tuberculosis, así como infecciones de transmisión sexual en muchos países. Todo ello conduce a una mayor transmisión en aquellos pacientes portadores de ARO (Sosler, 2020). Una consecuencia positiva de la COVID-19 en el aspecto de la vacunación es el incremento de la aceptación ciudadana de la vacuna de la gripe para evitar desarrollar esta enfermedad de sintomatología similar a la COVID-19. De esta manera se evita la prescripción de antibióticos para pacientes con patologías pseudogripales y las posibles complicaciones bacterianas posteriores (Knight *et al.*,

2018). Además, en este año 2021, la puesta en marcha de programas de vacunación frente al SARS-CoV-2 en países desarrollados ayudará a reducir el uso continuo y persistente de antibacterianos porque se reducirán los pacientes nosocomiales con COVID-19. (Knight *et al.*, 2021).

Por otro lado, la pandemia ha conducido al auge de la telemedicina en países de altos ingresos, mientras que en otros países ha reducido drásticamente la asistencia sanitaria comunitaria sin alternativas retrasando tratamientos que a largo plazo pueden suponer mayores tasas de hospitalización. La telemedicina, a pesar de sus muchas ventajas, disminuye el contacto médico-paciente y la toma de muestras microbiológicas e incorpora en sus paquetes de Atención Primaria la prescripción de antibióticos por precaución, profilácticos, agravando el problema del consumo de antibacterianos (De Waele *et al.*, 2021). Este hecho junto con la aparente sobreprescripción de antibióticos en pacientes con COVID-19 chocan de frente con los mensajes de las autoridades a la sociedad de que los antibióticos no funcionan en infecciones virales, lo que motiva a los pacientes con síntomas similares a resfriado o gripe a solicitar a los facultativos la prescripción de estos antimicrobianos, como ocurrió en la pandemia de gripe A de 2009.

4.3. Coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19

En el presente apartado se expone la patología de COVID-19 poniendo el foco en las posibles coinfecciones o sobreinfecciones microbianas y los tratamientos antibióticos usados, así como los riesgos que tiene esta práctica sobre las AMR.

4.3.1. ¿Qué es la enfermedad por COVID-19?

La infección por SARS-CoV-2 genera un síndrome multiorgánico característico denominado COVID-19. Entre los síntomas destacan fiebre, tos, mialgia, fatiga y en aquellos casos moderados o graves, disnea (Zhu *et al.*, 2020).

De acuerdo con las principales investigaciones actuales, la patogenia se inicia por la integración del virus en células que presentan el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), presentes en pulmones, corazón, intestino y riñones, entre otros órganos. La internalización y replicación viral en las células infectadas pone en marcha procesos de lisis celular, y con ello, destrucción tisular. En el caso de infección de enterocitos, puede derivar en alteraciones de la hemostasia intestinal (Lammers *et al.*, 2020). Por su parte, el sistema inmunitario sufre una desregulación y produce una liberación masiva de citoquinas, especialmente de la familia IL-1 e IL-6 (Bengoechea y Bamford, 2020). Estas citoquinas median la respuesta antivírica que genera inflamación e infiltración derivando en un mayor daño epitelial alveolar y un edema pulmonar (Ramon y Agüeras, 2020).

Con respecto a la gravedad de la enfermedad, esta puede variar entre asintomática, leve o moderada hasta grave, siendo la tasa de hospitalización entre el 8-20% en pacientes de COVID-19, según los factores de riesgo asociados. Los factores de riesgo de la enfermedad son principalmente el sexo masculino, la edad avanzada (media actual de edad de 62 años, aunque anteriormente en 2020, era de 72 años) y/o otras comorbilidades como inmunodepresión, enfermedades cardiovasculares o pulmonares. La conjunción de algunos de estos factores está asociada con alto riesgo de mortalidad en pacientes de COVID-19 grave. Por ejemplo, la tasa de mortalidad de pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) con ventilación mecánica es del 50% (Docherty *et al.*, 2020).

4.3.2. Mecanismo de acción bacteria-COVID-19

Otros de los elementos clave en el aumento de la comorbilidad en infecciones respiratorias víricas son las coinfecciones microbianas (bacterianas, víricas o fúngicas). De hecho, en las pandemias de *influenzavirus*, como, por ejemplo, las de 1918 y 2009, entre el 20-30% de los fallecimientos fueron consecuencia directa de las infecciones bacterianas posteriores. En el caso de la infección por SARS-CoV-2, los primeros artículos científicos de marzo de 2020 cifran en más del 50% los pacientes de COVID-19 en UCI fallecidos a causa de infecciones bacterianas secundarias (Zhou *et al.*, 2020).

En esta situación de infección por SARS-CoV-2 y bacteriana se plantean tres posibles escenarios según el momento de inicio de cada infección:

1. Neumonía viral/bacteriana combinada (coinfección).
2. Infección viral seguida de una infección bacteriana secundaria. Esta última puede ser una bacteriemia, neumonía bacteriana o infección de tracto urinario.
3. Colonización o infección respiratoria bacteriana seguida de infección por SARS-CoV-2.

En cualquiera de los tres casos, una infección bacteriana acompañante a la COVID-19 empeora el pronóstico del paciente. De acuerdo con diversos autores, la interacción entre el virus, las posibles bacterias oportunistas y las defensas del hospedador se produce a diferentes niveles (Figura 4.4), aunque se debe tener en cuenta que no se conocen profundamente los mecanismos fisiopatológicos de la infección por SARS-CoV-2 (Bengoechea y Bamford, 2020; Tay *et al.*, 2020):

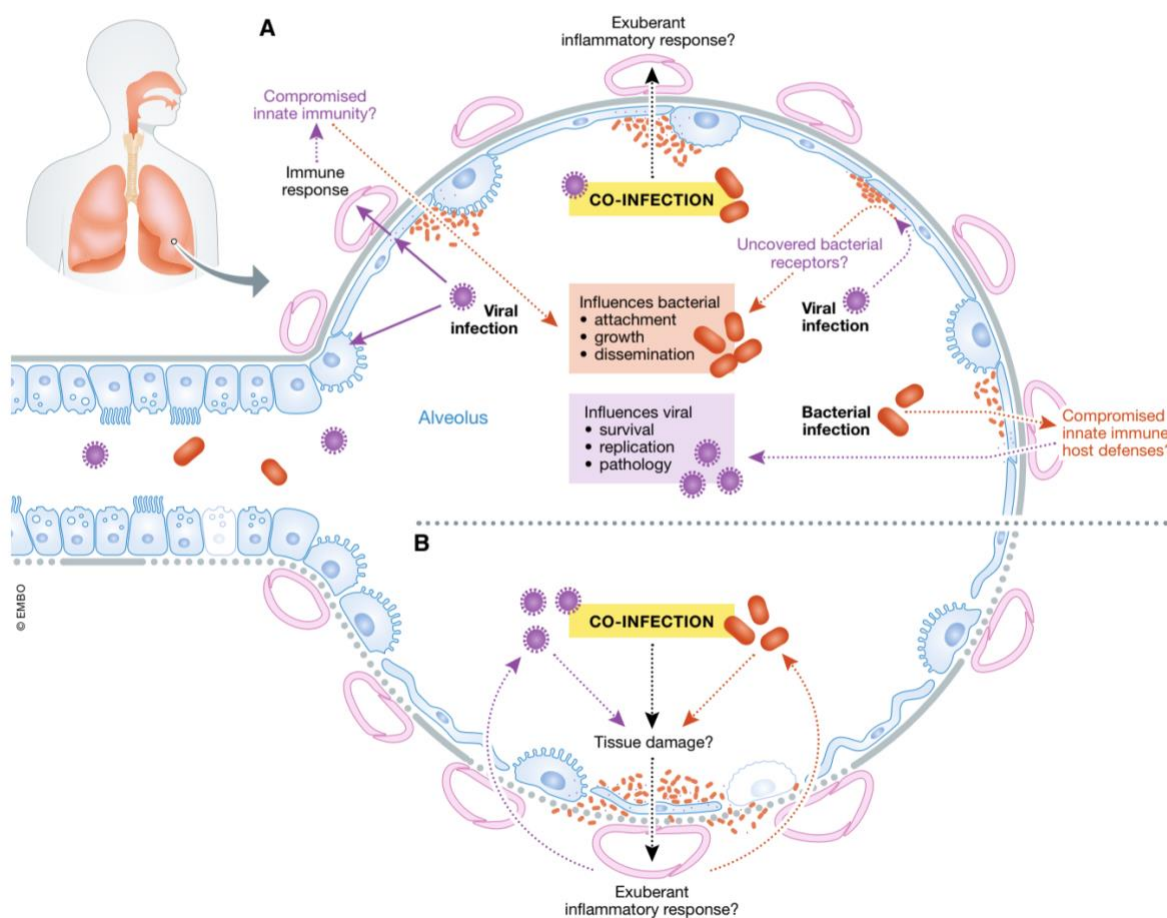


Figura 4.4: Interacción entre SARS-CoV-2, bacterias y defensas del huésped. Tomado de: Bengoechea y Bamford (2020).

1. Los factores de virulencia del SARS-CoV-2 interactúan con los alvéolos pulmonares y evaden la respuesta inmune, esencialmente la respuesta innata. Así, la debilidad inmune puede ser aprovechada por las bacterias para colonizar y adherirse al tejido pulmonar, incrementando con ello el riesgo de diseminación sanguínea y las posibles septicemias. Esta invasión bacteriana de las vías respiratorias mediada de forma vírica ocurre también en infecciones por *Rhinovirus* o *Influenza*.

De la misma forma, el virus SARS-CoV-2 se cree que despliega diferentes proteínas, como ORF6 o N, con el fin de bloquear las rutas de señalización del interferón (IFN) y su producción, la cual es esencial en la actividad antiviral. En este sentido, se sabe que niveles bajos de IFN tipo I están asociados con mayor riesgo de contraer infecciones bacterianas secundarias.

2. Por otro lado, las coinfecciones bacterianas en el sistema respiratorio amortiguan la activación de las defensas del hospedador a través de la inactivación parcial de factores nucleares que participan en las respuestas antivirales, como NF-κB. También promueven la producción de interferones IFN tipos I y III, responsables de la mayor síntesis celular de receptores ACE2, ya que estos a su vez están regulados por genes estimulados por IFN. De esta manera, se facilita la infección de SARS-CoV-2 (Hoffman *et al.*, 2020).
3. Igualmente, se sabe que el citado coronavirus es capaz de producir la lisis celular de enterocitos *in vitro*, por lo que se cree que, en casos de COVID-19 severos, la microbiota intestinal se ve afectada, siendo un factor conocido de predisposición a sufrir infecciones bacterianas secundarias pulmonares (Docherty *et al.*, 2020).
4. De manera conjunta, las infecciones virales y bacterianas agravan el daño tisular y conducen a una exagerada respuesta inflamatoria (Figura 4.5), mediada por una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-10), denominada tormenta de citoquinas, que en última instancia, pueden causar daños en otros órganos.

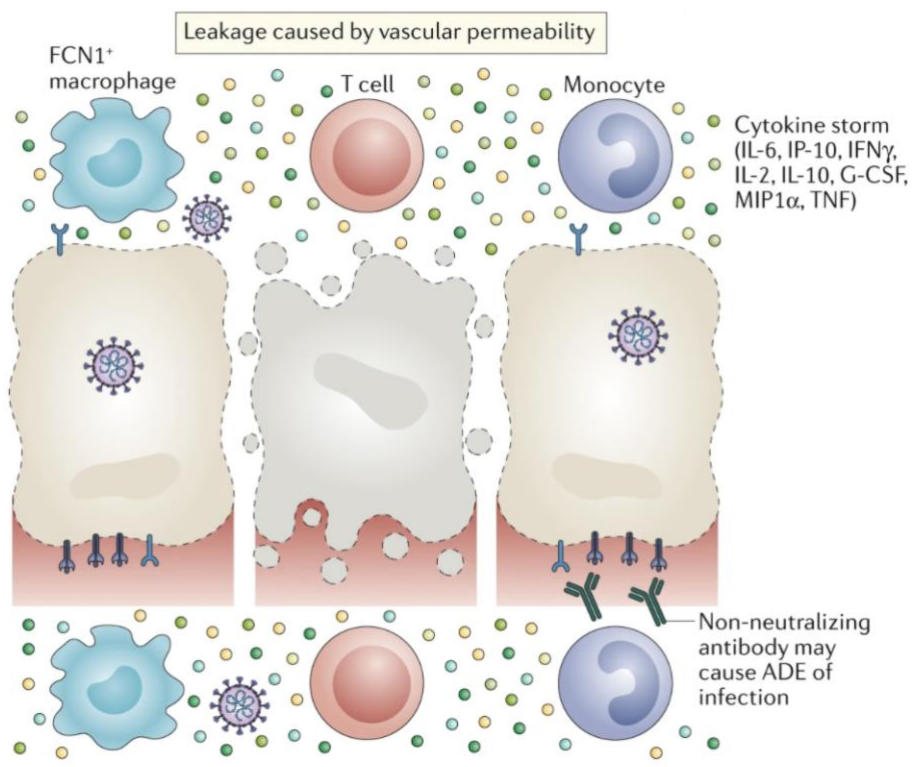


Figura 4.5: Disrupción de mecanismos inmunitarios a causa de la infección por SARS-CoV-2. Tomado de Tay *et al.* (2020).

4.3.3. Terapias contra la COVID-19 y las coinfecciones bacterianas

La falta de terapias eficaces autorizadas para tratar la COVID-19 en pacientes graves ha llevado a la realización de ensayos clínicos con fármacos inmunomoduladores, como glucocorticoides antiinflamatorios o tocilizumab y uso de productos biológicos (interleucinas IL-6, IL-1 o terapias de citoquinas tipo I y III recombinadas). Diversos investigadores avisan sobre los riesgos de las terapias inmunomoduladoras ya que pueden fomentar el riesgo de infecciones bacterianas secundarias fatales (Bengoechea and Bamford, 2020; Tay *et al.*, 2020).

En el aspecto no farmacológico, una pauta común en pacientes de COVID-19 severo es la asistencia por ventilación mecánica. Sin desaconsejar su uso, se advierte sobre el riesgo que conlleva en la aparición de coinfecciones bacterianas. Se estima que más del 90% de las neumonías nosocomiales derivan del uso de ventiladores.

De la misma forma, la prolongación de la estancia media hospitalaria de 7 a 14 días, en pacientes de COVID-19, aumenta notablemente el riesgo de infecciones nosocomiales, incrementando la susceptibilidad a padecer una infección multirresistente mortal, especialmente en UCI (García-Vidal *et al.*, 2020).

La posibilidad de contraer infecciones bacterianas en pacientes de COVID-19, la elevada mortalidad asociada a coinfecciones en anteriores pandemias víricas y la falta de terapias específicas contra la COVID-19 han sido las causas justificantes del uso empírico de antibióticos en la mayoría de los pacientes de este coronavirus. A esto también contribuyó la sobrecarga del sistema sanitario en el aspecto de diagnóstico microbiológico y a la dificultad de diferenciar clínica y radiológicamente la neumonía bacteriana de la vírica, tomando así el principio de precaución (Langford *et al.*, 2020). Aunque la evidencia científica es muy limitada, se cree que estas infecciones bacterianas son menos frecuentes en COVID-19 (6,9%) que en MERS (17%) (Rawson *et al.*, 2020).

4.3.4. Metaanálisis de infecciones bacterianas en pacientes con COVID-19

A raíz de lo expuesto en apartados anteriores, muchas guías clínicas de todo el mundo recomiendan el uso de antibióticos en pacientes de COVID-19, aun siendo un tratamiento ineficaz contra virus y asumiendo la preocupación del uso excesivo de antibióticos y los riesgos que conlleva para la salud pública en cuanto a las resistencias microbianas (Lippi y Plenabi, 2020).

Sin embargo, conocer las proporciones de pacientes de COVID-19 con infección bacteriana resulta esencial para redefinir el uso razonable de los antibióticos en estos pacientes con el fin de minimizar las consecuencias negativas.

El primer metaanálisis mundial sobre infecciones bacterianas confirmadas en pacientes de COVID-19 hospitalizados fue publicado en mayo de 2020 e incluye 30 estudios de países como China, Estados Unidos o España. En él, se estima que el 7% de los pacientes de COVID-19 padecían coinfecciones bacterianas, cifra que asciende hasta el 14% si sólo se contabilizan los pacientes ingresados en UCI.

En esta revisión los patógenos bacterianos más frecuentes en estas infecciones fueron *Mycobacterium pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae* a diferencia de los estreptococos típicos de otras infecciones de influenza. Otras bacterias oportunistas halladas fueron *Chlamydia* spp., *Enterococcus faecium* y *Serratia marcescens* (Figura 4.6).

Aunque no se especificaron patrones de resistencia bacteriana, sí se detectaron casos de *K. pneumoniae* BLEE, *Acinetobacter baumannii* multirresistente, *S. aureus* MRSA y *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos (Lansbury et al., 2020).

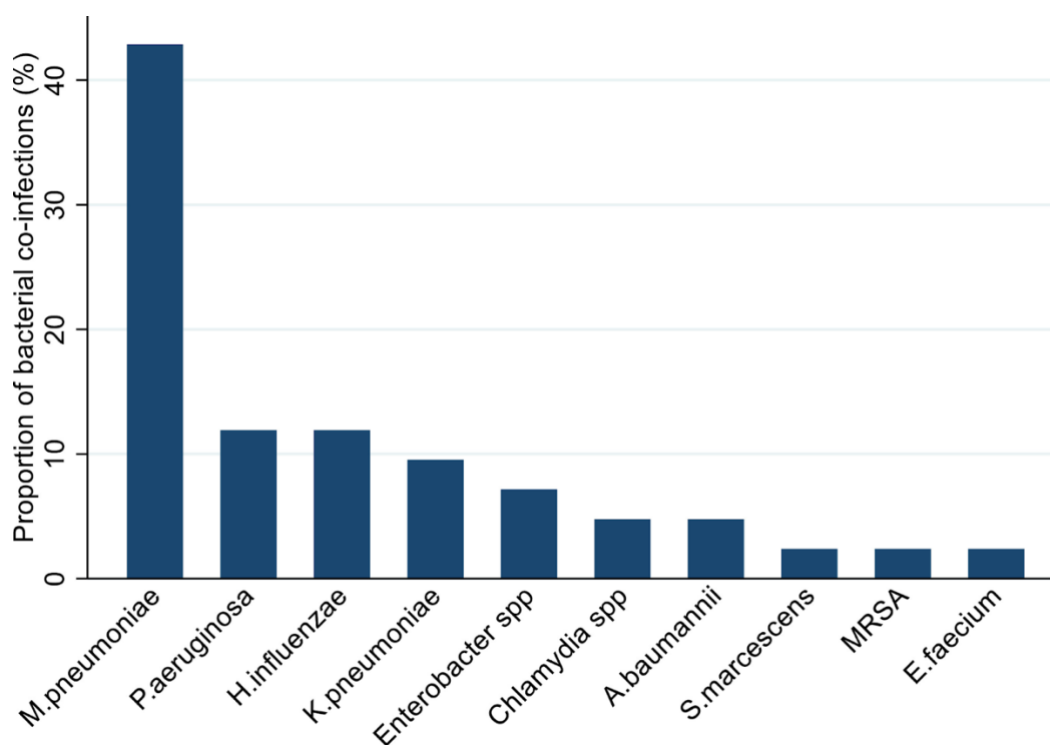


Figura 4.6: Patógenos bacterianos detectados en pacientes de COVID-19. Tomado de: Lansbury et al. (2020).

En la última actualización del metaanálisis de Langford disponible en el sitio web <https://www.tarrn.org/covid> se comunicó una tasa de infección bacteriana media del 8%. Sin embargo, en aquellos pacientes críticos con COVID-19 dicha tasa se coloca en un 16%. En este análisis de 24 estudios realizados a nivel mundial clasifican las infecciones bacterianas en 2 categorías: coinfecciones e infecciones secundarias con tasas del 4,9% y 16%, respectivamente. En esta ocasión las infecciones nosocomiales mayoritarias fueron causadas por *M. tuberculosis* (42%), *P. aeruginosa* y *H. influenzae* (Langford et al., 2020).

A pesar de que los datos no avalan el uso indiscriminado de antibióticos, el estudio colaborativo ISARIC estima que el 79,9% de los pacientes de COVID-19 hospitalizados recibieron antibacterianos (Preprint: Baille *et al.*, 2021). Concretamente se usaron mayormente antimicrobianos de amplio espectro como fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación. En ensayos clínicos se ha probado el uso mixto de azitromicina con hidroxiclороquina, sin mucha evidencia científica en su favor y con la contrapartida de efectos secundarios cardíacos (Rawson *et al.*, 2020).

En el caso específico de España, donde afectó especialmente la primera ola de la pandemia de COVID-19, se avisa sobre el incremento exponencial del uso de antibióticos de amplio espectro contra una gran variedad de familias bacterianas. Con respecto a febrero de 2020, en el mes de marzo de 2020 aumentó el uso de ceftriaxona (204%), doxiciclina (517%) y colistina (145%). Llama especialmente la atención el ejemplo de la azitromicina con un aumento del 400% en un solo mes (Figura 4.7). El uso indiscriminado de este macrólido, puede conducir a una disminución significativa de su eficacia en un corto periodo de tiempo. En los hospitales españoles la etiología de las infecciones bacterianas coincide con la presentada por el primer metanálisis (González-Zorn, 2021).

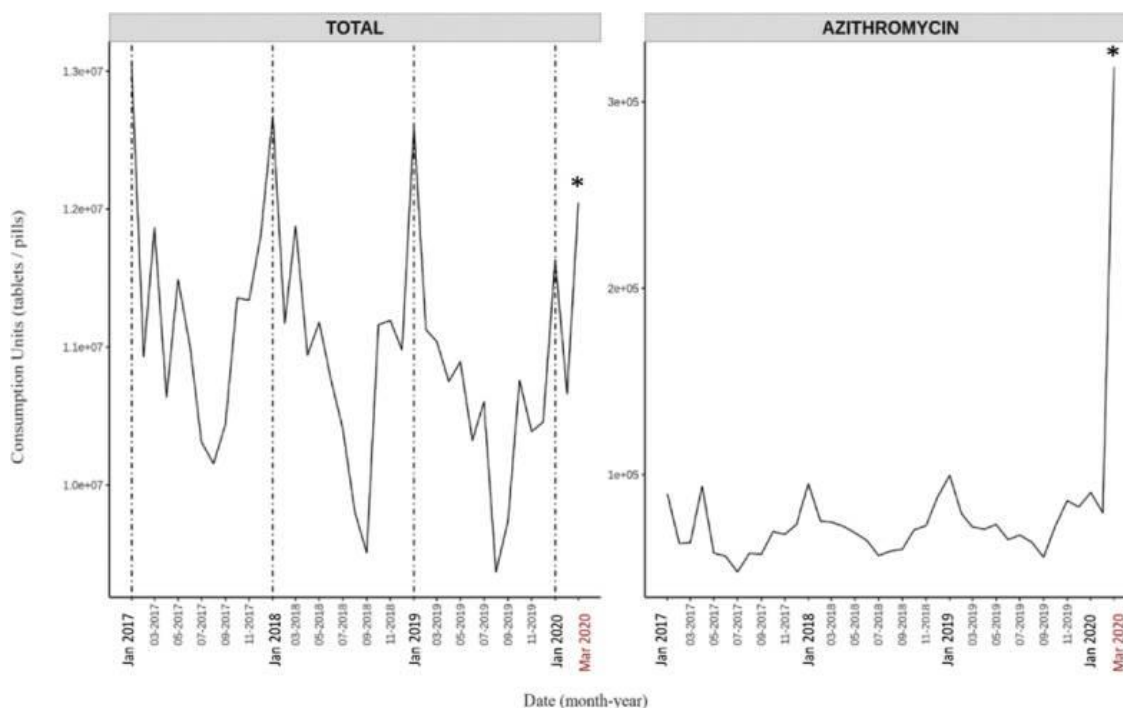


Figura 4.7: Uso de antibióticos en los hospitales españoles durante 2017-2020. Fuente: González-Zorn (2021).

4.4. Enfoque “One Health” aplicado a la pandemia de SARS-CoV-2

La resistencia a los antibióticos es un problema de salud mundial que requiere un abordaje holístico para paliar los posibles efectos en el futuro. Los seres humanos comparten con otras especies animales hasta el 60% de los microorganismos patógenos, que pueden ocasionar zoonosis de AROs a través del medio ambiente.

Bajo esta premisa, diferentes organismos internacionales, como OMS, FAO y OIE, desarrollan la perspectiva “One Health” en el presente siglo. Su justificación reside en la emergencia de las AMR, la reducción en la eficacia de los antibióticos y la imposibilidad de lograr el objetivo de reducir la aparición de AROs de forma individual. Por lo que a través de un enfoque global se pretende actuar a diferentes niveles (local, estatal y mundial) sobre los diferentes ámbitos que colaboran en el desarrollo de AMR (salud humana, animal y medioambiental). A todo ello, se suma la pandemia actual de SARS-CoV-2, cuyo impacto en la sanidad animal y medioambiental todavía no ha sido analizado detalladamente (Figura 4.8). En este sentido, se plantean las posibles causas que podrán delimitar las futuras líneas prioritarias de actuación (Rhouma *et al.*, 2021):

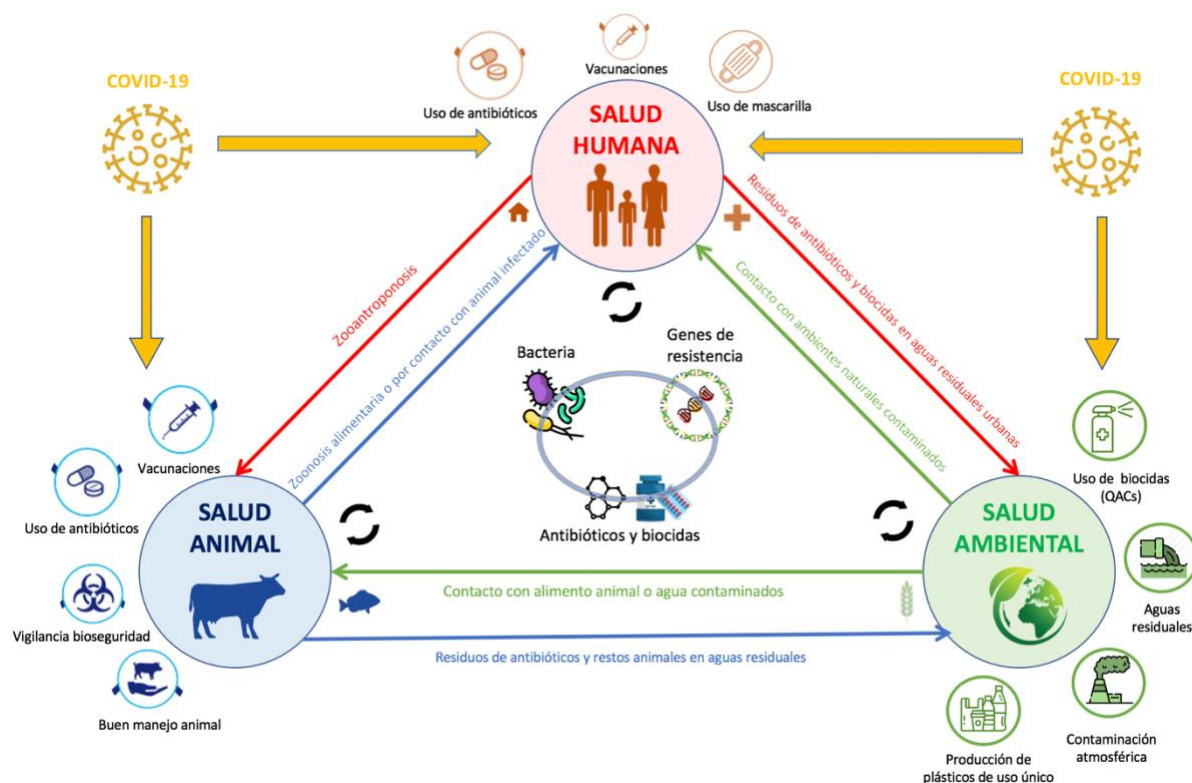


Figura 4.8: Impacto de la COVID-19 en el sistema “One Health”. Elaboración propia.

1. El consumo de antimicrobianos en la sanidad animal. En EE.UU el 80% del consumo de antibacterianos se produce en el sector ganadero, para engorde del animal o para prevenir infecciones con el consiguiente riesgo de aumento de AMR. Se estima que para el año 2030 el uso de antibióticos en ganadería aumentará un 67% con respecto a 2010 si no se toman medidas a nivel mundial (Olaitan *et al.*, 2021).
2. La correlación entre el consumo de antimicrobianos en el sector veterinario y la aparición de AMR que reducen la eficacia de los antibióticos de uso animal y humano. De hecho, 31 de los 41 antimicrobianos usados en la clínica humana, están autorizados por la FDA para su uso en animales de consumo (Gadde *et al.*, 2017).
3. La cadena alimentaria constituye una vía fundamental para la transmisión zoonótica de infecciones entre animales de consumo y seres humanos. Estas bacterias resistentes aparecen en la producción animal o durante el procesamiento de alimentos, especialmente en productos cárnicos crudos (Bennani *et al.*, 2020).
4. El control del consumo de antibióticos y la vigilancia de la aparición de resistencias a antimicrobianos. Se desconoce el impacto de la pandemia de COVID-19 en estos factores, pero se cree que ha podido ser un impacto dual, positivo y negativo (Rhouma *et al.*, 2021).

Por un lado, la falta de disponibilidad de servicios veterinarios especialmente durante los confinamientos de la primera ola de la pandemia ha podido aumentar el consumo no autorizado de antibióticos en animales de granja.

Por otro lado, el acceso a antibacterianos ha podido verse limitado debido a las restricciones comerciales y de transporte, lo que ayuda a reducir el consumo de estos medicamentos en ganadería. Sin embargo, este hecho no es fehaciente porque en muchos países los servicios de vigilancia de AMR de la cadena alimentaria como *E. coli*, *Salmonella* o *Campylobacter*, se

interrumpieron en 2020, cuando los laboratorios de salud animal dirigieron sus esfuerzos al diagnóstico de la COVID-19.

5. Aumento de la frecuencia de contacto animal-humano. El denominado cambio global, la actividad humana basada en deforestación, intensificación de la producción agrícola y ganadera, comercio ilegal de especies animales salvajes, y sus consecuencias para los ecosistemas, fomenta la transmisión de enfermedades por zoonosis (Everard *et al.*, 2020).
6. Medidas de higiene en la pandemia de COVID-19 y la liberación de compuestos antimicrobianos al ambiente. La desinfección de manos e higiene en el hogar se ha considerado una de las principales medidas para frenar la transmisión del SARS-CoV-2 (Rhouma *et al.*, 2021). En el caso de biocidas, especialmente aquellos derivados de compuestos cuaternarios del amonio (QACs), pueden contaminar el medio ambiente ejerciendo una selección de bacterias resistentes. Además, se han reportado casos de resistencia cruzada para QACs como el cloruro de benzalconio y antibióticos como colistina en cepas resistentes de *E. coli*, *Salmonella* o *Pseudomonas* a través de mecanismos de bombas de eflujo contra ambos tipos de antimicrobianos. (Nasr *et al.*, 2018).

4.5. Estrategias en la lucha contra las resistencias bacterianas en tiempos de pandemia

En este capítulo se exponen las diferentes estrategias que se han llevado a cabo antes y durante la pandemia para frenar el auge de las resistencias bacterianas.

4.5.1. Planes nacionales e internacionales frente a las resistencias a los antimicrobianos

Desde la década pasada, distintos organismos internacionales y nacionales (OMS, OIE, EMA, CDC, AEMPS) han puesto en marcha distintos programas estratégicos para reducir el uso de antibióticos, una de las principales causas del aumento en las resistencias bacterianas.

A nivel mundial, la OMS estableció en 2015 el Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos donde se apuntan cinco objetivos: educación y concienciación, vigilancia en el consumo, medidas de higiene y prevención, uso racional de antibióticos e investigación de nuevos antibacterianos (OMS, 2015).

Por su parte, la Comisión Europea adoptó en 2017 un plan estratégico basado en el enfoque *One Health*. Sin embargo, se cree que, con la actual pandemia, el próximo informe avisará sobre el aumento en el consumo de antibióticos a nivel europeo debido a la COVID-19, tanto en sanidad humana como animal.

A nivel estatal, desde 2013 la AEMPS desarrolla un Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos (PRAN), que en 2021 avanza en su 2º edición. Con unos objetivos muy similares al plan de la OMS, y aplicando el enfoque *One Health*, se han establecido dos protocolos, uno en salud animal y otro para salud humana:

1. En salud humana, se han configurado Programas de Optimización del Uso de Antibióticos (PROA), que ha conseguido entre 2014 y 2017 una reducción del 7,2% del consumo de antibióticos, con respecto a años anteriores.
2. Con respecto a la salud animal, el programa REDUCE, consiguió aglutinar al 70% de ganaderos, logrando reducir el consumo de colistina en un 82%.

4.5.2. Péptidos antimicrobianos como alternativa a la antibioterapia

Los péptidos antimicrobianos (AMP) son un grupo de biomoléculas de pequeño tamaño, entre 12 y 60 aminoácidos, que forman parte de la defensa innata de plantas, hongos, virus o mamíferos, contra infecciones microbianas. Son proteínas con funciones análogas muy conservadas evolutivamente (Kang *et al.*, 2017). Estos péptidos cumplen su función antimicrobiana gracias a la modulación favorable de la respuesta inmune (figura 4.9) (Wang *et al.*, 2019).

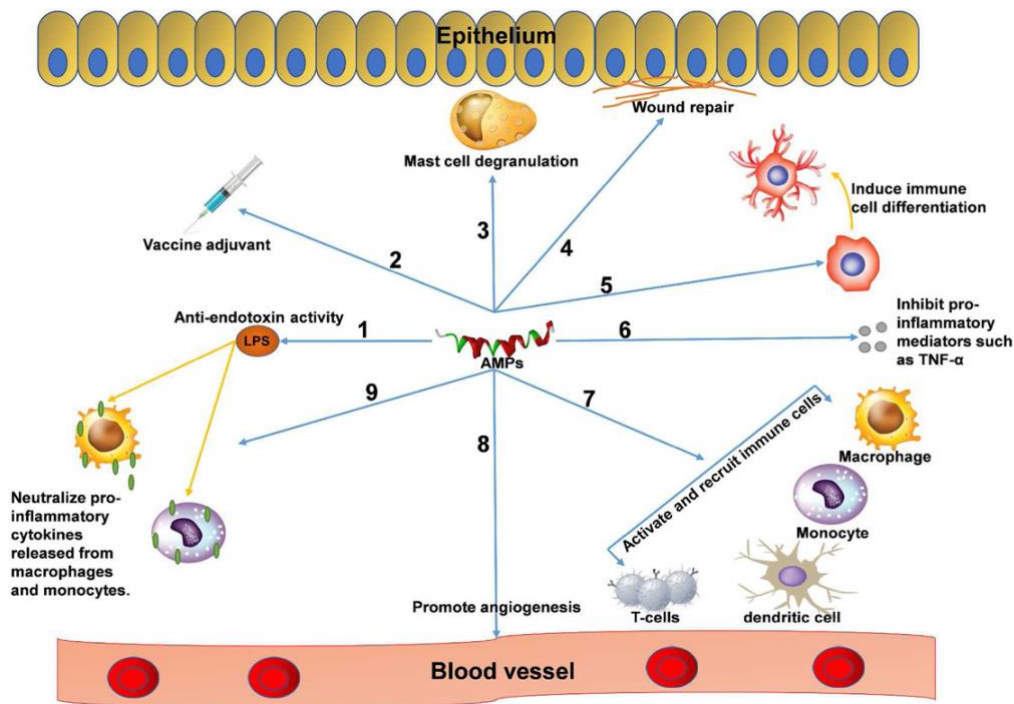


Figura 4.9: Propiedades inmunomoduladoras de los AMP. Tomado de: Wang *et al.*, 2019

La principal ventaja de este mecanismo inmunológico inespecífico es su rápida actuación ante una infección bacteriana en sus primeras horas, por lo que es menos frecuente que las bacterias desarrollen mecanismos de resistencias frente a defensinas y catelicidinas, los grandes grupos de péptidos antimicrobianos humanos. De la misma forma, se sabe que las bacterias multirresistentes a antibióticos muestran una sensibilidad colateral elevada a los AMP, debido en parte, a los cambios en la composición de los lipopolisacáridos de la membrana externa bacteriana (Lázár *et al.*, 2018).

Otro punto a favor de los AMP es la actividad anti biofilms de amplio espectro, especialmente en casos de infecciones crónicas de *E. coli* o *P. aeruginosa* (Magana *et al.*, 2020).

Gracias a la metabolómica del Proyecto del Microbioma Humano y a las técnicas de análisis *in silico* actuales se han identificado nuevos AMP, entre los que destacan la pepsina A, teixobactina y malacidina por su alto valor terapéutico, y en el caso de los últimos dos candidatos demuestran ser poco citotóxicos, no generan resistencias y destruyen bacterias Gram positivas multirresistentes como MRSA a través de su unión al lípido II de la membrana (Hover *et al.*, 2018).

Por otra parte, las sinergias entre AMP y antibióticos convencionales se han demostrado en varias ocasiones y en todas aumenta la supervivencia de los modelos animales cuando estos péptidos son coadministrados (Magana *et al.*, 2020), e incluso en algunos casos, se han realizado ensayos clínicos con resultados prometedores (tabla 4.1). En el caso de la lactoferrina también ha demostrado actividad antivírica incluido contra SARS-CoV-2 (Elnagdy y Alkhazindar, 2020).

Tabla 4.1: AMPs terapéuticos en ensayos clínicos. Modificado de: Magana *et al.*, (2020).

AMP	Aplicación clínica	Diana molecular	Fase de ensayo clínico
Lactoferrina humana hLF1-11	Infecciones fúngicas y mediadas por LPS	Unión al ADN	Fase 1 completada
Histatina-1 y 3 P-113	Infección crónica de <i>P. aeruginosa</i> , gingivitis y periodontitis	Producción de especies reactivas de oxígeno	Fase 1 completada, Fase 2-3
Omiganan (MBI-226, MX-594AN)	Infecciones asociadas a catéteres	Permeabilización de la membrana	Fase 3 completada
Surotomycin	Diarreas por infecciones de <i>C. difficile</i>	Despolarización de la membrana	Fase 3 completada

4.5.3. Fagoterapia

Esta estrategia terapéutica alternativa se basa en el uso de fagos bacterianos para regular las poblaciones bacterianas naturales especialmente en los casos de infecciones cutáneas e intestinales. Cada fago es específico frente a una especie o género bacteriano, por lo que la fagoterapia supone un posible tratamiento frente a bacterias resistentes a antibióticos (Kortright *et al.*, 2019). Esta terapia sucumbió al éxito de la antibioterapia y se detuvo su investigación entre 1940 y 1980.

Por una parte, la fagoterapia cuenta como principal ventaja en la lucha contra las AMR, la sencillez del genoma de los fagos, el cual es fácilmente editable mediante ingeniería genética. Así, se pueden diseñar bacteriófagos específicos frente a determinados plásmidos de resistencia bacterianos. Igualmente, algunos fagos son capaces de penetrar en los biofilms que típicamente son causantes de infecciones crónicas y podría ser un complemento idóneo a la antibioterapia convencional en infecciones por *P. mirabilis* o *C. difficile* multirresistentes. Además, otros puntos a favor serían el ahorro económico y la elusión de la alteración del microbioma intestinal y el

sobrecrecimiento bacteriano frecuente tras tratamientos con antibióticos convencionales (Gordillo Altamirano y Barr, 2019).

Por otra parte, los fagos por su naturaleza vírica, son responsables del proceso de transducción, siendo esta transferencia horizontal uno de los mayores peligros del uso de esta terapia, por lo que debe elegirse fagos sin esta capacidad. También, se denota una menor lisis bacteriana por la activación de la respuesta inmunitaria especialmente ante tratamientos fágicos prolongados. Además, se deben buscar rutas de administración más adecuadas, mejorar los controles de calidad, las guías terapéuticas y proponer marcos legales y regulatorios (Reina y Reina, 2017).

4.5.4. Vacunas contra las resistencias antimicrobianas

Un aspecto muy importante cuando se habla de salud pública es la prevención de la enfermedad. Con la pandemia de SARS-CoV-2 queda patente la importancia de la vacunación para frenar la transmisión y la severidad de la COVID-19.

En la actualidad, coexisten dos situaciones: por una parte, los escasos descubrimientos de antibióticos y por otra, la revolución tecnológica en el desarrollo de vacunas mediada por técnicas con glicoconjugados, nuevos adyuvantes o ADN recombinante. La tecnología *in silico* del siglo XXI, unida al conocimiento del genoma bacteriano, permite predecir genes codificantes de antígenos de superficie bacterianos estableciendo el campo de la vacunología inversa y de la vacunología estructural. De esta manera se puede diseñar inmunógenos “a la carta” en base a la estructura del antígeno y así reducir la transmisión de AMR (Rappuoli *et al.*, 2016).

Asimismo, la pandemia actual ha acercado las vacunas de ARN a la sociedad, ya que son varias las vacunas que utilizan ARNm viral autoamplificable para sintetizar los antígenos virales (como la proteína S) en grandes cantidades y en poco tiempo para inducir la respuesta inmunitaria responsable de la memoria inmunológica. Además, las vacunas de ARN no interactúan con el ADN del hospedador, evitando así el riesgo de integración viral. Se cree que esta tecnología podría usarse contra especies bacterianas resistentes (Rosini *et al.*, 2020).

La vacunología, en general, puede colaborar en las estrategias de prevención de AMR a través de diferentes mecanismos (Buchy et al., 2019):

1. Prevención de la enfermedad y de la proliferación bacteriana.
2. Mecanismos de acción menos propensos a generar resistencia, ya que una rápida respuesta inmunológica evita el crecimiento bacteriano y disminuye la probabilidad estocástica de mutación.
3. Reducción del uso de antibióticos debido a la disminución de infecciones.
4. Prevención de transmisión de cepas bacterianas emergentes resistentes.
5. Reducción del uso inadecuado de antibióticos por errores de prescripción.
6. Prevención de infecciones virales con altas probabilidades de causar infecciones bacterianas secundarias.

Si bien es cierto que las vacunas son muy útiles en los contextos de AMR hay que destacar que en ningún caso serían sustitutos de la antibioterapia, debido al carácter preventivo de la primera y al terapéutico de la segunda. En este sentido, se trata de alcanzar una alianza sinérgica entre vacunas y antibióticos. Es, por ejemplo, la hipótesis planteada por Tekle *et al.* (2012) en la cual se describe que, en ambientes con altos niveles de resistencias, como en infecciones de *S. aureus* nosocomiales, se recomienda usar en primer lugar vacunas de espectro reducido contra las cepas bacterianas más resistentes, en este caso, MRSA, con el fin de que las cepas susceptibles a la antibioterapia sustituyan a los genotipos resistentes, y así reducir los brotes de estos patógenos nosocomiales.

4.5.5. Desarrollo de nuevos biocidas y desinfectantes

Como se ha expuesto anteriormente, las bacterias pueden desarrollar resistencias a los antimicrobianos a través de diferentes mecanismos. Uno de ellos es la activación de bombas de eflujo contra biocidas y antibióticos al mismo tiempo como ocurre con los compuestos cuaternarios del amonio. También, se han citado en la presente revisión muchos géneros bacterianos capaces de formar biofilms, como *P. aeruginosa*, dentro de los cuales las bacterias pueden llegar a alcanzar 1000 veces

niveles superiores de AMR que, en el exterior, debido a factores intrínsecos y extrínsecos del biofilm, como la sobreexpresión de bombas de eflujo (Paraje, 2011).

Por ello, y con el fin de evitar la dispersión de bacterias multirresistentes y genes de resistencia bacteriana al medio ambiente y optimizar la seguridad alimentaria es fundamental apoyar el desarrollo de nuevos biocidas. Un ejemplo de ello es el desinfectante de superficie HLE, compuesto por ácido láctico, peróxido de hidrógeno y EDTA. De acuerdo con Abriouel *et al.* (2018), el biocida patentado tiene una actividad antimicrobiana y antibiofilm muy alta incluso a bajas concentraciones gracias a la sinergia entre sus componentes. Además, en concentraciones sub-inhibitorias, el desinfectante inhibe la expresión de los genes *NorE*, *MexCD* y *EfrAB*, codificantes para bombas de eflujo en bacterias multirresistentes.

5. CONCLUSIONES

1. De acuerdo con la mayoría de los trabajos científicos revisados, la pandemia agravará posiblemente la resistencia a los antibióticos. Este problema comenzó a incubarse en la época pre-pandemia por el uso inadecuado y generalizado de los antibióticos, entre otros factores. No obstante, las medidas adoptadas durante la pandemia de la COVID-19, unidos a la situación de saturación del sistema sanitario, pueden acelerar la aparición de bacterias farmacorresistentes.

Sin embargo, algunos autores consideran que las medidas preventivas para frenar la transmisión del SARS-CoV-2 como el distanciamiento social, las restricciones de viajes, el uso de mascarillas y el incremento en las medidas de higiene ayudan a disminuir la transmisión de otras enfermedades infecciosas y así evitar la dispersión de AROs.

2. Las consecuencias del uso excesivo de antibióticos en pacientes con COVID-19 en la pandemia han sido infravaloradas con respecto a la resistencia antimicrobiana y debido a ello, se espera un incremento en la aparición de

bacterias resistentes nosocomiales. La baja proporción de pacientes de COVID-19 que padecen infecciones bacterianas 8% (coinfecciones o infecciones secundarias) no justifica la elevada tasa de administración empírica de antibióticos en pacientes hospitalizados (79,9%), especialmente aquellos que no están ingresados en UCI. Por lo que se deben tomar medidas en las guías clínicas del manejo del paciente de COVID-19.

3. Las estrategias en la lucha contra las resistencias antimicrobianas enfocadas al concepto de “One Health” implican un abordaje holístico y multidisciplinar, incluso en plena pandemia vírica. Coincidiendo con el auge de la educación ciudadana en salud pública por la actual pandemia de SARS-CoV-2 se deberían desarrollar medidas de concienciación sobre el uso correcto de antibióticos en todos los sectores. Igualmente se puede aprovechar el ejemplo de la COVID-19 y su posible origen zoonótico para discernir una oportunidad de aprendizaje sobre la interconexión existente entre humanos, animales, plantas y el medio ambiente en el que viven, y así conseguir aunar los esfuerzos de todos los actores de la estrategia “One Health” para frenar futuras pandemias.
4. Asimismo, distintos organismos internacionales (OMS, Comisión Europea) y nacionales (AEMPS) han puesto en marcha diferentes programas estratégicos (Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos, PRAN, PROA y Programa REDUCE) para disminuir el uso de antibióticos en salud humana y animal. A pesar de sus buenos resultados en ejercicios previos a 2020 y a falta de los resultados de los programas del actual ejercicio, se estima que el incremento en el consumo hospitalario de antibióticos puede desencadenar un aumento en el desarrollo de bacterias resistentes mientras que la disminución en su consumo comunitario puede suponer una disminución en la aparición de organismos resistentes a antibióticos.
5. La pandemia de COVID-19 ha acercado otro problema que se arrastraba durante muchos años: la escasez de antibióticos innovadores y la necesaria financiación e investigación de los mismos. Por ello, se deben plantear otras estrategias terapéuticas y preventivas en caso de estar cerca de un inicio de

una era post antibiótica. Entre esas estrategias están aquellas que sucumbieron al éxito de la antibioterapia, como la fagoterapia y los péptidos antimicrobianos, sobre las cuales es necesaria más investigación básica y aplicada. También destaca el papel de la vacunación y su auge tecnológico, necesario para controlar la transmisión de enfermedades infecciosas y para regular la aparición de organismos resistentes por su carácter preventivo.

6. Igualmente es necesario analizar la situación de los biocidas y desinfectantes usados como medida profiláctica en la prevención de la transmisión del SARS-CoV-2 y, a falta de más estudios sobre sus efectos en la aparición de AROs, se sabe que la eliminación de compuestos antimicrobianos al ambiente puede fomentar la selección de cepas bacterianas resistentes.

Por tanto, la pandemia de COVID-19 puede acelerar el desarrollo de resistencias a los antibióticos. Sin embargo, para conocer su efecto más fehaciente es necesaria más investigación durante los próximos años, porque la COVID-19 tiene muchas caras, y una de ellas, nos acerca una probable pandemia de bacterias resistentes. Si se desea lograr el objetivo de la lucha contra los AROs hay que contar con el apoyo de la industria farmacéutica en términos de desarrollo, con un enfoque “One Health” para todos: concienciación ciudadana sobre el correcto uso de antibióticos, programas de optimización en salud animal y humana, vigilancia en salud ambiental y terapias alternativas a estos quimioterapéuticos. En definitiva, es necesario un compromiso global con la salud pública para no volver a una era pre-antibióticos en unas décadas.

5.1. Líneas futuras de investigación

- Investigación *in-silico* sobre nuevas moléculas con actividad antibacteriana que puedan ser la base de futuros antibióticos.
- Búsqueda de nuevos péptidos antimicrobianos de origen animal o humano con carácter terapéutico.
- Innovación en vacunas de ARNm y en nuevos componentes para asegurar la fabricación rápida y segura de vacunas ante enfermedades emergentes.
- Investigación básica sobre efectos de los desinfectantes en el auge de las resistencias bacterianas.

6. BIBLIOGRAFÍA

ABRIOUEL, H., LERMA, L. L., MONTORO, B. P., ALONSO, E., KNAPP, C. W., GÓMEZ, N. C. y BENOMAR, N. (2018): "Efficacy of "HLE"—a multidrug efflux-pump inhibitor—as a disinfectant against surface bacteria", *Environmental research*, 165, pp.133-139.

AEMPS (2019): *Plan Nacional frente a las Resistencia a los Antibióticos*. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/informe-anual-2019-2020-plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos>

ARCILLA, M. S., VAN HATTEM, J. M., HAVERKATE, M. R., BOOTSMA, M. C., VAN GENDEREN, P. J., GOORHUIS, A. y PENDERS, J. (2017): "Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study", *The Lancet infectious diseases*, 17(1), pp. 78-85.

BENGOCHEA, J. A. y BAMFORD, C. G. (2020): "SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19?", *EMBO molecular medicine*, 12(7), e12560.

BENNANI, H., MATEUS, A., MAYS, N., EASTMURE, E., STÄRK, K. y HÄSLER, B. (2020): "Overview of Evidence of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in the Food Chain", *Antibiotics*, 9(2), 49.

BENNETT, P. M. (2008): "Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria", *British journal of pharmacology*, 153(1), pp. 347-357.

BOUCHER, H.W. y COREY, G.R. (2008): "Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*", *Clinical Infection Diseases*, 46(5), pp. 344-349.

BUCHY, P., ASCIOGLU, S., BUISSON, Y., DATTA, S., NISSEN, M., TAMBYAH, P. A., y VONG, S. (2020): "Impact of vaccines on antimicrobial resistance", *International Journal of Infectious Diseases*, 90, pp. 188-196.

CDC (2013): *Antibiotics Resistance Threats in the United States*. US Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>

CE (2017): *Plan de Acción Europeo "Una sola salud" para luchar contra las resistencias a los antimicrobianos*. Comisión Europea. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52017DC0339&from=ES>

CHENG, V. C. C., LAU, S. K. P., WOO, P. C. Y., y YUEN, K. Y. (2007). "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection", *Clinical Microbiology Reviews*, 20(4), pp. 660-694.

CLANCY, C. J., y NGUYEN, M. H. (2020): "Coronavirus disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: what can we expect?", *Clinical infectious diseases*, 71(10), pp. 2736-2743.

COLLIGNON, P. y BEGGS, J. J. (2020): "COVID-19 will not result in increased antimicrobial resistance prevalence", *JAC-Antimicrobial Resistance*, 2(3), pp. 51.

CORONAVIRUS RESOURCE CENTRE (2020): "COVID-19 Dashboard by Center for System Science and Engineering". Johns Hopkins University and Medicine. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

DE WAELE, J. J., DERDE, L., y BASSETTI, M. (2021): "Antimicrobial stewardship in ICUs during the COVID-19 pandemic: back to the 90s?", *Intensive care medicine*, 47(1), pp. 104-106.

DOCHERTY, A. B., HARRISON, E. M., GREEN, C. A., HARDWICK, H. E., PIUS, R., NORMAN, L. y SEMPLE, M. G. (2020): "Features of 20 133 UK patients in hospital

with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol: prospective observational cohort study". *British Medical Journal*, 369.

ECDC (2020): "Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report 2019". Stockholm: ECDC; 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-in-the-EU-Annual-Epidemiological-Report-2019.pdf>

ECDC. (2019): "Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018". Stockholm: ECDC. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>

ELNAGDY, S., y ALKHAZINDAR, M. (2020): "The potential of antimicrobial peptides as an antiviral therapy against COVID-19", *ACS pharmacology & translational science*, 3(4), pp. 780-782.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA), & European Medicines Agency (EMA). (2017): "ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals: Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report". *EFSA Journal*, 15(7), e04872.

EVERARD, M., JOHNSTON, P., SANTILLO, D. y STADDON, C. (2020): "The role of ecosystems in mitigation and management of Covid-19 and other zoonoses", *Environmental science & policy*, 111, pp. 7-17.

EYLER, R. F., y SHVETS, K. (2019): "Clinical Pharmacology of Antibiotics", *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 14(7), pp. 1080–1090.

FDA (2020): "FDA Drug Shortages database". Food and Drug Administration. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/>

FINK, G., D'ACREMONT, V., LESLIE, H. H. y COHEN, J. (2020): "Antibiotic exposure among children younger than 5 years in low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative facility-based and household-based surveys", *The Lancet infectious diseases*, 20(2), pp. 179-187.

FROST, I., CRAIG, J., JOSHI, J., FAURE, K. y LAXMINARAYAN, R. (2019): *Access Barriers to Antibiotics*, Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. Disponible en: https://cddep.org/wp-content/uploads/2019/04/AccessBarrierstoAntibiotics_CDDEP_FINAL.pdf

GADDE, U., KIM, W. H., OH, S. T., y LILLEHOJ, H. S. (2017): "Alternatives to antibiotics for maximizing growth performance and feed efficiency in poultry: a review", *Animal health research reviews*, 18(1), pp. 26-45.

GAGLIOTTI, C., BUTTAZZI, R., RICCHIZZI, E., DI MARIO, S., TEDESCHI, S. y MORO, M.L., (2020): "Community use of antibiotics during the COVID-19 lockdown", *Infectious Diseases*, 53(2), pp.142-144

GARCIA-VIDAL, C., SANJUAN, G., MORENO-GARCÍA, E., PUERTA-ALCALDE, P., GARCIA-POUTON, N., CHUMBITA, M. y TORRES, A. (2021): "Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study", *Clinical Microbiology and Infection*, 27(1), pp. 83-88.

GONZALEZ-ZORN, B. (2021): "Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain", *Clinical Microbiology and Infection*, 27(4), pp. 646-647.

GORDILLO-ALTAMIRANO, F. L., y BARR, J. J. (2019): "Phage therapy in the postantibiotic era", *Clinical microbiology reviews*, 32(2), pp. 00066-18.

GUERIN, P. J., SINGH-PHULGENDA, S., y STRUB-WOURGAFT, N. (2020): "The consequence of COVID-19 on the global supply of medical products: Why Indian generics matter for the world?", *F1000Research*, 9.

HALL, J. P., BROCKHURST, M. A., y HARRISON, E. (2017): "Sampling the mobile gene pool: innovation via horizontal gene transfer in bacteria", *Infection and Drug resistance* 372(167).

HAMAD, B. (2010): "The antibiotics market", *Nature reviews Drug discovery*, 9(9), pp. 675-676.

HERNÁNDEZ, M., ABAD, D., EIROS, J. M., y RODRÍGUEZ-LÁZARO, D. (2020): "Are animals a neglected transmission route of SARS-CoV-2?", *Pathogens*, 9(6), pp. 480.

HOLMES, A. H., MOORE, L. S., SUNDSFJORD, A., STEINBAKK, M., REGMI, S., KARKEY, A. y PIDDOCK, L. J. (2016): "Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance", *The Lancet*, 387(10014), pp. 176-187.

HOVER, B. M., KIM, S. H., KATZ, M., CHARLOP-POWERS, Z., OWEN, J. G., TERNEI, M. A. y BRADY S. F. (2018): "Culture-independent discovery of the malacidins as calcium-dependent antibiotics with activity against multidrug-resistant Gram-positive pathogens", *Nature microbiology*, 3(4), pp. 415-422.

HUTTNER, B.D., CATHO, G., PANO-PARDO, J.R., PULCINI, C. y SCHOUTEN, J. (2020): "COVID-19. Don't neglect antimicrobial stewardship principles!", *Clinical Microbiology Infection*, 26(7), pp. 808-10

KANG, H. K., KIM, C., SEO, C. H. y PARK, Y. (2017): "The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review", *Journal of microbiology*, 55(1), pp.1-12.

KLEIN, E. Y., MILKOWSKA-SHIBATA, M., TSENG, K. K., SHARLAND, M., GANDRA, S., PULCINI, C., & LAXMINARAYAN, R. (2021): "Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000–15: an analysis of pharmaceutical sales data", *The Lancet Infectious Diseases*, 21(1), pp. 107-115.

KNIGHT, G. M., GLOVER, R. E., MCQUAID, C. F., OLARU, I. D., GALLANDAT, K., LECLERC, Q. J., y CHANDLER, C. I. (2021): "Antimicrobial resistance and COVID-19: Intersections and implications", *ELife*, 10, p. e64139.

KNIGHT, G.M., CLARKSON. M. y DE SILVA T.I (2018a): "Potential impact of influenza vaccine roll-out on antibiotic use in Africa", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73 pp. 2197–2200.

KORTRIGHT, K. E., CHAN, B. K., KOFF, J. L. y TURNER, P. E. (2019): "Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria", *Cell host & microbe*, 25(2), pp. 219-232.

LANGFORD, B. J., SO, M., RAYBARDHAN, S., LEUNG, V., WESTWOOD, D., MACFADDEN, D. R. y DANEMAN, N. (2020): "Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis", *Clinical Microbiology and Infection*, 26(12), pp. 1622-1629.

LANSBURY, L., LIM, B., BASKARAN, V. y LIM, W. S. (2020): "Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis", *Journal of Infection*, 81(2), pp. 266-275.

LÁZÁR, V., MARTINS, A., SPOHN, R., DARUKA, L., GRÉZAL, G., FEKETE, G. y PÁL, C. (2018): "Antibiotic-resistant bacteria show widespread collateral sensitivity to antimicrobial peptides", *Nature Microbiology*, 3, pp. 718–731.

LIPPI, G., y PLEBANI, M. (2020): "Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis", *International Journal of Clinical Chemistry*, 505, pp.190.

MAGANA, M., PUSHPANATHAN, M., SANTOS, A. L., LEANSE, L., FERNANDEZ, M., IOANNIDIS, A. y TEGOS, G. P. (2020): "The value of antimicrobial peptides in the age of resistance", *The Lancet Infectious Diseases*, 20, pp. 206-230

MAILLARD, J. Y., BLOOMFIELD, S. F., COURVALIN, P., ESSACK, S. Y., GANDRA, S., GERBA, C. P., RUBINO, J. R., y SCOTT, E. A. (2020): "Reducing antibiotic prescribing and addressing the global problem of antibiotic resistance by targeted hygiene in the home and everyday life settings: A position paper", *American journal of infection control*, 48(9), pp. 1090–1099.

MCMANUS, M.C. (1997): "Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents", *American Journal of Health-System Pharmacy*, 54 (12), pp. 1420–1433

MORRIS, A. y WRIGHT, G. (2020): "Opinion: The dangerous legacy of COVID-19: A rise in antimicrobial resistance", *The Globe and Mail*. Disponible en: <https://www.theglobeandmail.com/opinion/article-the-dangerous-legacy-of-covid-19-a-rise-in-antimicrobial-resistance/>.

MURRAY, A.K (2020). "The Novel Coronavirus COVID-19 Outbreak: Global Implications for Antimicrobial Resistance", *Frontiers in Microbiology*. 11, 1020.

MURRAY, P., ROSENTHAL, K. S., y PFALLER, M. A. (2014): *Microbiología médica* (7a ed.), Elsevier Editora.

NASR, A. M., MOSTAFA, M. S., ARNAOUT, H. H. y ELSHIMY, A. (2018): "The effect of exposure to sub-inhibitory concentrations of hypochlorite and quaternary ammonium compounds on antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*", *American journal of infection control*, 46(7), pp. e57–e63.

NAYLOR, N. R., ATUN, R., ZHU, N., KULASABANATHAN, K., SILVA, S., CHATTERJEE, A., KNIGHT, G. M., y ROBOTHAM, J. V. (2018): "Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review", *Antimicrobial resistance and infection control*", 7, 58. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0336-y>

OLAITAN, A. O., DANDACHI, I., BARON, S. A., DAOUD, Z., MORAND, S. y ROLAIN, J. M. (2021): "Banning colistin in feed additives: a small step in the right direction", *The Lancet Infectious Diseases*, 21(1), pp. 29-30.

OLASCOAGA, K.A. S., SÁNCHEZ-EVANGELISTA, G., CARMONA-NAVARRETE, I., GALICIA-SÁNCHEZ, M., GÓMEZ-LUNA, A., ISLAS-ARROLLO, S. J. y SÁNCHEZ, J. I. (2018): "Péptidos antimicrobianos, una alternativa prometedora para el tratamiento de enfermedades infecciosas", *Gaceta médica de México*, 154(6), pp. 681-688.

OMS (2016): *Plan de Acción Mundial sobre las Resistencias a los Antimicrobianos*. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf?sequence=1>

OMS (2019): "Project AWARe. Handle antibiotics with care. Actualización de datos de 2019". Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://adoptaware.org/>
PARAJE, M. G. (2011): "Antimicrobial resistance in biofilms". en A. MENDEZ-VILAS *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances*, Formatex Research Centre, 2, pp. 734-736.

PRATS, G. y ALMIRANTE, B. (2013): *Microbiología y parasitología médicas*. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana.

RAMÓN, S., y AGÜERAS, C. (2020): "La COVID-19 y la patología: ¿Qué sabemos?", *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 137, pp. 133-139.

RAPPUOLI, R., BOTTOMLEY, M. J., D'ORO, U., FINCO, O., y DE GREGORIO, E. (2016): "Reverse vaccinology 2.0: Human immunology instructs vaccine antigen design", *Journal of Experimental Medicine*, 213(4), pp. 469-481.

RAWSON, T. M., MOORE, L. S., ZHU, N., RANGANATHAN, N., SKOLIMOWSKA, K., GILCHRIST, M. y HOLMES, A. (2020). "Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing", *Clinical Infectious Diseases*, 71(9), pp. 2459-2468.

REINA, J. y REINA, N. (2018): "Fagoterapia ¿una alternativa a la antibioticoterapia?", *Revista Española de Quimioterapia*, 31(2), pp. 101.

RHOUMA, M., TESSIER, M., AENISHAENSLIN, C., SANDERS, P. y CARABIN, H. (2021): "Should the Increased Awareness of the One Health Approach Brought by the COVID-19 Pandemic Be Used to Further Tackle the Challenge of Antimicrobial Resistance?", *Antibiotics*, 10(4), 464.

DE OLIVEIRA, D. M., FORDE, B. M., KIDD, T. J., HARRIS, P. N., SCHEMBRI, M. A., BEATSON, S. A., Y WALKER, M. J. (2020): "Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens", *Clinical microbiology reviews*, 33(3), e00181-19.

ROSINI, R., NICCHI, S., PIZZA, M., y RAPPUOLI, R. (2020): "Vaccines Against Antimicrobial Resistance", *Frontiers in immunology*, 11, 1048.

SCHWARTZ, K. L., y MORRIS, S. K. (2018): "Travel and the spread of drug-resistant bacteria", *Current infectious disease reports*, 20(9), pp. 1-10.

SHEERVALILOU, R., SHIRVALILOO, M., DADASHZADEH, N., SHIRVALILOU, S., SHAHRAKI, O., PILEHVAR-SOLTANAHMADI, Y., GHAZNAVI, H., KHOEI, S., y NAZARLOU, Z. (2020): "COVID-19 under spotlight: A close look at the origin, transmission, diagnosis, and treatment of the 2019-nCoV disease", *Journal of cellular physiology*, 235(12), pp. 8873–8924.

SOSLER, S. (2020): "Is antimicrobial resistance exacerbating the COVID-19 pandemic?" GAVI. Disponible en: <https://n9.cl/guvh1>

TAY, M. Z., POH, C. M., RÉNIA, L., MACARY, P. A., y NG, L. F. (2020): "The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention", *Nature Reviews Immunology*, 20(6), pp. 363-374.

TEKLE, Y. I., NIELSEN, K. M., LIU, J., PETTIGREW, M. M., MEYERS, L. A., GALVANI, A. P., & TOWNSEND, J. P. (2012): "Controlling antimicrobial resistance through targeted, vaccine-induced replacement of strains", *PLoS One*, 7(12), e50688.

TENOVER, F. C. (2006): "Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria", *The American journal of medicine*, 119(6), pp. 3-10.

USAIDS (2020): "Project PREDICT". USAIDS. Disponible en: <https://p2.predict.global/>

VENTOLA, C. L. (2015): "The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats", *Pharmacy and therapeutics*, 40(4), 277.

WANG, J., DOU, X., SONG, J., LYU, Y., ZHU, X., XU, L y SHAN, A. (2019): "Antimicrobial peptides: Promising alternatives in the post feeding antibiotic era", *Medicinal research reviews*, 39(3), pp. 831-859.

ZHOU, F., YU, T., DU, R., FAN, G., LIU, Y., LIU, Z. y CAO, B. (2020): "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study", *The lancet*, 395(10229), pp. 1054-1062.

ZHU, N., ZHANG, D., WANG, W., LI, X., YANG, B., SONG, J., y TAN, W. (2020): "A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019", *New England journal of medicine*, 382(8), pp. 727-733.

Imagen de Portada: Antibiograma en medio Mueller-Hinton. (objetivo divulgativo)
<https://microbiologeaconjoseangel.wordpress.com/2018/02/22/antibiograma-en-medio-mueller-hillton/>