



## FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

# Situación actual de las resistencias bacterianas frente a los antibióticos

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2017

**Autor: Manuel Climent Ribera**

Tutor: María Salud García Gutiérrez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Área de Farmacología

## **INDICE:**

**Comentado [GGMS1]:** Repasa los títulos. Algunos no están igual que en el texto

1. **Resumen**
2. **Introducción**
  - 2.1. **Clasificación.**
  - 2.2. **Uso antibiótico en humanos.**
  - 2.3. **Principales indicaciones terapéuticas en humanos.**
  - 2.4. **Uso de antibióticos en veterinaria.**
  - 2.5. **Aparición de resistencias y transmisión.**
  - 2.6. **Problemática del abuso de antibióticos.**
3. **Objetivos**
  - 3.1. **Objetivo general.**
  - 3.2. **Objetivos específicos.**
4. **Materiales y métodos**
  - 4.1. **Estrategias de búsqueda.**
  - 4.2. **Criterios de inclusión/exclusión.**
  - 4.3. **Extracción de datos.**
5. **Resultados**
  - 5.1. **Consumo de antibióticos en humanos.**
  - 5.2. **Consumo de antibióticos en animales de ganadería.**
  - 5.3. **Resistencia a los antimicrobianos en cifras.**
6. **Discusiones y conclusiones.**
7. **Anexo**
8. **Bibliografía**

## 1. **Resumen**

**Introducción:** Los antibióticos son fármacos que combaten las distintas infecciones existentes, se empezaron a usar en la década de 1940 y ayudaron a combatir enfermedades hasta entonces mortales. Sin embargo, su uso irresponsable ha provocado la aparición de bacterias resistentes. Las previsiones a nivel mundial son catastróficas y es un problema que se debe plantear y atajar para frenar esta tendencia y hacer un uso más racional de los tratamientos con estos fármacos tanto en humanos como en animales.

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo es realizar un análisis de la situación actual sobre las principales resistencias a antibióticos que más repercusión presentan a nivel clínico y ganadero, así como describir potenciales nuevas líneas de actuación.

**Materiales y métodos:** Para la realización de este trabajo se consultaron diversas bases de datos de ámbito científico y diversas paginas como la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) o la página del CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas).

**Resultados:** En este trabajo se han recopilado datos que demuestran que algunos usos de los antimicrobianos son erróneos y se aportan cifras de consumo de estos fármacos en distintos países. Los resultados muestran como las prescripciones tanto en ambiente hospitalario como en farmacia comunitaria y en ganadería se realizan de manera muy poco consensuada aplicando en ocasiones criterios erróneos con graves repercusiones económicas y sanitarias. En los últimos años se han descrito un gran número de muertes asociadas a cepas de bacterias resistentes.

**Discusión:** A raíz de la problemática planteada y de las cifras que se muestran, se exponen posibles actuaciones y nuevas líneas de investigación que se están llevando a cabo para volver a hacer vulnerables a las bacterias que muestran resistencias.

## 2. Introducción

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por microorganismos o sus derivados semisintéticos que combaten las infecciones bacterianas de los organismos. Se usan en medicina humana, animal y en horticultura destruyendo directamente el agente patógeno (bactericidas) o frenando su multiplicación (bacteriostáticos). Los antibióticos o antimicrobianos suelen tener una toxicidad selectiva mayor por el agente patógeno que por el huésped de la infección pudiendo provocar también alguna reacción adversa en el mismo.

Comenzaron a usarse en la práctica clínica a partir de la década de 1940, suponiendo una revolución para el tratamiento de enfermedades altamente mortales (p. ej., sífilis, tos ferina, meningitis...) y con una gran tasa de contagio.

### 2.1. Clasificación

Los antibióticos se clasifican en función de su estructura química y su mecanismo de acción. Encontraríamos los siguientes grupos (1):

- Inhibidores de la síntesis de pared bacteriana: como son los beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes) y otros como la *caboserina*, *vancomicina* y la *bacitracina*.

- Antibióticos que actúan directamente sobre la pared bacteriana aumentando su permeabilidad: provocan la salida de compuestos intracelulares, como son detergentes del tipo de la *polimixina*.

- Agentes que se unen a la subunidad 30S o 50S de los ribosomas: inhiben de forma reversible la síntesis de proteínas, suelen actuar como bacteriostáticos (p. ej., *tetraciclinas*, *eritromicina*, *clindamicina*, *estreptograminas*).

- Antibióticos que se unen a la subunidad ribosomal 30S: alteran la síntesis proteica actuando como bactericidas (p. ej., *aminoglucosídicos*).

- Sustancias que modifican el metabolismo de ácidos nucleicos bacterianos: dentro de este grupo encontraríamos los antibióticos que inhiben la ARN polimerasa como las *rifamicinas*, o los inhibidores de la topoisomerasa como las *quinolonas*.

- Antimetabolitos: que bloquean ciertos procesos esenciales para la formación de folatos como las *sulfonamidas* y *trimetoprim*.

## **2.2. Uso de los antibióticos en humanos**

El uso de los antibióticos tiene fundamentalmente 3 objetivos (1): tratamiento empírico, tratamiento definitivo y tratamiento preventivo o quimioproláctico. Para la selección correcta de un antibiótico hay que tener en cuenta distintos factores microbiológicos y farmacológicos.

Para el tratamiento empírico se usan antibióticos de amplio espectro que abarquen los microorganismos más probables que puedan causar esa infección, no se ha realizado ninguna prueba y no se sabe el agente que está causando la infección.

Si se conoce el agente causante se empieza el tratamiento definitivo usando los antibióticos a los que son sensibles la bacteria a erradicar. Su selección se basa en pruebas empíricas en las que se determina el patógeno.

Por último, el tratamiento preventivo o quimioproláctico consiste en la administración de antibióticos en individuos sanos para evitar el contagio de patógenos a los que están en contacto, constituye uno de los errores más usuales del uso de antimicrobianos y su uso sigue siendo controvertido.

### 2.3. Principales indicaciones terapéuticas en humanos

Algunas de las indicaciones médicas más frecuentes de los antimicrobianos serían las siguientes (1):

- Infecciones tracto urinario:

<i>Infección</i>	<i>Patógenos más comunes</i>	<i>Tratamiento antibiótico</i>
Cistitis aguda	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Nitrofurantoina Cefalosporinas de 1ª generación Ciprofloxacino Amoxicilina/ac clavulánico.
Pielonefritis aguda	<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Si son Gram +: amoxicilina, Si son Gram -: fluoroquinolonas Vía parenteral: cefalosporina o fluoroquinolona.
Infección tracto urinario asociado a catéter	<i>E.coli</i> , <i>S.aureus</i> , <i>P aureginosa(nosocomial)</i> <i>Enterecocos</i>	Para Gram -: fluoroquinolonas Para Gram +: amoxicilina y gentamicina

- Infecciones tracto respiratorio:

Infección	Patógenos más comunes	Tratamiento antibiótico
Faringitis	<i>Enterococcus spp</i> , Más raro <i>M. pneumoniae</i> , <i>C.pneumoniae</i>	Penicilinas, amoxicilina, Macrólidos
Sinusitis	<i>M.catharralis</i> , <i>H. influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoxicilina/clavulánico, Cefuroxima, Claritromicina Azitromicina
Bronquitis	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , raramente <i>S.aureus</i> <i>C.pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>	Amoxicilina Amoxicilina/clavulánico, Cefuroxima Macrólidos Doxiciclina

- *Meningitis:*

Los principales agentes patógenos que provocan la enfermedad de la meningitis son: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del grupo B, *Listeria monocytogenes*, bacilos gramnegativos y otros (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*). Los antibióticos que se suelen usar con más frecuencia son: penicilina G, aminopenicilinas, cefalosporinas de 3ª generación y la vancomicina.

#### **2.4. Uso de antibióticos en veterinaria**

A continuación, se detalla los principales antibióticos empleados en ganadería (2):

*Vacuno:* En la unión europea se emplean para ganado vacuno prácticamente todos los grupos de antibióticos, con la excepción de los antibióticos polipeptídicos (Finlandia, Irlanda, Suecia y Gran Bretaña), las quinolonas de primera generación (Austria, Dinamarca, Alemania, Irlanda, Suecia, Finlandia y Gran Bretaña), los fenicoles y algunos otros antibióticos heterogéneos.

El número de antibióticos de cada grupo autorizados para su uso veterinario en los diferentes países de la unión varía notablemente. Así, en España están autorizados seis aminoglucósidos diferentes, frente a sólo uno en Suecia y en Grecia. Las fluoroquinolonas están autorizadas en todos los países, salvo Suecia y Finlandia.

*Cerdos:* La situación es prácticamente idéntica que, para el ganado vacuno, salvo en el hecho de que en prácticamente todos los países están autorizados cinco o más antibióticos aminoglucósidos. Además, en España los macrólidos kitasamicina y josamicina también se encuentran registrados para su uso terapéutico en cerdos. Las fluoroquinolonas están registradas en todos los países salvo Francia y Suecia. Sin embargo, en Suecia si está autorizada la virginiamicina.

*Aves:* Hay algunos grupos de antibióticos no autorizados, tal como ocurre con los betalactámicos en general (Austria, Dinamarca, Finlandia y Suecia) y las cefalosporinas en particular (sólo autorizadas en Bélgica y Gran Bretaña). En algunos países con escasa industria avícola, como Finlandia o Suecia, el número de antibióticos autorizados para estas especies de destino es pequeño (tetraciclinas, macrólidos y fluoroquinolonas, exclusivamente).

*Piscicultura:* Los grupos de antibióticos más empleados son tetraciclinas y quinolonas. Sólo hay una fluoroquinolona autorizada, la sarafloxacina, y ello exclusivamente en Gran Bretaña e Irlanda.



## **2.5. Aparición de resistencia y transmisión.**

El uso abusivo de los antibióticos ha provocado la aparición de mecanismos de resistencia de los agentes patógenos a los antibióticos, de los cuáles los principales son:

1. Pérdida de porinas o mutación de las mismas impidiendo la entrada del fármaco. Las porinas son proteínas que se encargan de la entrada del fármaco dentro de la bacteria, una forma muy efectiva de mecanismo de resistencia es la modificación o la pérdida de las mismas para impedir la entrada
2. Beta-lactamasas. La bacteria crea unas proteínas en su pared bacteriana capaces de romper enlaces químicos presentes en los beta-lactámicos destruyendo así las moléculas de fármaco. Se da en fármacos Beta-lactámicos.
3. Modificación de enzimas de la pared celular, que es el sitio de acción del fármaco, provoca alguna modificación en algún enzima que participa en el proceso de entrada del fármaco al interior celular.
4. Aparición de bombas de eflujo de salida del fármaco al exterior. Crean proteínas transmembrana que son capaces de expulsar de manera activa, con gasto energético, moléculas de fármaco.
5. En enterobacterias producción de Carbapenemasas. La bacteria crea proteínas de la pared capaces de romper enlaces de las moléculas de fármacos de Beta-lactámicos y de Carbapenicos.

Las bacterias *wild-type*, es decir que no tienen adquiridos mecanismos de resistencia, son sensibles a los antibióticos, pero también las hace inferiores a la hora de la supervivencia frente a las cepas con resistencias adquiridas por lo que tienden a adquirirla o a desaparecer (Figura 1) (3).

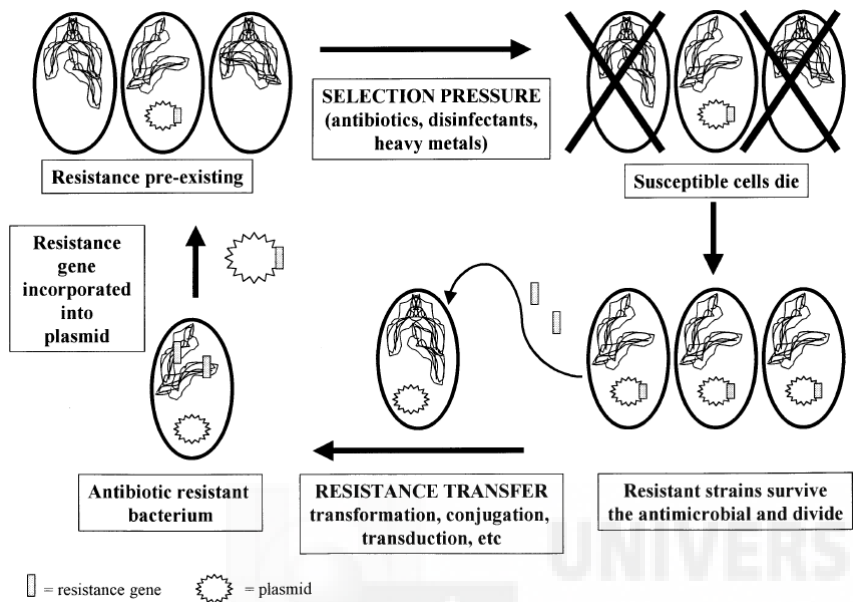


Figura 1. Imagen representativa que muestra como las bacterias resistentes perduran y provocan la desaparición de las bacterias sensibles por selección natural (3).

La bacteria tiene una gran capacidad de transmitir de unas a otras la información genética clave para la supervivencia en situaciones y ambientes donde los antibióticos están presentes. Los genes de resistencia se propagan rápidamente incluso entre bacterias de distinto género, incluso estando poco tiempo dentro del huésped las bacterias resistentes pueden transferir genes de resistencia a la microflora que puede servir también como reservorio de bacterias patógenas (3).

## **2.6. Problemática del abuso de antibióticos.**

La problemática consecuencia del aumento de las resistencias a los antibióticos es de grandes dimensiones y puede tener las siguientes consecuencias en la salud a nivel mundial:

- Aparición de enfermedades incontrolables volviendo al periodo de la época pre-antibiótica. El informe de “*Antibacterial agents in clinical developed*” publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace alusión a una grave falta de nuevos antibióticos, la mayoría de los fármacos que se están desarrollando son modificaciones de fármacos ya existentes (4).
- Muchos de los procesos médicos de la época moderna se verían comprometidos, tales como, trasplantes, cirugías, cáncer o la quimioterapia.
- Cuando un tratamiento no es eficaz, se busca una alternativa que puede aumentar el tiempo de tratamiento, a veces de hospitalización, por otro lado, la mala prescripción de estos fármacos, todo esto contribuye a un aumento del gasto. Se calcula que en la Unión Europea (UE) se gastan aproximadamente 1.500 millones de euros extras por cuidados hospitalarios (4).
- El uso de antibióticos es fundamental para el control de enfermedades en especies animales y vegetales, y por tanto esenciales para obtener alimentos seguros y sanos. Sin antimicrobianos se ve comprometida la obtención de alimentos.

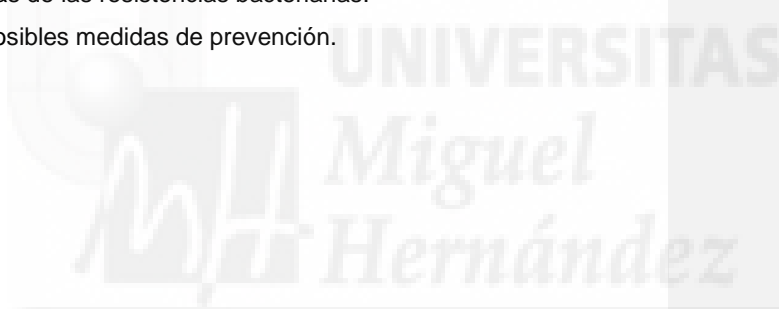
### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo general**

Realizar una revisión bibliográfica sobre los principales focos de resistencias bacterianas a los antibióticos y sus principales consecuencias socio-sanitarias.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre el estado actual de las resistencias bacterianas en el campo de la ganadería/veterinaria.
2. Realizar una revisión bibliográfica sobre el estado actual de las resistencias bacterianas en el campo de la salud humana.
3. Realizar una revisión bibliográfica sobre las principales consecuencias socio-sanitarias de las resistencias bacterianas.
4. Establecer posibles medidas de prevención.



#### **4. Materiales y métodos**

Para la configuración de este trabajo de fin de grado se ha realizado una revisión de la bibliografía existente mediante la búsqueda en diferentes bases de datos tales como: PUBMED y COCHRANE. También se consultó la web de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios) y del CSIC (Consejo Superior Investigaciones Científicas).

##### **4.1 Estrategia de búsqueda**

En la base de datos de PUBMED para la revisión bibliográfica sobre la situación actual sobre la resistencia a los antibióticos se utilizó la siguiente ecuación “*antimicrobial drug resistance*” [MeSH] AND “*veterinary medicine*” [MeSH].

También se emplearon las bases de datos COCHRANE, usando como ecuación de búsqueda: “*antimicrobial drug resistance*” AND “*veterinary medicine*”.

##### **4.3 Criterios de inclusión y exclusión**

Como criterio de inclusión se consideró que el contenido estuviese relacionado de manera directa con el tema que se trata incluyendo los artículos que tratasen como especie humanos y otros animales destinados a consumo.

Se descartaron todos aquellos en los que la resistencia a los antimicrobianos no era el tema central del artículo para poder hacer una valoración de la situación actual de la resistencia ante los antimicrobianos y valorar las consecuencias que tendrá este fenómeno en el futuro.

#### 4.4 Extracción de datos

En la búsqueda inicial se hallaron 847 artículos, de los cuáles se excluyeron 830 ya que no contaban con relevancia sobre la temática que se trata en el trabajo. Se seleccionaron 10 revisiones y 5 artículos científicos, además se recuperaron de las bibliografías de las revisiones encontradas 2 artículos.

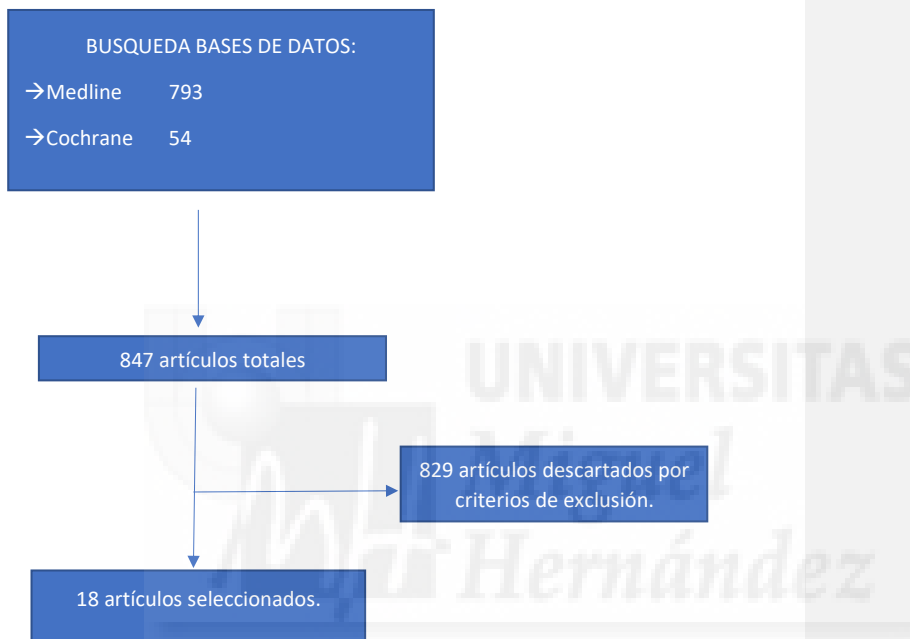
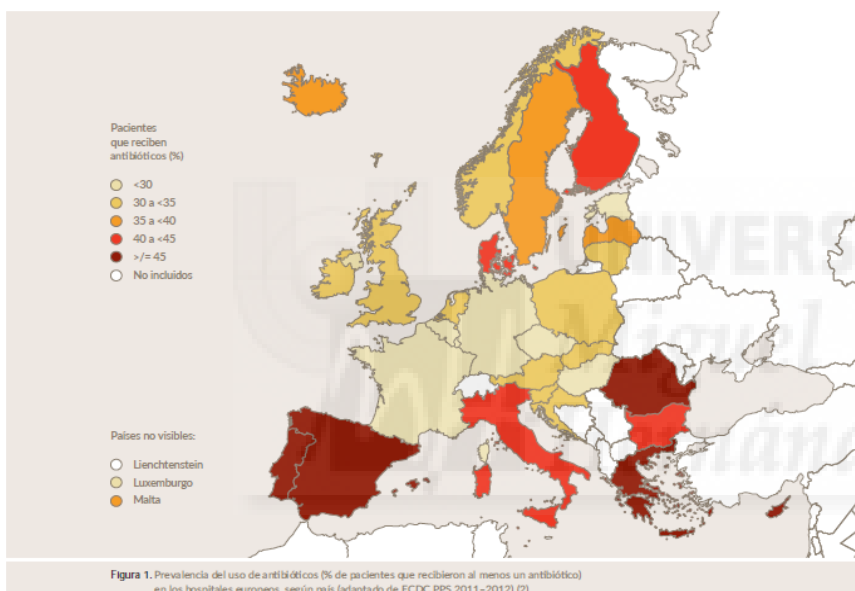


Figura 2. Algoritmo explicativo de los resultados de búsqueda, de la exclusión y selección de artículos.

## 5 Resultados

### 5.1 Consumo de antibióticos en humanos

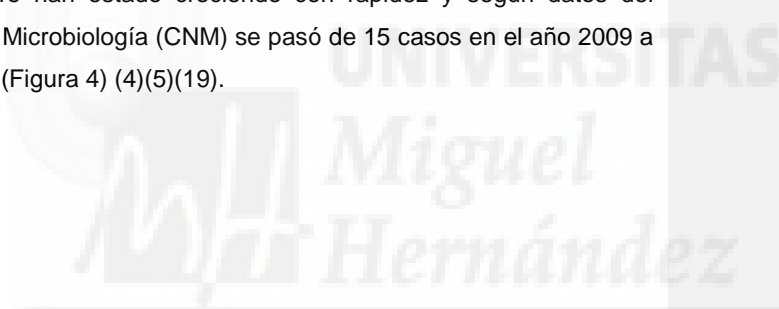
Existen grandes diferencias entre países en relación al consumo de antibióticos en ambiente hospitalario. Según un estudio del *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) (4) alrededor del 30% de los pacientes ingresados en hospitales europeos recibieron al menos un antibiótico. El mismo estudio muestra que nuestro país se encuentra por encima de la media europea con unas cifras próximas al 46% (Figura 3).



cuanto al volumen de prescripciones de antibióticos. Sin embargo, en el caso de las quinolonas y de cefalosporinas si superamos al resto de los países.

Otro aspecto que llama la atención es que en los países donde menos se prescriben los antibióticos, como pueden ser Francia u Holanda, el número de casos de resistencia a antibióticos es mucho menor que en los países donde el número de prescripciones es mayor (4).

En España, la mayor amenaza es la proliferación de enterobacterias productoras de carbapenemasas, enzimas que anulan los efectos de los carbapenemes, que en el caso de muchas infecciones bacterianas supone el último escalón de tratamiento existente. Estas bacterias suponen una gran amenaza ya que el porcentaje de mortalidad de las infecciones causadas por estas esta entre el 40 y el 60%. Hasta el año 2009 estas infecciones eran casos aislados, pero han estado creciendo con rapidez y según datos del Centro Nacional de Microbiología (CNM) se pasó de 15 casos en el año 2009 a 237 en el año 2012 (Figura 4) (4)(5)(19).





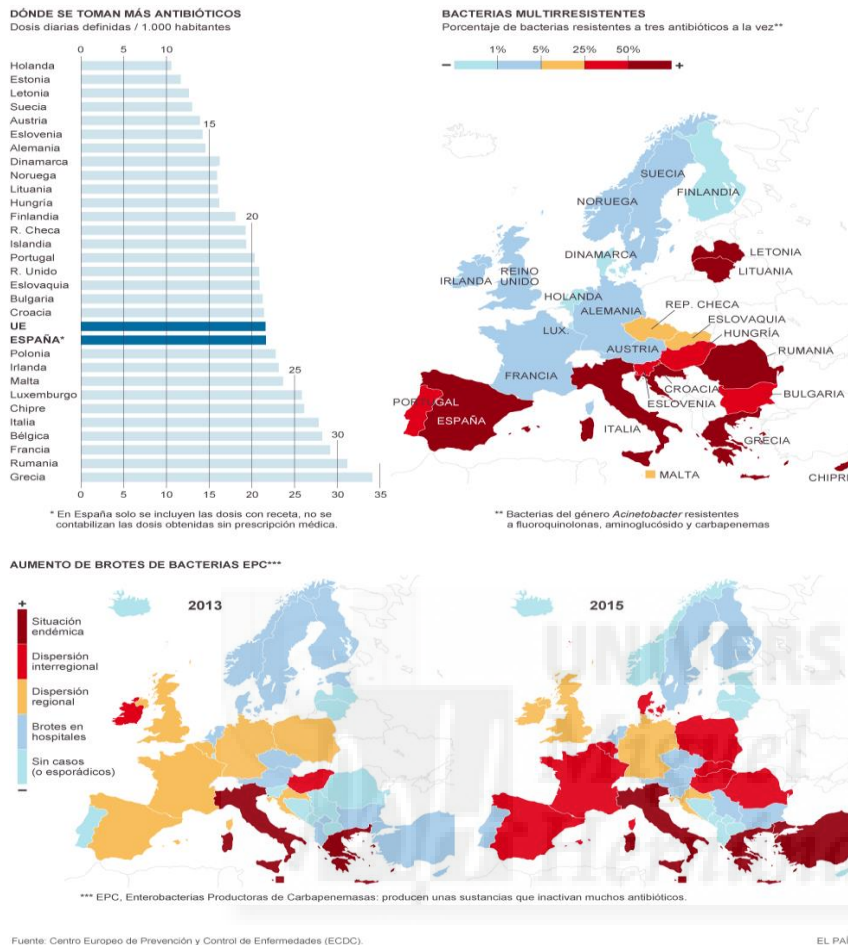


Figura 4. Muestra el consumo de antibióticos en Europa, el porcentaje de bacterias resistentes a 3 fármacos a la vez y la evolución de la aparición de bacterias productoras de carbapenemasas en el continente europeo. Adaptado de [www.elpais.com](http://www.elpais.com).

Uno de los mayores errores a la hora de la prescripción de antibióticos tiene lugar en el empleo de los mismos en los procesos de prevención y quimioprofilaxis, muy usada en intervenciones dentales, por ejemplo. Se estimó que el porcentaje de infecciones quirúrgicas post-periodontales se encuentra entre el 1-4% cuando no se usan antibióticos como profilaxis, pero esta baja incidencia no se puede reducir con terapia antibiótica ya que no existen beneficios estadísticamente significativos que justifiquen estas prácticas (6).

Otra intervención dental donde se hace un uso inadecuado de la prescripción de antibióticos es en la cirugía del tercer molar, donde la prevalencia de infecciones se estima que esta entre el 1-6%, donde la mayoría son de poca importancia (28-30%). Por ello la profilaxis con antibióticos en este caso es muy discutible, ya que no existen estudios significativamente relevantes que abalen los beneficios entre los pacientes que si usaron antibióticos y los que no. Esta práctica suele usarse a menudo después de cirugía para evitar la infección, para la mejora de la curación de la herida producida por la cirugía, la reducción de dolor, la intensidad, duración, hinchazón, así como reducir la fiebre, a pesar de que para estas indicaciones tampoco existan evidencias científicas válidas (tabla 1)(6).

Reference	Sample size	Study design/variables/ characteristics/objectives of the study	Agents	Conclusion AP/infection
Vergis et al. [34]	36 patients	Randomised, simple-blind. Efficacy of topical AMX to reduce post-dental extraction bacteraemia	3 g AMX oral or topical pre-operative vs. NP	Oral AMX vs. topical AMX, $P=0.05$ . Oral AMX vs. NP, $P=0.001$ . Topical AMX vs. NP, $P=0.30$
Diz Dios et al. [35]	221 patients	Randomised, double-blind. Relationship between AP and post-extraction bacteraemia	AMX 2 g pre-operative vs. CLI 600 mg pre-operative vs. MXF 400 mg pre-operative vs. NP	SSD after 30 s, 15 min, 1 h; reduction of bacteraemia with AMX and MXF. AMX vs. NP, $P=0.001$ (30 s), $P=0.001$ (15 min), $P=0.01$ (1 h). MXF vs. NP, $P=0.001$ (30 s), $P=0.001$ (15 min), $P=0.05$ (1 h). CLI vs. NP, no SSD. $P=0.1$ (30 s), $P=0.6$ (15 min), $P=0.9$ (1 h)
Lockhart et al. [41]	100 patients	Randomised, double-blind. Incidence of bacteraemia in children under general anaesthesia after surgical treatment	AMX vs. placebo	Reduction of post-extraction bacteraemia in the AMX group, $P=0.001$
Sekhar et al. [50]	151 patients	Randomised, double-blind. Removal of impacted third molars; ranges of infection	MTZ 1 g 1 h pre-operative vs. MTZ 400 q8h for 5 days post-operative vs. placebo	No SSD among the three groups
Poeschl et al. [30]	288 patients; 528 impacted third molars	Randomised, double-blind. Evaluation of the need for AP in extraction of asymptomatic third molars in terms of infection, swelling or better wound healing	AMC 1 g, 2 take-ins/day, 5 days post-operative vs. CLI 300 mg 3 take-ins/day, 5 days vs. placebo	No SSD, $P>0.05$
Siddiqi et al. [31]	100 patients	Randomised, double-blind. Evaluation of the need of AP in extraction of the four third molars. Split-mouth technique (each patient being its own control)	AMX 1 g 1 h before vs. AMX 1 g 1 h before + 500 mg q8h for 2 days post-operative vs. placebo. No differences among level of implant placement or Greg-Pellory or Archer classification	No SSD, $P>0.05$ in post-operative infections after extraction of impacted third molars
Ataoglu et al. [36]	150 patients	RCT. Evaluation of the efficacy of AP in the extraction of impacted third molars	AMC 2 g for 5 days post-operative vs. AMC 2 g for 5 days pre-operative vs. NP	No SSD among the three groups in terms of post-operative complications, $P>0.05$
Adde et al. [37]	71 patients	Double-blind randomised study. Evaluation of the need for AP in impacted third molar extractions.	AMX 500mg q8h for 7 days vs. CLI 300 mg q6h for 7 days vs. NP	No SSD among groups, $P>0.05$

AMX, amoxicillin; NP, no prophylaxis; CLI, clindamycin; MXF, moxifloxacin; SSD, statistically significant difference; MTZ, metronidazole; q8h, every 8 h; AMC, amoxicillin/clavulanic acid; RCT, randomised controlled trial; q6h, every 6 h.

**Tabla 1. Recoge publicaciones de artículos relacionados con las intervenciones del tercer molar usando antibióticos frente a las intervenciones en las que no se hizo uso de los mismos (6).**

Por lo tanto, el uso de profilaxis antimicrobiana, si además le añadimos el uso de antibióticos de amplio espectro donde no se conoce empíricamente el microorganismo que provoca la infección, la prescripción de dosis por debajo de la dosis mínima inhibitoria y/o la interrupción del tratamiento a mitad sin finalizar el periodo del mismo, hacen que se incremente de manera muy significativa la aparición y proliferación de resistencias por causas bastante abordables.

Toda esta información refleja el abuso que se está dando de los antibióticos. El uso de estos fármacos parece excesivo tanto en atención primaria como en uso hospitalario, se calcula que en el uso humano la instauración de tratamientos inadecuados se sitúa próxima al 50% (6).

## **5.2 Consumo de antibióticos en animales de ganadería**

El uso de antimicrobianos en animales de consumo humano tiene un gran peso en el desarrollo de resistencias bacterianas a los antibióticos.

La administración de dosis terapéuticas y subterapéuticas de antibióticos en animales de ganadería son las principales causas de transmisión de resistencias a los humanos. Estos fármacos se usan para tratar y controlar enfermedades y de manera equivocada para mejorar la eficiencia de la producción y para la prevención de las enfermedades.

Las patologías para las que se hace un mayor uso de los antibióticos en ganadería son para el tratamiento o profilaxis de infecciones respiratorias y entéricas en ganado porcino y bovino, mastitis en ganado bovino y la colibacilosis aviar, siendo las 5 principales familias, betalactámicos, tetraciclinas, macrólidos, aminoglucósidos y sulfonamidas, los más usados (2)(3)(15).

Desde hace décadas se han usado bajas concentraciones de antibióticos en los animales para acelerar el aumento de peso y por tanto mejorar la eficiencia para la obtención de un mayor rendimiento y para disminuir enfermedades asociadas al estrés sufrido por estas especies animales de ganadería intensiva. Este fenómeno está provocando desde hace unos años una aceleración en la aparición de bacterias resistentes.

La práctica de los tratamientos descontrolados en animales de ganadería es una amenaza potencial ya que no implica solo la aparición de bacterias resistentes que puedan provocar una infección directa a la especie humana, sino que provoca la transmisión a través de los alimentos de las resistencias que adquirimos haciendo menos eficaces los tratamientos hasta ahora conocidos (Tabla 2).

Microbe	Diseases Caused	Resistances
<i>Enterobacteriaceae</i>	Bacteremia, pneumonia, UTIs, wound infections, diarrhea	Aminoglycosides, $\beta$ -lactams, FQs, chloramphenicol, trimethoprim
<i>Enterococcus</i>	Bacteremia, UTIs, wound infections	Aminoglycosides, $\beta$ -lactams, erythromycin, glycopeptides
<i>Haemophilus influenzae</i>	Meningitis, otitis media, pneumonia	$\beta$ -lactams, tetracycline, chloramph, trimethoprim
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculosis	Aminoglycosides, ethambutol, isoniazid, rifampin
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorrhea	$\beta$ -lactams, tetracycline, FQs
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malaria	Chloroquine
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bacteremia, pneumonia, UTIs	Aminoglycosides, $\beta$ -lactams, tetracycline, sulfonamides, FQs
<i>Shigella dysenteriae</i>	Severe diarrhea	Ampicillin, chloramphenicol, tetracycline, trimethoprim-sulfanomides
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bacteremia, pneumonia, wound infections	Chloramphenicol, macrolides, trimethoprim, FQs, $\beta$ -lactams, tetracycline, (glycopeptides?)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Meningitis, pneumonia	Aminoglycosides, chloramphenicol, macrolides, penicillin

FQs, fluoroquinolones  
UTI, Urinary tract infections

**Tabla 2. Se recogen distintas bacterias, la enfermedad que provocan y las distintas resistencias que han desarrollado (3).**

Hay 3 principales métodos de transmisión directa de bacterias resistentes de animales a humanos (3):

- 1) Infección de alimentos con agentes patógenos resistentes durante la matanza y/o la preparación del alimento: se ingiere el alimento infectado

que necesita de terapia antibiótica, la cual, debida a la resistencia, puede verse comprometida

- 2) Bacterias no patógenas para el ser humano que residen en el animal. Cuando se ingiere la comida, estas bacterias no patógenas transfieren las resistencias a la flora intestinal del comensal y a las bacterias patógenas potenciales.
- 3) Los antibióticos permanecen como residuos en los productos alimenticio que permiten la adquisición de las resistencias de las bacterias después de consumir los alimentos.

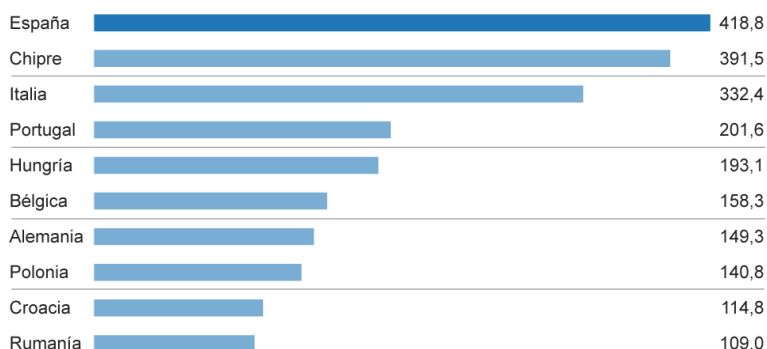
La dificultad de las decisiones para la prescripción de antibióticos, la escasa información microbiológica que se extrae de los animales, la mala selección o duración del tratamiento, unido al descontrol que existe en la prescripción al no llevarse ningún tipo de registro, ya que no existe ningún método de receta, hace realmente complicado la supervisión y la regulación de los tratamientos en este ambiente y facilita que se dé un uso inadecuado de estos fármacos.

Como ejemplo de ello destacar que en el año 2014 España se situaba en el tercer puesto de consumo de antibióticos en animales en toda la Unión Europea (UE), situación que debería ser proporcional a la producción de carne de la nación. Sin embargo, no es así, tal y como queda reflejado en las figuras 5 y 6 (5)(19).

En la figura 5 se puede observar como España, en el año 2014, lideraba el ranking de consumo de antibióticos en miligramos/kg de carne (418mg/kg de carne). Si se hiciese un uso racional de los antimicrobianos, nuestro país debería tener un consumo acorde al de la producción y no es así, en el año 2016 la producción fue de 6347 toneladas de carne. Alemania con una producción de 8248 toneladas de carne en 2016, hacia un consumo estimado de antibióticos (2014) de 149,3 mg/kg de carne (7)(19).

## Países que usan más antibióticos en animales

Cantidad de antibióticos en miligramos por kilo de carne. Datos de 2014.



Fuente: ESVAC

EL MUNDO GRÁFICOS

**Figura 5. Muestra la cantidad de antibióticos en miligramos por kilo de carne que se han consumido en los principales países productores cárnicos en 2014. Adaptado de [www.elmundo.es](http://www.elmundo.es) extraído de ESVAC (“European Surveillance of Veterinary Antimicrobial”)(7).**

## Principales productores de carne

En toneladas. Datos de 2016.



Fuente: Eurostat

EL MUNDO GRÁFICOS

**Figura 6. Toneladas de carne producida por distintos países de la UE (unión europea). Adaptado de [www.elmundo.es](http://www.elmundo.es) extraído de Eurostat(7).**

### **5.3 Resistencia a los antimicrobianos en cifras**

En España han muerto cerca de 12.000 personas entre 2011 y 2015 en hospitales públicos y privados tras infectarse con bacterias resistentes a los antibióticos, según datos del Ministerio de Sanidad. Las víctimas son cerca de 2.400 al año como media. La cifra supone el 10% de las muertes por esta causa en la Unión Europea, donde se calcula que fallecen 25.000 personas al año, según la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades. De 2011 a 2015 hubo un incremento del 38% de muertes en nuestro país.

Según las previsiones la resistencia a los antibióticos, podrán provocar en el futuro un gran aumento de la mortalidad. Se calcula que para 2050 la muerte por infecciones bacterianas será la primera causa de muerte mundial alcanzando cifras de hasta 10 millones de muertes al año lo que podría afectar a la unión económica europea reduciendo su Producto Interior Bruto (PIB) entre un 1 y un 4,5% (4)(7)(18).

Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de tomar medidas para la prevención de las resistencias bacterianas. Algunos hospitales han empezado a aplicar algunas medidas con este objetivo. A continuación se hace mención a algunos de estos estudios que tratan la problemática del trabajo y muestra en cifras las repercusiones sanitarias y/o económicas.

En primer lugar (8), un estudio realizado en un hospital de Alemania quiso comprobar el impacto que tenía reducir las dosis de antibióticos rebajando las prescripciones a usos muy justificados y ajustando las dosis individualizadas.

El estudio consistía en comparar durante dos años consecutivos los resultados de distintas formas de administración de los antibióticos. En el primer año, fase 1 (año 2010-2011), no se tomaron medidas de individualización de los pacientes y se hizo un uso más abierto de los fármacos. En la fase 2 (año 2012-2013) se tomaron medidas y se siguieron protocolos reconocidos para combatir la aparición y el progreso de bacterias resistentes. Se redujo el uso de antibióticos al 50% por orden del director general del hospital y se creó un comité formado por médicos microbiólogos y farmacéuticos.

Los resultados obtenidos se recogen en las siguientes tablas y muestran entre otras cosas:

- En pacientes con sepsis se redujo el promedio de días hospitalizados (-4 días) y la mortalidad asociada (-12%).
- En pacientes con sepsis nosocomial se redujo la mortalidad (-2%).
- En pacientes con neumonía se redujo el promedio de días de hospitalización (-2 días) y la mortalidad de los pacientes (-6%).
- En todos los pacientes con cualquier infección tratada con antibióticos se redujo la mortalidad (-0,5).
- La densidad de consumo de antibióticos experimentó un descenso de 67.1DDD\*/100 pacientes por día en la fase 1 a 51.0DDD\*/100 pacientes. El descenso fue particularmente notable en Lenezolid (-40%), Cefepima (-77%) y Tigeciclina (-68%). El gasto en antibióticos del hospital descendió en un 47%. \*(DDD= Dosis Diarias Definidas).
- El descenso de las prescripciones estuvo acompañado de una reducción de bacterias resistentes del tracto urinario tomando muestras y haciendo cultivo y testando estos cultivos con 3 o 4 antibióticos del 11% al 5%.

En conclusión, este estudio muestra que tomando conciencia y creando comisiones multidisciplinarias dentro de los hospitales se puede optimizar los tratamientos haciéndolos más eficaces, frenando la aparición de bacterias resistentes y disminuyendo gastos al bajar el número de prescripciones y a bajar el promedio de días de ingreso en el hospital (8).

La siguiente tabla muestra los principales resultados del estudio:



	Phase 1: liberal use of antibiotics 2010–2011	Phase 2: structured use of antibiotics 2012–2013	Change from phase 1 (2010–2011) to phase 2 (2012–2013)	
<b>Total fully inpatient cases</b>	n = 20 954	n = 22 719	+1765 cases	n. c.
<b>Overall mortality</b>	n = 623 (3.0%)	n = 576 (2.5%)	–0.5% (RR –15%, OR 0.85, CI 0.76–0.95)	p = 0.005
<b>Patients with sepsis (ICD code A40–A41) as principal diagnosis</b>	n = 305	n = 327	+22 cases	n. s.
Proportion of all fully inpatient cases	1.5%	1.4%	–0.1%	n. s.
Average age of all patients with sepsis (years)	77 ± 12	75 ± 14	–2 years	p = 0.027
Average hospital stay of all patients with sepsis (days)	21 ± 23	17 ± 30	–4 days	p = 0.037
Hospital mortality of all patients with sepsis	n = 95 (31%)	n = 63 (19%)	–12% (RR –38%, OR 0.53, CI 0.37–0.76)	p = 0.001
Patients with sepsis without treatment restrictions <sup>1,2</sup>	n = 221	n = 198		n. c.
Hospital mortality of patients with sepsis without treatment restrictions <sup>1,2</sup>	n = 47 (21%)	n = 19 (10%)	–11% (RR –55%, OR 0.39, CI 0.22–0.70)	p = 0.002
<b>Patients with nosocomial sepsis (ICD code A40–A41) as secondary diagnosis (NSSD)</b>	n = 155	n = 121	–34 cases	n. c.
Proportion of all fully inpatient cases	0.7%	0.5%	–0.2% (RR –28%, OR 0.72, CI 0.57–0.91)	p = 0.006
Average age of all patients with NSSD (years)	71 ± 13	73 ± 12	+2 years	n. s.
Average hospital stay of all patients with NSSD (days)	38 ± 36	39 ± 36	+1 day	n. s.
Hospital mortality of all patients with NSSD	n = 54 (35%)	n = 40 (33%)	–2%	n. s.
Patients with NSSD without treatment restrictions <sup>1,2</sup>	n = 132 (85%)	n = 91 (75%)	–10%	n. c.
Hospital mortality of patients with NSSD without treatment restrictions <sup>1,2</sup>	n = 36 (27%)	n = 19 (21%)	–6%	n. s.
<b>Patients with pneumonia (ICD code J13–J18) as principal diagnosis</b>	n = 178	n = 235	+57 cases	n. c.
Proportion of all fully inpatient cases	0.9%	1.0%	0.1%	n. c.
Average age of all patients with pneumonia (years)	74 ± 14	75 ± 15	+1 year	n. s.
Average hospital stay of all patients with pneumonia (days)	11 ± 12	9 ± 7	–2 days	p = 0.004
Hospital mortality of all patients with pneumonia	n = 22 (12%)	n = 15 (6%)	–6% (RR –52%, OR 0.48, CI 0.24–0.96)	p = 0.038
Patients with pneumonia without treatment restrictions <sup>1,2</sup>	n = 143 (80%)	n = 157 (67%)	–13%	n. c.
Hospital mortality of patients with pneumonia without treatment restrictions <sup>1,2</sup>	n = 8 (6%)	n = 5 (3%)	–3%	n. s.

Tabla 3. Tabla comparativa entre las dos fases de actuación del uso de antibióticos (8).

ATC code	Antibiotic group	Phase 1: liberal use of antibiotics 2010–2011	Phase 2: structured use of antibiotics 2012–2013	Change from phase 1 (2010–2011) to phase 2 (2012–2013)	
J01AA	Tetracyclines without tigecycline	2525	920	-1605 DDD	-64%
J01AA	Tetracyclines, tigecycline only	238	75	-163 DDD	-68%
J01CA	Penicillins with extended spectrum of action	10 429	7598	-2831 DDD	-27%
J01CE	Beta-lactamase-sensitive penicillins	4700	4491	-209 DDD	-4%
J01CF	Beta-lactamase-resistant penicillins	1102	1003	-99 DDD	-9%
J01CG	Beta-lactamase inhibitors	1191	0	-1191 DDD	-100%
J01CR	Penicillins with beta-lactamase inhibitors	20 366	13 868	-6498 DDD	-32%
J01DB	First-generation cephalosporins	97	66	-31 DDD	-32%
J01DC	Second-generation cephalosporins	34 054	23 124	-10 930 DDD	-32%
J01DD	Third-generation cephalosporins	6998	7735	+737 DDD	+11%
J01DE	Fourth-generation cephalosporins (cefepime)	950	215	-735 DDD	-77%
J01DH	Carbapenems	8570	6953	-1617 DDD	-19%
J01EE	Combination sulfonamide/trimethoprim	4674	2719	-1955 DDD	-42%
J01FA	Macrolides	11 676	9253	-2423 DDD	-21%
J01FF	Lincosamides	4059	2926	-1133 DDD	-28%
J01GB	Other aminoglycosides	1110	864	-246 DDD	-22%
J01MA	Fluoroquinolones	8091	7753	-338 DDD	-4%
J01XA	Glycopeptide antibiotics	4212	3076	-1136 DDD	-27%
J01XD	Imidazole derivatives	5398	3591	-1807 DDD	-34%
J01XX	Other antibiotics without linezolid	180	77	-103 DDD	-57%
J01XX	Other antibiotics, linezolid only	3078	1837	-1241 DDD	-40%
J01XB	Polymyxins	0	7	+7 DDD	n. c.
Antibiotic prescriptions, all wards (DDD)		133 693	98 148	-35 545 DDD	-27%
Antibiotic costs (€)		1 012 434	532 623	-479 811	-47%
Fully inpatient cases		20 954	22 719	+1765 cases	+8%
Patient days, fully inpatient cases		199 311	192 344	-6967 days	-3%
DDD/100 patient days (PD)		67.1	51	-16 DDD/100 PD	-24%*2
DDD/case		6.4	4.3	-2.1 DDD/case	-32%

Tabla 4. Recoge el consumo de los distintos antibióticos usados en las 2 fases comparando una con la otra. Compara número de prescripciones que se hicieron, diferencia de costes económicos y el número de dosis diarias definidas (8).

Microbiological characteristics—urine cultures with nosocomial pathogens	Phase 1: liberal use of antibiotics 2010–2011	Phase 2: structured use of antibiotics 2012–2013	Change from phase 1 (2010–2011) to phase 2 (2012–2013)
Total Gram-negative pathogens	n = 434	n = 373	-61 cultures
Number of positive urine cultures, nosocomial <i>E. coli</i> only	n = 312	n = 292	-20 cultures
Number of positive urine cultures, nosocomial <i>Klebsiella</i> spp. only	n = 50	n = 30	-20 cultures
Number of positive urine cultures, nosocomial <i>Proteus</i> spp. only	n = 34	n = 33	-1 culture
Number of positive urine cultures, nosocomial <i>Pseudomonas</i> only	n = 38	n = 18	-20 cultures
<b>Development of resistance</b>			
<b>Resistance of nosocomial <i>E. coli</i> in urine cultures</b>			
Resistant to ampicillin	n = 174 of 312 (56%)	n = 167 of 290 <sup>3</sup> (58%)	+2% n. s.
Resistant to cefuroxime	n = 77 of 312 (25%)	n = 30 of 290 <sup>3</sup> (10%)	-15% (RR -58%, OR 0.35, CI 0.22–0.56; p < 0.001) <sup>6</sup>
Resistant to ciprofloxacin	n = 63 of 312 (20%)	n = 43 of 288 <sup>3</sup> (15%)	-5% n. s.
Resistant to meropenem	n = 0 of 300 <sup>3</sup> (0%)	n = 0 of 279 <sup>3</sup> (0%)	+/-0 n. s.
<b>Resistance of nosocomial <i>Klebsiella</i> spp.<sup>4</sup>, <i>Proteus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i><sup>4</sup> in urine cultures</b>			
Resistant to ampicillin ( <i>Proteus</i> only)	n = 18 of 34 (53%)	n = 13 of 33 (39%)	-14% n. s.
Resistant to cefuroxime ( <i>Klebsiella</i> and <i>Proteus</i> only)	n = 20 of 84 (24%)	n = 12 of 63 (19%)	-5% n. s.
Resistant to ciprofloxacin ( <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> )	n = 21 of 122 (17%)	n = 15 of 80 <sup>3</sup> (19%)	+2% n. s.
Resistant to meropenem ( <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> )	n = 5 of 122 (4%)	n = 1 of 79 <sup>3</sup> (1%)	-3% n. s.
<b>Development of multiple resistance</b>			
<b>Resistance of all nosocomial Gram-negative pathogens in urine cultures</b>			
Resistant to three or all four of the antibiotics tested <sup>5</sup>	n = 49 of 434 (11%)	n = 18 of 373 (5%)	-6% (RR -57%, OR 0.40, CI 0.23–0.70; p = 0.001) <sup>6</sup>

**Tabla 5. Muestra número de distintas bacterias que se obtuvieron en cultivos de orina de patógenos nosocomiales, el número de colonias de *E. Coli* resistentes, las colonias resistentes de *Klebsiella* spp, *Proteus* spp y *Pseudomonas Aeruginosa* nosocomiales en cultivos de orina y resistencia de patógenos nosocomiales Gram – cultivados a partir de la orina. Todos los apartados comparando fase 1 y fase 2 (8).**

Finalmente nombrar un estudio en nuestro país (4) donde el objetivo era la evaluación de forma prospectiva durante un año de la idoneidad de las prescripciones y del uso de antibióticos. La implantación de un programa para la optimización del uso de antimicrobianos ha hecho que se redujera el número de prescripciones deficientes de un 53% a un 26,4% y el consumo de fármacos antimicrobianos de 1150 DDD por cada 1.000 ingresos en el primer trimestre a 852 DDD en el cuarto trimestre. Además, desde el punto de vista económico supuso un ahorro del 42% de gastos directos que se traduce en un ahorro de 1.012.560 €. Con este estudio se respalda que las acciones que se toman en el hospital pueden reducir por tanto la aparición de bacterias resistentes además de que supone reducción de gastos.

## **6. Discusión y conclusiones**

Todos los datos recopilados muestran como la aparición de bacterias resistentes a los antimicrobianos, que se veía como una amenaza a largo plazo desde hace unos años está siendo una amenaza real y de una magnitud muy grande afectando de manera directa a la salud tanto de la especie humana como de diversas especies animales y que supone, y va a más, un gasto económico enorme en la sanidad.

El conjunto de estos datos pone de manifiesto la necesidad de implementar medidas de actuación que frenen y contribuyan a revertir el panorama y la problemática actual. Estas medidas deben contar con apoyo institucional y ser medidas multidisciplinarias, cuantos más sectores del personal sanitario se vean involucrados mejor, incrementando su eficacia (4)(9)(6)(16). Estas medidas, algunas de las cuales ya se han empezado a instaurar como se ha mencionado en los resultados, serían:

1. Concienciar a los profesionales sanitarios de la correcta prescripción de antibióticos utilizando en la medida de lo posible pruebas diagnósticas rápidas que identifiquen el microorganismo patógeno y así hacer un tratamiento más racional frente a esta.
2. Concienciar a los profesionales sanitarios de la importancia de la no dispensación de antibióticos sin la presencia de una prescripción de un facultativo en el ambiente de la farmacia comunitaria.
3. Dentro del ambiente hospitalario realizar una optimización de los tratamientos antimicrobianos por medio de estudios prospectivos.
4. En cuanto el uso de antimicrobianos como profiláctico en intervenciones quirúrgicas no existen evidencias donde se respalde su uso ya que muchas de las infecciones se producen por no tener unas condiciones de asepsia en el lugar y/o en los materiales de la cirugía y se aboga por aumentar las condiciones de esterilidad al máximo.
5. Maximizar la investigación de vacunas para la estimulación del sistema inmune para hacer frente a las infecciones y así no recurrir a tratamientos.

6. En el ambiente de la ganadería, incentivar la actividad de ganadería extensiva en detrimento de la intensiva haciendo que prime la calidad de los alimentos antes que la producción. Instaurar un sistema de prescripción electrónica para tener un control del consumo de tratamiento antimicrobiano, recurriendo al mismo solo si existen justificaciones veterinarias evidentes, evitando así el uso en dosis subclínicas y para el engorde de las especies.



## 7. Anexo

### Futuras direcciones: nuevos tratamientos

Con el objetivo de reducir las muertes por resistencias a los antibióticos, uno de los focos de trabajo es conseguir nuevos antibióticos con mecanismos de acción diferentes a los actuales. En este sentido, cabe destacar 3 ramas innovadoras en fase de desarrollo:

- 1) Terapia fágica (10)(11) → tratamiento con bacteriófagos que son capaces de provocar la lisis de las bacterias por mecanismos distintos a los antibióticos. Forman un complejo de proteínas formado por lisina y endolisina que provocan la muerte bacteriana. Como inconveniente encontramos que pueden provocar reacciones autoinmunes por la activación del sistema inmunitario del huésped. Aun así, es una línea interesante donde seguir trabajando para abordar el fenómeno de las resistencias.
- 2) Vancomicina cubierta con nanopartículas de plata como agente antimicrobiano frente a bacterias resistentes a los antibióticos (12) (13) → ensayos *in vitro* muestran que haciendo un conjugado entre nanopartículas de plata y la vancomicina se obtuvo una gran efectividad frente a bacterias que tenían mecanismos de resistencia frente a la vancomicina convencional (Figura 7). Además, se observa una gran disminución de la MIC (Minimal Inhibitory Concentration) para algunas bacterias resistentes usando este conjugado vancomicina/nanopartículas de plata (Tabla 6).

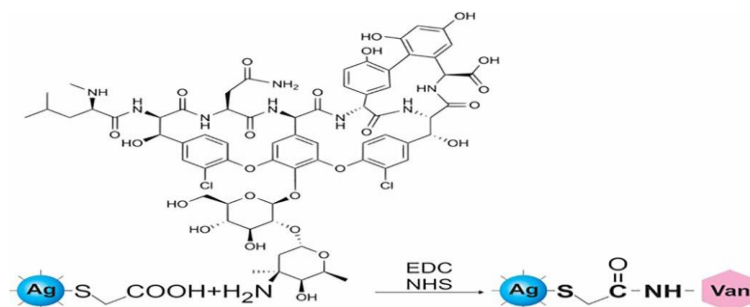


Figura 7. Reacción de formación de la vancomicina con la cubierta de nano partículas de plata.

Strain	AgNP (µg/ml)	Vancomycin (µg/ml)	Van-AgNP (µg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.8	MIC≥3.2	0.05
<i>Enterococcus faecalis</i> (VRE)	0.8	MIC ≥3.2	0.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	0.4	MIC ≥3.2	MIC≤0.02
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.6	MIC ≥3.2	MIC ≥3.2
<i>Escherichia coli</i>	1.6	MIC ≥3.2	MIC ≥3.2

Tabla 6 Comparación de MIC (Minimal Inhibitory Concentration) de distintas bacterias usando vancomicina y el complejo vancomicina/Ag.

- 3) Uso de estatinas para romper el mecanismo de resistencia de las súperbacterias (14)→ El día 3 de noviembre de este año 2017 en la revista *Cell* se publicó un artículo científico donde un grupo liderado por investigadores del CSIC exponen una nueva forma de combatir las bacterias resistentes. Se trata de destruir la porción lipídica que se encuentra integrada dentro de las enzimas que forman parte de la maquinaria de resistencia de las bacterias usando fármacos convencionales como son las estatinas, transformando las bacterias otra vez en bacterias sensibles ante antimicrobianos convencionales a los que ya había generado la resistencia y destruyéndolas (Figura 8). Se realizaron ensayos en ratones para combatir infecciones d *S. aureus*.

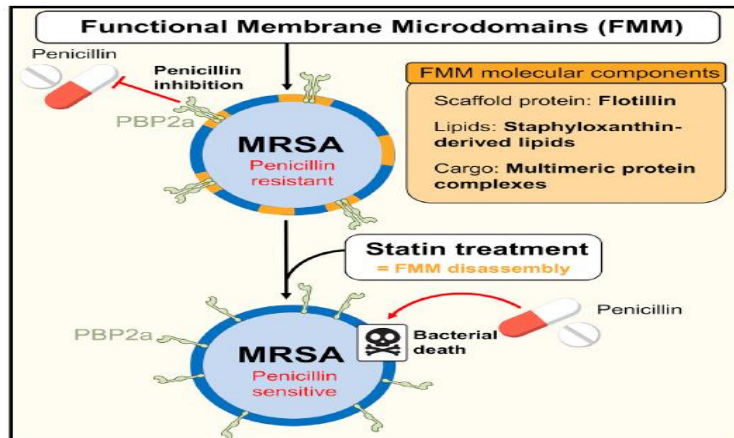


Figura 8. Esquema donde se muestra el mecanismo que sigue este nuevo método terapéutico, se muestra una bacteria resistente, se hace el tratamiento con estatinas y por último se ve que la bacteria vuelve a ser sensible al antibiótico y muere. (14)





## 8. Bibliografía.

- (1) Hardman, J.G.; Limbird, L.E. Goodman y Gimnan. Bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw Hill interamericana. 2 volúmenes. 10ª edición. 2001.
- (2) H. Adams. Farmacología y terapéutica veterinaria. Acribia. 2ª edición. 2003.
- (3) P. F. McDermott , S Zhao , D. D. Wagner , S Simjee , R. D. Walker & D. G. White (2002) THE FOOD SAFETY PERSPECTIVE OF ANTIBIOTIC RESISTANCE, *Animal Biotechnology*, 13:1, 71-84.
- (4) Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Disponible en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es).
- (5) Garvey MI, Bradley C, Biggs M, Holden E, Gill MJ. Selection of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a haematology unit? *J Hosp Infect*. 2017 Nov.
- (6) Merlos A, Vinuesa T, Jané-Salas E, López-López J, Viñas M. Antimicrobial prophylaxis in dentistry. *J Glob Antimicrob Resist*. 2014 Dec;2(4):232-238.
- (7) Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. <https://www.msssi.gob.es>
- (8) Scholze K, Wenke M, Schierholz R, Groß U, Bader O, Zimmermann O, Lemmen S, Ortlepp JR. The Reduction in Antibiotic Use in Hospitals. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Oct 16;112(42):714-21.
- (9) Comunicación de la comisión al consejo al y al parlamento europeo. Plan de Acción europeo «Una sola salud» para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos. Disponible en: <https://ec.europa.eu/transparency/.../1/.../COM-2017-339-F1-ES-MAIN-PART-1.PDF>.

- (10) Cisek AA, Dąbrowska I, Gregorczyk KP, Wyżewski Z. Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years After the Discovery of Bacteriophages. *Curr Microbiol.* 2017 Feb;74(2):277-283.
- (11) Zelasko S, Gorski A, Dabrowska K. Delivering phage therapy per os: benefits and barriers. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017 Feb;15(2):167-179.
- (12) Esmaeillo M, Zarrini G, Ahangarzadeh Rezaee M, Shahbazi Mojarrad J, Bahadori A. Vancomycin Capped with Silver Nanoparticles as an Antibacterial Agent against Multi-Drug Resistance Bacteria. *Adv Pharm Bull.* 2017 Sep;7(3):479-483.
- (13) Arul D, Balasubramani G, Balasubramanian V, Natarajan T, Perumal P. Antibacterial efficacy of silver nanoparticles and ethyl acetate's metabolites of the potent halophilic (marine) bacterium, *Bacillus cereus* A30 on multidrug resistant bacteria. *Pathog Glob Health.* 2017 Oct;111(7):367-382.
- (14) García-Fernández E, Koch G, Wagner RM, Fekete A, Stengel ST, Schneider J, Mielich-Süss B, Geibel S, Markert SM, Stigloher C, Lopez D. Membrane Microdomain Disassembly Inhibits MRSA Antibiotic Resistance. *Cell.* 2017 Oct 26.
- (15) Angulo FJ, Nargund VN, Chiller TC. Evidence of an association between use of anti-microbial agents in food animals and anti-microbial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2004 Oct-Nov;51(8-9):374-9. Review.
- (16) Aguirre E. An International Model for Antibiotics Regulation. *Food Drug Law J.* 2017;72(2):295-313.
- (17) Hossain MI, Sadekuzzaman M, Ha SD. Probiotics as potential alternative biocontrol agents in the agriculture and food industries: A review. *Food Res Int.* 2017 Oct;100(Pt 1):63-73.

- (18)Morel CM, Edwards SE, Harbarth S. Preserving the 'commons': addressing the sustainable use of antibiotics through an economic lens. *Clin Microbiol Infect.*2017 Oct;23(10):718-722.
- (19)Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357:1851–3.

