

¿Qué debemos saber de los antibióticos?

SANTIAGO VEGA GARCÍA, CLARA MARÍN ORENGA, ANA NAVARRO SERRA, JAUME VICENT JORDÀ MORET

Instituto de Ciencias Biomédicas. Departamento de Producción Animal, Sanidad Animal, Salud Pública Veterinaria, y Ciencia y Tecnología de los Alimentos, Facultad de Veterinaria. Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities. Alfara del Patriarca. 46115. Valencia.

INTRODUCCIÓN

Antes de comenzar con el tema sobre el que nos hemos propuesto escribir, nos ha parecido conveniente justificar a los lectores del mismo el porqué de la elección. Cada vez es más frecuente encontrarnos en los medios de comunicación noticias como la que acompaña este texto (*Imagen 1*), noticias que nos hablan del desafío mundial, y con razón, que para algunos países y organismos internacionales está suponiendo la aparición de resistencias a los antibióticos. Pero en todos los casos se está poniendo la mayor parte del énfasis en las consecuencias, nuestra pretensión es retrotraernos en el tiempo y empezar en el origen, describiendo

que entendemos por antibiótico, la historia de su desarrollo, etc., y perdón en muchos casos por la petulancia, porque seguro que la mayoría de los que se han animado a la lectura de este artículo tienen claro lo que en él se recoge, pero dado que la revista «Profesión Veterinaria» puede llegar a un público muy variado, nos ha parecido conveniente tratarlo brevemente, esperamos conseguir el objetivo. ¡Vamos a ello!

DEFINICIÓN DE ANTIBIÓTICO ⁽¹⁾

El diccionario de la Real Academia Española, en relación al concepto «antibiótico», dice:

«Dicho de una sustancia química: Capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causarles la muerte, por su acción bactericida, y que es producida por un ser vivo o fabricada por síntesis»

De esta forma define y engloba a todo el conjunto de sustancias naturales, semi-sintéticas o sintéticas, que, a concentraciones bajas, inhiben el crecimiento o provocan la muerte de las bacterias. Pero popularmente se les conoce a todos como antibióticos, aunque en realidad, estos son únicamente las sustancias producidas de forma natu-

ral por algunos microorganismos. El antibiótico es, por definición, aquel que se opone a la vida. Etimológicamente un antibiótico viene del griego **αντί** - anti, «en contra» + **βιοτικός** - biotikos, «dado a la vida».

Pero existe otra definición más ecléctica de antibiótico, la que lo define como el punto de inflexión en la historia de la medicina, en el control y tratamiento de enfermedades infecciosas, e inicio de la era antimicrobiana.

La Organización Mundial de la Salud los define como:

«medicamentos utilizados para prevenir y tratar las infecciones bacterianas»

Los antibióticos se desarrollaron ante la necesidad de controlar las enfermedades infecciosas. Concretamente las enfermedades causadas por bacterias, por lo que también se les denomina «antimicrobianos». Los antibióticos se caracterizan por actuar sobre dichas células bacterianas (células procariotas), distintas a las células de los animales (células eucariotas), a las que se pretende eliminar en su totalidad.

REPASO HISTÓRICO ^(2,3)

Aunque desde la antigüedad el ser humano ha buscado luchar contra las infecciones mediante di-



Imagen 1. Noticia aparecida en la prensa española del 14 de enero de 2017

ferentes remedios, como el extracto de algunas plantas, y hongos de algunos quesos, la búsqueda científica de sustancias antibacterianas viene fechada por la propia identificación de las bacterias y su papel como agente infeccioso (Tabla 1).

En 1877, **Louis Pasteur** encontró que algunas bacterias saprofitas podían destruir la bacteria del *carbunco bacteridiano*; **Paul Ehrlich** utilizó el *salvarsán* para el tratamiento de la sífilis; y **Rudolf von Emmerich** consiguió destruir los agentes causantes del cólera y la difteria en un tubo de ensayo, aunque sin poder aplicarlo como tratamiento.

A estos precursores podríamos sumarles otros muchos, como **Tyndall**, **Metchnikov**, **Catani**, **Garré**, **Loew**, **Lode**, **Grosio** o **Vaudremer**, que en 1910 ya empleaba *Aspergillus fumigatus* para el tratamiento de la tuberculosis, y que por azares de la II Guerra Mundial no pudo llegar nunca a entrevistarse con Fleming.

No fue hasta que en 1928 **Alexander Fleming** (Imagen 2) descubrió la penicilina al comprobar el efecto de *Penicillium notatum* frente al crecimiento de *Staphylococcus aureus*, aunque no fue hasta la II Guerra Mundial cuando **Ernst Boris Chain** y **Howard Walter Florey** desarrollaron un método de purificación de la penicilina que permitió su síntesis y su comercialización.

La **penicilina** fue por tanto el primer antibiótico que se descubrió, y demostró ser tan eficaz para combatir infecciones anteriormente mortales que los científicos le dieron el sobrenombre del «**medicamento milagroso**». El descubrimiento de Fleming desencadenó una revolución sanitaria sin precedentes en los anales de las ciencias médicas.

Tabla 1- Cronología del descubrimiento y evolución de los antibióticos

CRONOLOGÍA	DESCUBRIMIENTO
1670	Antón Van Leeuwenhoek descubrió la bacteria
1877	Louis Pasteur relacionó el germen con la enfermedad
1928	Alexander Fleming descubrió la penicilina, iniciándose así la era moderna de los antibióticos

El estudio de la penicilina daría lugar a nuevas penicilinas sintéticas y semi-sintéticas, que conformarían el grupo de los antibióticos conocidos como *betalactámicos* (en relación al anillo betalactámico de su estructura).

Históricamente, el tratamiento anti-infeccioso moderno comienza con la síntesis de las *sulfamidas* (1936), ya que hasta entonces el tratamiento se basaba en la acción de iones metálicos, que actuaban indistintamente sin discriminar sobre las células procariotas y las eucariotas, siendo por lo tanto igual de dañinos para el propio organismo humano que para el microbio invasor.

A partir de este inicio la carrera antimicrobiana se vuelve imparable. Desde entonces la innovación ha sido constante, y en los últimos

años se han creado moléculas derivadas de varios de los antibióticos ya existentes, mejorando su efectividad y su selectividad, a la vez que se han desarrollado nuevos medicamentos y se han mejorado las pautas y vías de administración y el perfil de tolerabilidad de los antibióticos disponibles.

En 1939 **René Dubos** (estudiante de **Waksman**) descubre la *tirotricina*. Desde 1944 **Selman Abraham Waksman**, en una década aisló y caracterizó diez antibióticos, tres de los cuales tuvieron éxito en clínica: la *actinomicina* (1940), la *estreptomycinina* (1944), y la *neomicina* (1949). Posteriormente se obtuvo la *kanamicina* (1957). Es a partir de este año que se inician las **terapias de antibióticos por combinación**.



Imagen 2. Alexander Fleming (1881-1955) en su laboratorio de *St. Mary's Hospital Medical School, Londres* ⁽³⁾

En 1950 fueron sintetizados un grupo de compuestos *nitroimidazólicos* entre los que destacó el *metronidazol* frente a *Trichomonas vaginalis*.

La investigación llevó a la síntesis de la *tobramicina* (1967), *dibekacina* (1971), *amikacina* (1972), y *netilmicina* (1975). A partir de distintas especies del género *Micromonospora* se obtuvieron *gentamicina* (1958) y *sisomicina* (1978).

A principios de 1970, se descubre el *imipenem*, que dio lugar a una nueva clase de antibióticos de amplio espectro, los *carbapenémicos*.

Sin embargo, y tras la obtención de todo este arsenal, una sombra comienza a aparecer en el horizonte: la aparición de las primeras antibiorresistencias.

CLASIFICACIÓN GENERAL DE LAS PRINCIPALES FAMILIAS DE ANTIMICROBIANOS EN BASE A SU MECANISMO DE ACCIÓN

Los antibióticos se clasifican generalmente según el nivel estructural y la forma en que actúan.

Según el nivel estructural donde actúen los antibióticos suelen dividirse en:

- **Inhibidores de la síntesis de la pared celular**, efecto producido por penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes y monobactámicos.
- **Inhibidores de la membrana celular**, como es el caso de la acción de la polimixina.
- **Inhibidores de la síntesis proteica**, como es el caso de aminoglicósidos, tetraciclinas, cloramfenicol, macrólidos.
- **Actuando en el ADN o ARN** como quinolonas, rifamicinas.
- **Inhibidores competitivos de metabolitos o factores de crecimiento**, sulfamidas.

Según su mecanismo de acción, los antibióticos suelen dividirse en:

- **Bactericidas**: provocan la muerte bacteriana, con lo que el proceso no es reversible.
- **Bacteriostáticos**: bloquean el desarrollo y multiplicación de las bacterias, pero no las eliminan, por lo que al retirar el antibiótico su efecto es reversible (las bacterias podrían reproducirse de nuevo).

La mayoría de los antibióticos tienen más de una indicación terapéutica, es decir, un antibiótico puede curar más de una enfermedad. Del mismo modo, una mis-

ma enfermedad puede ser curada por antibióticos distintos (bien sean de la misma familia o de familias distintas).

Los antibióticos se agrupan en familias o grupos según tengan en común su composición química o actúen sobre la misma estructura de la bacteria, características que condicionarán sus indicaciones terapéuticas. En la siguiente tabla se exponen algunos de los grupos de antibióticos más frecuentemente usados en la clínica habitual (Tabla II).

Definición de terminología relacionada: espectro antibacteriano, actividad bacteriostática y bactericida, antibiograma, concentración inhibitoria mínima (CIM) y concentración bactericida mínima (CBM).

Como ya hemos indicado antes, el espectro antibacteriano indica la gama de bacterias frente a la que un antibiótico es eficaz en su acción bactericida o bacteriostática.

Dichas actividades bactericida y bacteriostática difieren tanto en su mecanismo, como en su consecuencia sobre la población bacteriana. En ocasiones, la diferencia entre una u otra acción, se deberá a las concentraciones usadas y la bacteria diana.

La capacidad antibiótica de las diferentes sustancias se ve sometida a la aparición de resistencias a dichos efectos fruto de sus administraciones inadecuadas y los procesos de selección natural, como veremos más adelante. Estas resistencias producen la necesidad de conocer, *a priori*, la capacidad del antibiótico sobre la población bacteriana. Para ello surge la herramienta del antibiograma (Imagen 3). En dicha prueba, se expone en el laboratorio la población diana

“El objetivo del plan nacional es desarrollar una serie de líneas estratégicas y acciones para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos, reduciendo sus consecuencias sobre la salud del hombre y de los animales y preservando los antibióticos disponibles”

GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS MÁS FRECUENTES USADOS EN LA CLÍNICA			
GRUPO	MIEMBROS	MODO DE ACCIÓN	ESPECTO
β lactámicos: Penicilinas	Penicilina G	Inhiben síntesis de pared	Bacterias grampositivas
	Penicilina V		<i>Estafilococos</i> productores de penicilinas
	Cloxacilina		Bacterias grampositivas y gramnegativas
	Ampicilina		<i>Pseudomona aeruginosa</i>
β lactámicos: Cefalosporinas	Carbenicilina	Inhiben síntesis de pared	<i>Pseudomona aeruginosa</i>
	Cefaloridina		Bacterias grampositivas y gramnegativas
	Cefalexina		Ídem, más actividad frente a estafilococos productores de penicilinas
	Cefuroxima		Ídem, menos actividad frente a grampositivas y más frente a gramnegativas
	Moxalactam		Bacterias grampositivas enterobacterias
	Ceftiofur		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Cefoperazona		Estafilococos y Enterobacterias
β lactámicos: Inhibidores de la β lactamasa	Cefepima	Se une a la β lactamasa inactivándola	Gérmenes productores de β lactamasa
	Ácido clavulánico		
	Sulbactam		
β lactámicos: Carbapenemes	Tazobactam	Inhiben síntesis de pared	Grampositivas y Gramnegativas aerobios y anaerobios
	Imipenem-cilastatina		
β lactámicos: Monobactámicos Aminoglucósidos	Aztreonam	Inhiben síntesis proteica porción 30 S ribosomal	Gramnegativas aerobios
	Estreptomina		Bacterias gramnegativas
	Kanamicina		
	Neomicina		
	Gentamicina		
Aminociclitolos	Espectinomina	Inhiben síntesis proteica porción 30 S ribosomal	Bacterias gramnegativas y micoplasmas
Azúcares complejos o Lincosamidas	Lincomicina	Inhiben síntesis proteica porción 50 S ribosomal	Bacterias grampositivas, anaerobios y micoplasmas
	Clindamicina		
	Pirlimicina		
Rifamicinas	Rifampicina	Inhibe ARN polimerasa	Bacterias grampositivas micobacterias
Péptidos	Polimixina B	Desorganizan membrana	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Colistín		
Glucopéptidos	Vancomicina	Inhibe síntesis de pared	Bacterias grampositivas y gramnegativas
	Teicoplanina		
	Avoparcina		
Estreptograminas	Virginamicina	Inhibe peptidil transferasa	Bacterias grampositivas aerobias y anaerobias
Macrólidos	Eritromicina	Inhibe síntesis proteica porción 50 S ribosomal	Bacterias grampositivas y gramnegativas
	Oleandomicina		
	Tilosina		
	Espiramicina		
	Tilmicosina		
Fenicoles	Cloranfenicol	Inhibe síntesis proteica porción 50 S ribosomal	Bacterias grampositivas y gramnegativas rickettsias y chlamydias
	Tianfenicol		
	Florfenicol		
Tetraciclinas	Oxitetraciclina	Inhibe síntesis proteica porción 30 S ribosomal	Bacterias grampositivas y gramnegativas, rickettsias, chlamydias y algunos protozoos
	Doxiciclina		
	Minociclina		
Sulfonamidas	Sulfanilamida	Interfieren síntesis de ácido fólico	Bacterias grampositivas, gramnegativas y coccidios
	Sulfadiazina		
	Sulfatiazol		
	Ftalilsulfatiazol		
Diaminopirimidinas	Trimetoprima	Interfieren síntesis de ácido tetrahidrofólico	Bacterias grampositivas, gramnegativas aerobias
	Baquiloprima		
Fluoroquinolonas	Enrofloxacin	Inhiben ADN girasa	Bacterias grampositivas y gramnegativas
	Danofloxacin		
	Marbofloxacin		
	Sarafloxacin		
Ionóforos	Monensina	Alteran flujo de membrana	Coccidiosis, promoción del crecimiento
	Salinomina		
Nitrofuranos	Nitrofurazona	Previenen traslación ARN mensajero	Bacterias grampositivas y gramnegativas
	Furazolidona		
Nitroimidazoles	Metronidazol	Disrupción del ADN	Anaerobios
	Dimetridazol		

Tabla II

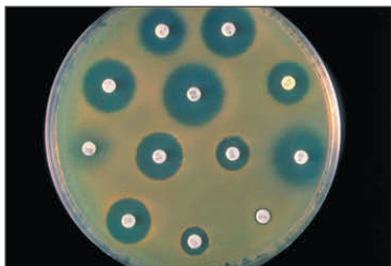


Imagen 3. Antibiograma

de bacterias a la actuación de los diferentes grupos de antibióticos, evaluando la capacidad de crecimiento en su presencia. La aparición de halos de inhibición de crecimiento en la zona de colocación del antibiótico indicará la no existencia de resistencia a su acción. Al contrario, el crecimiento de las bacterias indicará la no sensibilidad al agente y por tanto, su resistencia.

La realización de estos antibiogramas puede centrarse en métodos cuantitativos y cualitativos.

Los métodos cuantitativos son aquellos que permiten determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM).

- Definimos CIM, como la mínima concentración de antibiótico que, en un período de tiempo predeterminado, es capaz de inhibir el crecimiento *in vitro* de inóculos bacterianos previamente estandarizados (concentración conocida de gérmenes).
- Definimos como CBM, la mínima concentración de un antibiótico que, en un período de tiempo predeterminado, es capaz de inducir la muerte *in vitro* del 99,9% de las poblaciones bacterianas previamente estandarizadas.

Los métodos cualitativos son aquellos que permiten clasificar directamente a los microorganismos como sensibles o resistentes.

PRINCIPALES MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA (5,6)

En los cientos de millones de años, que los antibióticos han sido producidos por algunos tipos de bacterias y hongos, la presión de selección evolutiva ha ido creando resistencias sobre los grupos bacterianos expuestos a sus efectos para sobrevivir (Imagen 4).

De la misma forma, desde el inicio de uso de antibióticos terapéuticos las bacterias patógenas han ido desarrollando resistencia a un grupo tras otro de antibióticos, con las consiguientes implicaciones en salud humana y animal (7,8) (Imagen 5).

La resistencia a los antibióticos es:

«la capacidad de las bacterias de combatir la acción de uno o varios antibióticos»

Las bacterias se han vuelto resistentes como consecuencia del uso inadecuado o incorrecto de los antibióticos, que incluye comportamientos como el autoconsumo de estos medicamentos sin la receta de un médico o la utilización de antibióticos sobrantes para tratar infecciones por virus como la gripe o el resfriado. Procede ahora

incluir también la definición de germen multiresistente, sería:

«aquel microorganismo que es resistente a dos o más grupos de antimicrobianos habitualmente empleados en su tratamiento»

Hoy por hoy, el desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos constituye una de las amenazas más serias para la salud pública; las bacterias multiresistentes causan 25 000 muertes al año en Europa. Alrededor de 2 800 personas mueren cada año en España por este motivo (Imagen 6). Además, este problema genera un gasto sanitario adicional de unos 1 500 millones de euros en la Unión Europea. Un estudio reciente eleva el dato anterior de personas muertas por las bacterias resistentes a los antibióticos cada año en España a más de 35 000 personas, según el primer registro hospitalario de pacientes afectados, realizado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

El alto número de bacterias en una población asociada a una patología, y el corto tiempo de su ciclo vital favorece el desarrollo de mutantes resistentes (Tabla III).

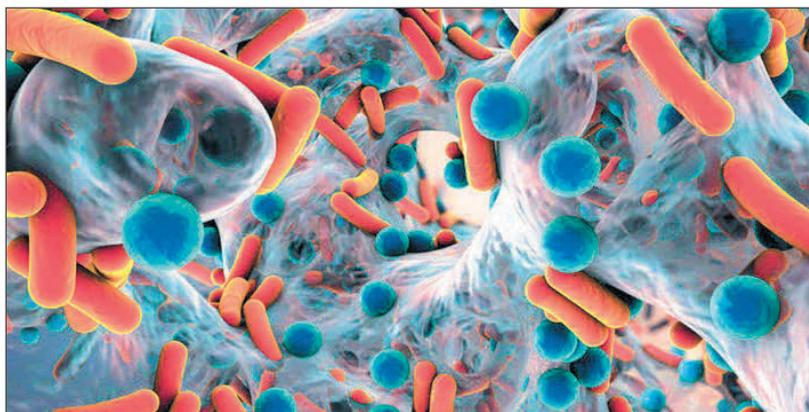


Imagen 4. Representación de una bacteria resistente al consumo de antibióticos. Fuente: THINKSTOCK

A finales del siglo XX, los principales problemas de resistencia en nuestro país estaban causados por bacterias grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) a nivel hospitalario y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilinas y macrólidos a nivel comunitario (Imagen 7). Lejos de desaparecer, estos problemas persisten actualmente, con prevalencias en torno al 25-30% del total de ambos agentes patógenos aislados. Otras bacterias grampositivas, como *Enterococcus spp.* resistente a glucopéptidos, empiezan a cobrar relevancia en la última década, pero sin duda, la mayor amenaza creciente en nuestro tiempo está determinada por las bacterias gramnegativas, capaces de acumular resistencias a todos (pan-resistencia, PDR) o casi todos los antibióticos disponibles (resistencia extensa, o XDR)⁽¹⁰⁾, especialmente las *Enterobacterias*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

Antibióticos críticos. Resistencia observada a los Antibióticos.

Las Enterobacterias son uno de los principales microorganismos causantes de infecciones tanto a nivel comunitario como hospitalario. La resistencia a cefalosporinas de tercera generación, mediada principalmente por la producción de β-lactamasas de espectro extendido (BLEEs), es un problema creciente en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Respecto a este *E. coli*, los estudios nacionales realizados en los años 2000 y 2006 muestran un aumento en su prevalencia de ocho veces (del 0,5% al 4%); en 2003, el 5,5% de las cepas invasivas de *E. coli* en España eran productoras de BLEEs creciendo hasta 13,6% en 2012⁽¹¹⁾.

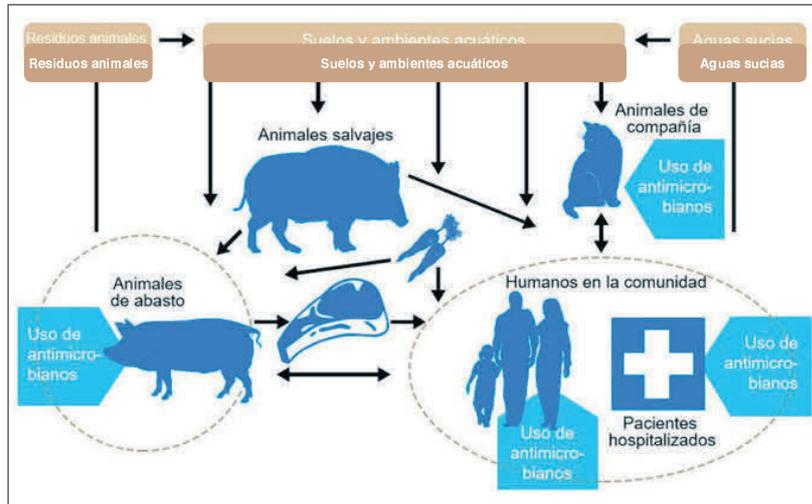


Imagen 5. Flujo de determinantes de resistencia a antibióticos entre los de los diferentes reservorios. En azul se indica los puntos donde se administran antibióticos. <http://www.effort-against-amr.eu/>

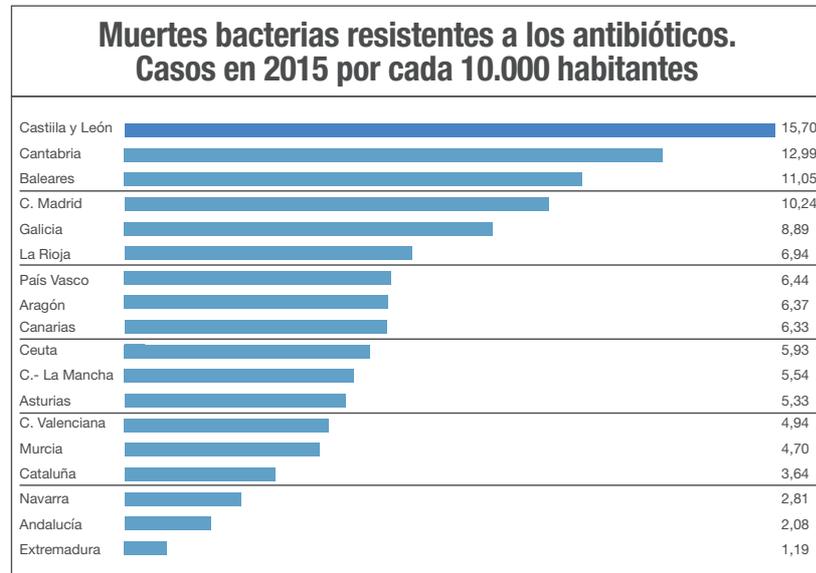


Imagen 6. Fuente: INE, Ministerio de Sanidad.

Tabla III- Evolución de las resistencias a antibióticos⁽⁹⁾

ANTIBIÓTICO	AÑO DE DESARROLLO	RESISTENCIA OBSERVADA
Sulfonamidas	Década 1930	Década 1940
Penicilina	1943	1946
Estreptomicina	1943	1959
Cloranfenicol	1947	1959
Tetraciclina	1948	1953
Eritromicina	1952	1988
Vancomicina	1956	1988
Meticiclina	1960	1961
Ampicilina	1961	1973
Cefalosporina	Década 1960	Finales década 1960

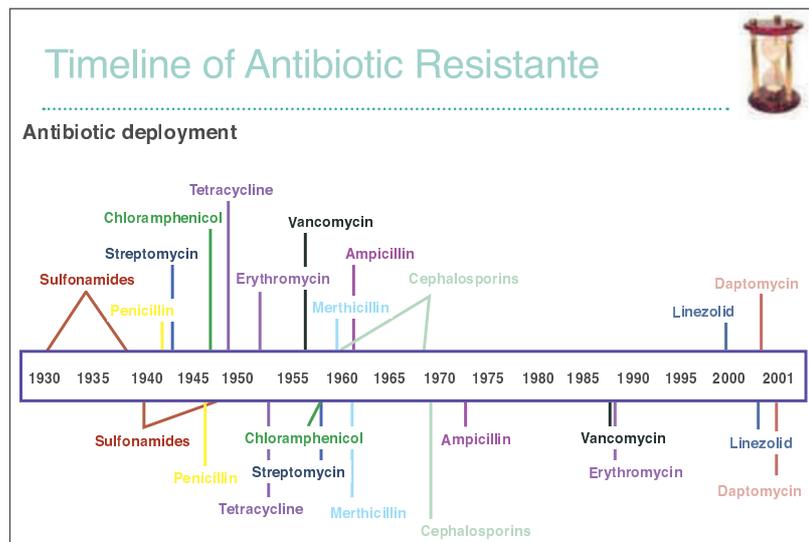


Imagen 7. Resistencias observadas a los antibióticos.

No obstante, la mayor amenaza actual es la creciente diseminación en nuestro país de las Enterobacterias productoras de carbapenemasas, enzimas capaces de inactivar las carbapenemas, el último escalón disponible para el tratamiento de muchas de las infecciones bacterianas.

Las consecuencias en salud de estas Resistencias Antibióticas (RA) son abrumadoras ya que la mortalidad de las infecciones invasivas causadas por estos microorganismos es del 40-60%. El aislamiento de este tipo de microorganismos era testimonial hasta el año 2009, pero los últimos datos disponibles indican que su prevalencia global podría superar ya el 1%. En España, la si-

tuación está cambiando rápidamente. En los últimos 2-3 años estamos asistiendo con frecuencia creciente a la descripción de importantes brotes nosocomiales causados por estas bacterias y a un aumento progresivo de infecciones esporádicas. Según datos del Programa de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología, el número de casos de enterobacterias productoras de carbapenemasas comunicadas aumentó de 15 en 2009 a 237 en 2012. Este aumento se produjo principalmente debido a la diseminación intra- e interhospitalaria de un número limitado de clones de *K. pneumoniae* productores de la carbapenemasa OXA-48. En ese mismo periodo de

tiempo el número de hospitales que comunicaron casos aumentó de 6 en 2009 a 30 en 2012⁽¹²⁾.

En los inicios del siglo XXI, la incidencia de infecciones nosocomiales por cepas multirresistentes (resistencia al menos a tres familias de antibióticos, o MDR) de *P. aeruginosa* no era infrecuente pero aún no se consideraba un grave problema. En 2008 más del 30% de las cepas causantes de infecciones bacteriémicas en los hospitales españoles eran ya MDR, y hasta el 10% de ellas presentaban perfiles de XDR⁽¹⁰⁾.

En el año 2000, el porcentaje de cepas de *A. baumannii* resistentes a las carbapenemas en los hospitales españoles superaba el 40%; en un estudio comparativo realizado en el año 2010 esta cifra se había doblado, alcanzando el 80%. Es más, los datos de este último estudio nacional muestran que el 94% de las cepas de *A. baumannii* en nuestro país son MDR, el 86% XDR, y el 2% son resistentes a todos los antibióticos disponibles (pan-resistentes, o PDR).

Son, por lo tanto, numerosos los datos que urgen a emprender acciones para combatir la selección y propagación de la RA.

Existe un consenso generalizado en la necesidad de mejorar el uso de antibióticos que, sin embargo, no se ha traducido en la adopción de medidas generalizadas y con la necesaria coordinación que amplíen las posibilidades de éxito. Por ejemplo, a nivel hospitalario, el resultado de una encuesta nacional llevada a cabo en 2011, indica que únicamente el 40% de los hospitales encuestados llevan a cabo actividades de monitorización y mejora del uso de antibióticos⁽¹³⁾. Como se ha comentado previamente, dado que la mayor parte del uso de an-

“Las consecuencias en salud de estas Resistencias Antibióticas (RA) son abrumadoras ya que la mortalidad de las infecciones invasivas causadas por estos microorganismos es del 40-60%.”

tibióticos se realiza en el medio comunitario, su uso racional en este ámbito debería considerarse prioritario⁽¹⁴⁾. En veterinaria se ha realizado una encuesta entre los Estados Miembros, sobre los factores que influyen en la prescripción y el uso de las pruebas de sensibilidad; los resultados fueron muy diferentes entre los distintos estados, pero, de forma general, las pruebas de sensibilidad a los antibióticos se realizan cuando se ha producido un fallo del tratamiento. Las respuestas indican la necesidad de mejorar el uso de dichas pruebas, pero también de mejorar la disponibilidad de pruebas rápidas y más baratas de diagnóstico y monitorización de la resistencia⁽¹⁵⁾. Las soluciones no son sencillas. Sin embargo, existe un alto grado de evidencia científica de que las intervenciones que pueden realizarse para mejorar el uso de antibióticos reducen la presión antibiótica y contribuyen al control de las resistencias. Como ejemplo, los resultados de un estudio reciente⁽¹⁶⁾, cuyo objetivo era evaluar de forma prospectiva durante un año la idoneidad de las prescripciones así como el consumo de antibióticos indican que tras la implantación de un programa institucional para la optimización del tratamiento antimicrobiano, se redujeron de forma significativa la proporción de prescripciones inadecuadas (de un 53% se redujo al 26,4%) y el consumo de antibióticos (de 1 150 dosis diarias definidas (DDD) por cada 1.000 estancias en el primer trimestre se pasó a 852 DDD en el cuarto). Esta reducción del consumo por un uso apropiado de antibióticos supuso una disminución total en los gastos directos de los mismos del 42%, con lo que el ahorro estimado en gasto fue de más

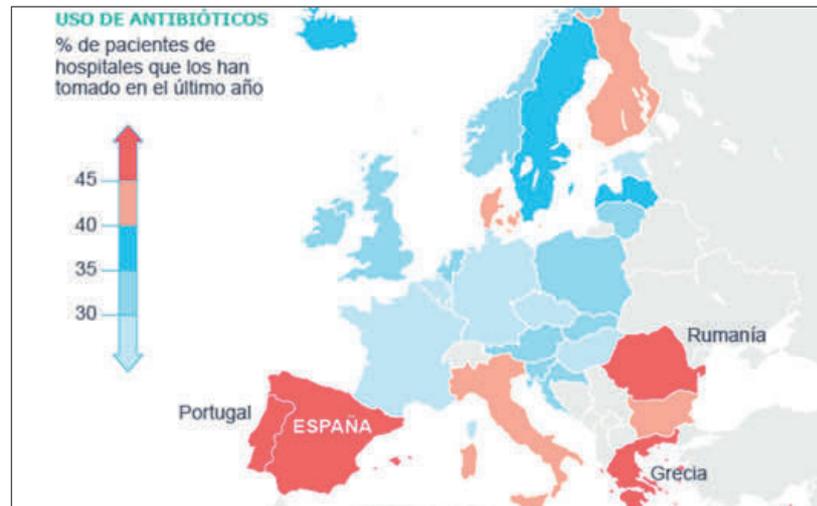


Imagen 8. Uso de Antibióticos. Porcentaje de pacientes de hospitales que los han tomado en el último año

de un millón de euros (1 012 560). Por tanto, la implementación de un programa institucional para la optimización del tratamiento antibiótico, eleva el nivel de conocimiento sobre antibióticos en el hospital, mejora la prescripción inapropiada, tiene un impacto directo sobre la evolución clínica del paciente y es coste-efectivo (Imagen 8).

Acciones tales como una adecuada prescripción, la notificación a la red de vigilancia de la existencia de RA, la rápida identificación de mecanismos de resistencia y clones epidémicos, el fomento de las buenas prácticas profesionales y la promoción, fomento y difusión del estudio y la investigación de las Resistencias a los Antimicrobianos son vitales para conseguir el uso óptimo de los antibióticos.

Otro requerimiento para la aparición de resistencias, además de las mutaciones y la presión de selección, es la existencia de mecanismos para la resistencia. Los antibióticos obtenidos desde fuentes naturales obtienen más fácilmente resistencia por parte de las bacterias que los de origen sintético.

Esto se debe a la presencia de mecanismos intrínsecos por parte de las bacterias asociados a la exposición a través de la historia a los agentes antibacterianos.

¿Pero cuáles son estos mecanismos?, son diversos (Tabla IV):

- Generando enzimas inactivadoras del antibiótico, como ocurre con las penicilinas, cefalosporinas o los aminoglucósidos; que son hidrolizados, es decir, destruidos a través de unas enzimas llamadas β lactamasas entre las que se encuentra la penicilinasas.
- Alterando la diana o la parte de la célula donde el antimicrobiano debe unirse, reduciendo la afinidad química entre ellas o creando nuevas dianas donde compitan a la hora de unirse con la diana original.
- Dificultando la forma de entrada a través de la pared celular, consiguiendo que se necesite una mayor concentración para poder penetrar al disminuir la permeabilidad de la membrana o generando sistemas de bombeo a través de los cuales expulsar el antibiótico.

La siguiente cuestión sería, ¿Cómo han conseguido pasar de

Tabla IV- Marcadores de multirresistencias para cada bacteria ⁽¹⁷⁾

BACTERIA	MARCADOR DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS
Bacterias Gram positiva	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Resistentes a Meticilina (SARM)
<i>Enterococcus</i>	Resistencia a Vancomicina (ERV)
Bacterias Gram negativa	
<i>Escherichia coli</i>	Resistencia a Cefalosporinas de 3ª Generación
	Resistente a Carbapenémicos
<i>Klebsiella spp.</i>	Resistencia a Cefalosporinas de 3ª G
	Resistente a Carbapenémicos
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Resistente a Carbapenémicos
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Resistente a Imipenem

unas especies de bacterias a otras?

Hoy sabemos que las bacterias tienen dos formas de adquirir una resistencia:

- **De forma vertical:** se producirá una mutación cromosómica en alguna de las múltiples divisiones celulares que sufren las bacterias (500 000 en 10 horas, de una única bacteria inicial, en condiciones ideales) y esta se transmitiría a sus descendientes (*Imagen 9*).

- **De forma horizontal:** las bacterias son capaces de transmitir trozos de ADN de una bacteria a otra a través de plásmidos (partículas circulares que se replican de forma independiente respecto al ADN del cromosoma y se transmiten a través de *pili* sexuales) y de transposones, también llamados genes saltarines, que se mueven del cromosoma a plásmidos y de un plásmido a otro.

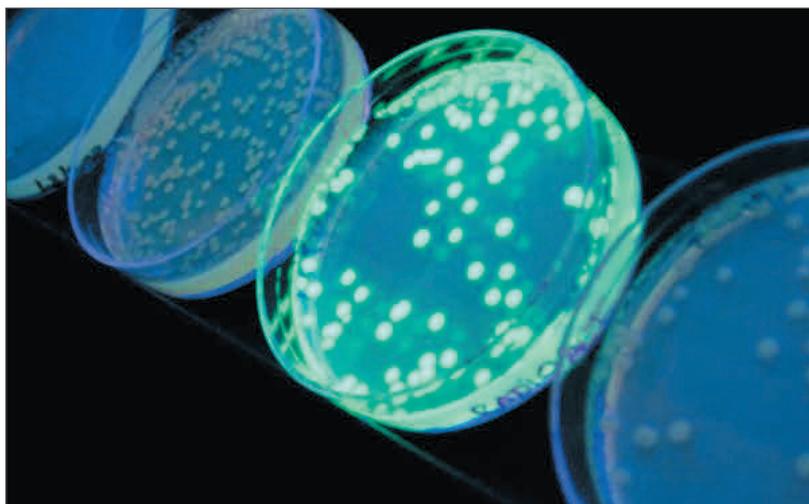


Imagen 9. Bacterias de *Escherichia coli* expresando la proteína verde fluorescente GFP (*Green Fluorescent Protein*)

El uso de antibióticos sintéticos reduciría la potencialidad de estas resistencias rápidas, al no contar las bacterias con genes seleccionados para la expresión de mecanismos de resistencia. Sin embargo, los efectos enzimáticos tienen un fuerte impacto en estas opciones que deben tenerse en cuenta.

TRIÁNGULO DE DAVIS Y USO RACIONAL DE LOS ANTIBIÓTICOS

El triángulo de Bernard D. Davis (descrito en 1969) (*Imagen 10*), consiste en un triángulo cuyos vértices corresponden al antibiótico, el microorganismo y el paciente. Ha permitido, desde hace casi 40 años, a varias generaciones de médicos comprender que la terapia antiinfecciosa es sustancialmente diferente del resto de la farmacología, porque aquí necesitamos tener en cuenta un tercer punto: el agente causal que modifica las características del enfermo e interactúa también con el antimicrobiano.

La forma convencional de elaborar un mapa es sobre un eje de coordenadas, y esto es lo que se ha generalizado en el campo de la quimioterapia en los últimos 30 años, convirtiéndose en una especie de «esperanto» de fácil comprensión para todos los sanitarios e incluso para la mayoría de los ciudadanos. La posibilidad de medir cualquier fenómeno biológico o social y trasladarlos al eje de coordenadas explica la importancia actual de este sistema de posicionamiento. Cualquier vértice de los que veremos en el triángulo de Davis podemos relacionarlo con los datos de cualquier otro vértice. **Dispondremos**

así de un instrumento gráfico para representar las interacciones de todos los factores requeridos para poner en marcha el uso racional de los antibióticos. Por ejemplo, si en un eje colocamos las resistencias a varios antibióticos de un microorganismo determinado y en otro eje los tiempos de aparición o el consumo, obtendremos las conclusiones que nos permiten elegir la opción terapéutica más adecuada.

Este pedagógico esquema permite estudiar las interacciones antibiótico-microbio de actividad-resistencia respectivamente, interacciones del antibiótico-enfermo respecto a propiedades farmacocinéticas *versus* toxicidad y del microbio-enfermo de producción de infección frente a inmunidad. Lógicamente este esquema sirve de punto de partida para analizar cualquier característica de estos tres elementos clave. Por ejemplo, los factores que influyen en la calidad del tratamiento anti-infeccioso siempre deben referirse a los factores por parte del antimicrobiano (farmacocinéticos y farmacodinámicos). Por el microorganismo se tendrán en cuenta (tipo de probable agente causal espectro de sensibilidad, virulencia, etc.) y por parte del paciente (localización de foco, edad, comorbilidad, factores psicosociales, etc.).

Los factores citados ya dan una dimensión espacial-global del problema terapéutico. Lo que permite gráficamente interaccionar cualquier otro factor añadido de tipo económico, social, político, etc., incluso profesional. Un ejemplo cada vez más utilizado es el del factor humano en la interacción farmacológica, donde, con el mismo esquema, se puede representar la interacción médico-paciente-farmacéutico. El farmacéutico fa-

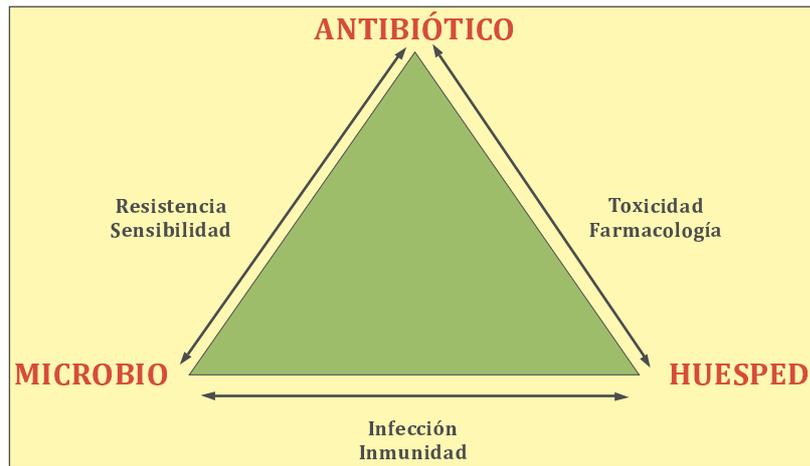


Imagen 10. Triángulo de Davis

cilita la dispensación al paciente bajo un control que el paciente se puede resistir a admitir (automedicación). El médico prescribe al paciente, que debe responder con el cumplimiento terapéutico; el médico informa al farmacéutico de las instrucciones y éste a su vez informa al médico del seguimiento y características de la preparación del fármaco.

Curiosamente casi todo estaba inventado. De hecho, citados o no los principios más utilizados en publicaciones, cursos o campañas de desarrollo son:

- **Postulados de Koch** con sus excepciones y novedades que permiten definir el carácter infeccioso y su etiología para el deseable tratamiento etiológico.
- Los postulados de Ehrlich que establecía que todo agente antimicrobiano para ser eficaz requiere que sea:
 - a) Fuertemente activo contra el agente etiológico
 - b) Fácilmente absorbible
 - c) Activo en presencia de tejidos y fluidos
 - d) De baja toxicidad y por tanto de alto índice terapéutico. Ya Ehrlich decía que el cociente do-

sis máxima tolerada por el enfermo/dosis terapéutica debía ser superior a 5.

e) Estable (que no pierda actividad con el tiempo).

- y sobre todo el «famoso» triángulo junto con los algoritmos de decisión terapéutica. El triángulo de Davis es el más conocido y utilizado de las estrategias de decisión en un tema tan complejo como es el uso racional de antimicrobianos.

ANTIBIÓTICOS CRÍTICOS

La falta de desarrollo de nuevos antibióticos convierte en fundamentales las recomendaciones sobre el uso racional de los antibióticos existentes. En este contexto, el Plan Nacional de Resistencia Antibióticos (PRAN) ha elaborado un listado de antibióticos críticos que requieren una especial vigilancia de cara al riesgo de adquisición de resistencia. La actualización constante de esta clasificación es absolutamente necesaria para proteger el valor curativo de estos medicamentos.

Tomando como referencia la respuesta de la Agencia Europea

del Medicamento (EMA), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) sobre el impacto en la salud pública y animal del uso de antimicrobianos y la clasificación de antibióticos según

su importancia crítica en salud humana y sanidad animal, el PRAN ha desarrollado dos categorizaciones de los antibióticos en función de la recomendación sobre su uso en los ámbitos humano y animal (Tabla V).

PROGRAMAS DE REDUCCIÓN EN SANIDAD ANIMAL

El Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) ha puesto en marcha una serie de programas para la reduc-

Tabla V- Categorización de antibióticos en veterinaria según Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group

CLASIFICACIÓN	SUSTANCIAS	MANEJO DE RIESGO
CATEGORÍA 1 PRIMERA ELECCIÓN O USO HABITUAL	Macrólidos, rifamicinas, pleuromutilinas, penicilinas de amplio espectro y resistentes a betalactamasas y tetraciclinas	Antibióticos usados en veterinaria de forma habitual y como 1ª elección con recomendaciones de uso, por ser antibiótico de única terapia o una de pocas alternativas disponibles para tratar enfermedades humanas graves y para los que se supone que la aparición y diseminación de resistencias es un riesgo en medicina humana y un riesgo para la salud pública. RECOMENDACIONES <ul style="list-style-type: none"> • No como profiláctico en los alimentos o agua • Confirmar la presencia de la enfermedad • No deben usarse bajo indicación general o de amplio espectro • Tratamiento limitado al tiempo mínimo necesario
CATEGORÍA 2 ÚLTIMO RECURSO	Cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fluoroquinolonas y otras quinolonas, aminopenicilinas, aminoglucósidos, polimixinas	Antibióticos que deben ser usados en veterinaria como 2ª elección y/o último recurso por ser antibiótico de única terapia o una de pocas alternativas disponibles para tratar enfermedades humanas graves y para los que se supone que la aparición y diseminación de resistencias es un riesgo en medicina humana y un riesgo para la salud pública. RECOMENDACIONES <ul style="list-style-type: none"> • No como profiláctico en los alimentos o el agua • Confirmar la presencia de la enfermedad • No como primera elección a menos que esté justificado • Basado en resultados de pruebas bacteriológicas • Su uso fuera de lo indicado deberá limitarse a los casos en los que no existan otras opciones de sustitución • Tratamiento limitado al tiempo mínimo necesario
CATEGORÍA 3 PROHIBIDOS EN MEDICINA VETERINARIA	Carbapenemes, fosfomicina, cefalosporinas de última generación, glicopéptidos, gliciclinas, lipopéptidos, monobactams, oxazolidinonas, riminofenazinas, sulfonas, tratamientos para tuberculosis y otras micobacterias	Antibióticos no aprobados para su uso en medicina veterinaria Estos antimicrobianos solo pueden ser utilizados en pequeños animales y en caballos cuyo destino no es la producción de alimentos
CATEGORÍA 0	Cefalosporinas de 2ª generación, sulfamidas, lincosamidas, nitroimidazoles, fenicoles y otros	Antibióticos que no están incluidos en ninguna de las categorías anteriores Estos antimicrobianos no han sido valorados ya que existen alternativas disponibles para tratar enfermedades humanas graves, y no suponen un riesgo para la aparición y diseminación de resistencias

ción voluntaria del consumo de determinados antibióticos en diferentes especies. Todos plantean un objetivo de reducción que contribuirá muy significativamente a mejorar la situación de la resistencia bacteriana en el área veterinaria. Si trabajas en el ámbito de la sanidad animal, puedes contribuir a combatir la resistencia a los antibióticos uniéndote al programa de la especie con la que trabajas. Hazlo escribiendo al correo reduce@aemps.es. Gracias a la colaboración de los profesionales implicados, ya están en marcha los programas en porcino y cunicultura, a los que se añadirán próximamente los sectores bovino lechero y avícola (<http://www.resistenciaantibioticos.es/es>).

PROGRAMA REDUCE COLISTINA EN PORCINO

El Acuerdo para la Reducción Voluntaria del Consumo de Colistina en el Sector del Ganado Porcino se firmó el 15 de septiembre de 2016 con el objetivo de reducir el consumo de colistina en producción porcina y controlar el consumo alternativo de antibióticos, evitando el incremento del consumo de neomicina y/o apramicina como posibles sustitutos. La reducción se establecerá por tramos, con el objetivo cuantitativo de 5 mg/PCU en el periodo máximo de tres años.

Este acuerdo lleva consigo el desarrollo del Programa Reduce Colistina. Este programa va dirigido a las empresas productoras de ganado porcino que se adhieran al Acuerdo. Con esta adhesión entran a formar parte del programa, comprometiéndose a reducir el uso de colistina y declarando sus datos de consumo semestralmente.

Los datos aportados por las empresas tendrán carácter privado, siendo publicados única y exclusivamente de forma agregada, y garantizando el cumplimiento de la Ley de Protección de Datos. Además, el Acuerdo conlleva la creación de un distintivo de reconocimiento de cumplimiento del acuerdo.

PROGRAMA REDUCE ANTIBIÓTICOS EN SECTOR CUNÍCOLA

El sector cunícola español se reunió en el marco del XLII Simposio de Cunicultura organizado por la Asociación Española de Cunicultura (ASESCU), en mayo de 2017, con el objetivo de elaborar el Acuerdo para la Reducción Voluntaria del Consumo de Antibióticos en conejo, que se resume en los siguientes puntos:

- El objetivo principal del acuerdo es reducir el consumo de antibióticos en conejo. La reducción se establecerá por tramos, con la meta de reducir un 30 % del consumo en el período máximo de dos años.
- La estrategia para alcanzar este objetivo tendrá una duración prevista de 2 años, del 01/07/2017 al 01/07/2019. Se recogerán los datos de 2015, 2016 y primer semestre de 2017.
- Los veterinarios especializados en cunicultura que voluntaria-

mente se adhieran al Acuerdo, firmarán una declaración de adhesión de carácter público.

- Los datos aportados por los veterinarios especializados en cunicultura adheridos al Acuerdo tendrán carácter privado y se publicarán única y exclusivamente de forma agregada y garantizando el cumplimiento de la Ley de Protección de Datos.

PLAN ESTRATÉGICO Y DE ACCIÓN PARA REDUCIR EL RIESGO DE SELECCIÓN Y DISEMINACIÓN DE RESISTENCIAS A LOS ANTIBIÓTICOS 2014-2018

<https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>.

El período de vigencia del presente Plan nacional es de cinco años (2014-2018), lo que otorga el marco temporal suficiente para objetivar y priorizar las necesidades, así como llevar a cabo las actuaciones previstas. El Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos, fue aprobado en el año 2014 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud y por la Conferencia Intersectorial de Agricultura. Con este Plan se da cumplimiento a la

“Si trabajas en el ámbito de la sanidad animal, puedes contribuir a combatir la resistencia a los antibióticos uniéndote al programa de la especie con la que trabajas”

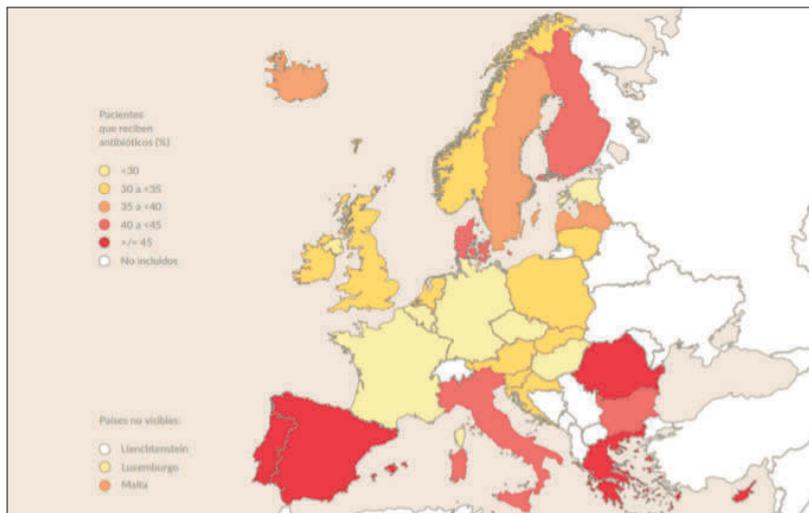


Imagen 11. Prevalencia del uso de antibióticos (% de pacientes que recibieron al menos un antibiótico) en los hospitales europeos, según país (adaptado de ECDC PPS 2011-2012) ⁽²¹⁾.

Comunicación de la Comisión Europea del 17 de noviembre de 2011⁽²²⁾, por la que se solicita a los Estados miembros un Plan de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas, así como a las Conclusiones del Consejo de la UE del 29 de mayo de 2012⁽²³⁾ sobre el impacto de las resistencias antimicrobianas y cómo se debe abordar conjuntamente desde la salud humana y veterinaria.

Existen grandes diferencias en las tasas de consumo de antibióticos entre distintos países. En sa-

lud humana, según un estudio del *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)⁽¹⁸⁾, se estima que, en un día cualquiera, en torno al 30% de los pacientes ingresados en los hospitales europeos recibe al menos un antibiótico. Este estudio muestra que España se encuentra por encima de la media europea, con unas cifras estimadas del 46%, lo que nos sitúa en quinta posición en cuanto al consumo de antibióticos en Europa a nivel hospitalario (*Imagen II*). Por otro lado, el 90% del con-

sumo de antibióticos se produce en atención primaria⁽¹⁹⁾, donde una tercera parte de las consultas están relacionadas con enfermedades infecciosas y, de ellas, algo más de la mitad están relacionadas con infecciones del tracto respiratorio ⁽¹⁴⁾. Un informe de la OCDE mostró que España tenía cifras relativamente similares al resto de países de la OCDE en cuanto al volumen prescrito de antibióticos. Sin embargo, esto no ocurría en la prescripción de cefalosporinas y quinolonas, donde España superaba al resto de los países de la OCDE ⁽²⁰⁾.

El objetivo del Plan Nacional es desarrollar una serie de líneas estratégicas y acciones para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos, reduciendo sus consecuencias sobre la salud del hombre y de los animales y preservando los antibióticos disponibles. Se ha diseñado considerando el hecho de que la selección y diseminación de resistencias a los antibióticos son un problema complejo y multifactorial, siendo necesario respuestas multisectoriales bien coordinadas, para poder afrontar el problema con probabilidades de éxito.

Se parte del hecho de que detrás de la selección y diseminación de resistencias a los antibióticos se encuentra un uso de antibióticos excesivo y frecuentemente inadecuado.

El plan se estructura en seis líneas estratégicas, comunes para la sanidad humana y veterinaria, subdivididas en medidas y acciones concretas en las áreas de vigilancia, control, prevención, investigación, comunicación y formación (*Imagen 12*). 



Imagen 12. Áreas prioritarias del Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos 2014-2018

BIBLIOGRAFÍA

- (1) VILLAGRASA SEBASTIÁN, V.; LEÓN BELLO, G.; GARCÍA ROSELLÓ, MIREIA. Manual de Antibioterapia en pequeños animales. 2018. ISBN: 978-84-17225-72-8. Editorial Servet.
- (2) MELLIZO, F. Antibióticos S.A. Madrid: Antibióticos S.A.; 1974.
- (3) COWEN, D.L.; HELFAND, W.H. Historia de la Farmacia. Vol. II. Barcelona: Ediciones Doyma; 1992.
- (4) ERRECALDE, J.O. Uso de antimicrobianos en animales de consumo. [Internet]. FAO PRODUCCIÓN Y SANIDAD ANIMAL 162. Roma: FAO; 2004 [citado 30 julio 2018] Disponible en <http://www.fao.org/docrep/007/y5468s/y5468s05.htm>
- (5) EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE CONTROL/EUROPEAN MEDICINES AGENCY. (SEPTEMBER 2009). ECDC/EMA Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react. Stockholm: EMA doc. Ref. EMA/576176/2009. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf (hipervínculo revisado el 6 de agosto de 2018).
- (6) AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS). Web. Publicaciones. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos 2014-2014. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/docs/plan-estrategico-antibioticos.pdf>. (Hiperínculo revisado el 6 de agosto de 2018).
- (7) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Centro de prensa. [Internet]. Nota descriptiva. WHO; 2016 [citado 30 julio 2018] Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/es/>
- (8) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Centro de prensa. [Internet]. Nota descriptiva. WHO; 2016 [citado 30 julio 2018] Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
- (9) WALSH, C. ANTIBIOTICS. Actions, origins, resistance. Washington: ASM Press; 2003.
- (10) MAGIORAKOS AP, SRINIVASAN A, CAREY RB, CARMELI Y, FALAGAS ME, GISKE CG, HARBARTH S, ET AL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012 Mar; 18 (3):268-81.
- (11) EARS-NET, BASE DE DATOS DEL CENTRO EUROPEO DE CONTROL DE ENFERMEDADES SOBRE VIGILANCIA DE LAS RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS. Disponible en Internet en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>
- (12) OTEO J, SÁEZ D, BAUTISTA V, FERNÁNDEZ-ROMERO S, HERNÁNDEZ-MOLINA JM, PÉREZ-VÁZQUEZ M, ARACIL B, ET AL. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Dec; 57 (12):6344-7.
- (13) PAÑO-PARDO JR, PADILLA B, ROMERO-GÓMEZ MP, MORENO-RAMOS F, RICO-NIETO A, MORA-RILLO M, HORCAJADA JP, ET AL. Monitoring activities and improvement in the use of antibiotics in Spanish hospitals: results of a national survey. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011 Jan; 29(1):19-25.
- (14) LLOR C, HERNÁNDEZ S. Infectious disease in primary care: 1-year prospective study. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010 Apr; 28 (4):222-6.
- (15) DE BRIYNE N, ATKINSON J, POKLUDOVÁ L, BORRIELLO SP, PRICE S. Factors influencing antibiotic prescribing habits and use of sensitivity testing amongst veterinarians in Europe. Vet Rec. 2013 Nov 16; 173 (19):475.
- (16) CISNEROS JM, NETH O, GIL-NAVARRO MV, LEPE JA, JIMÉNEZ-PARRILLA F, CORDERO E, RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ MJ, ET AL. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. Clin Microbiol Infect. 2014 Jan; 20(1):82-8.
- (17) SALCEDO LEAL, I.; ROMERO MUÑOZ, M^a J.; RUIZ MONTERO, R.; HUGO AGINAGALDE, A. ¡Stop infecciones hospitalarias! Editorial Mazingramnegativasbooks. 2017.
- (18) EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. (2013). Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-anti-microbial-use-PPS.pdf>.
- (19) PALOP LARREA V, MELCHOR PENELLA A, MARTÍNEZ MIR I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. Aten. Primaria. 2003 Jun 15; 32 (1):42-7.
- (20) OECD (2013). Health at a Glance 2013: OECD Indicators, OECD Publishing. Disponible en Internet en: <http://www.oecd.org/health/health-systems/health-at-a-glance.htm>
- (21) EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE CONTROL/EUROPEAN MEDICINES AGENCY. (SEPTEMBER 2009). ECDC/EMA Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react. Stockholm: EMA doc. ref. EMA/576176/2009.
- (22) COMISIÓN EUROPEA. COMUNICACIÓN DE LA COMISIÓN AL PARLAMENTO EUROPEO Y AL CONSEJO. BRUSELAS, 15.11.2011. COM (2011) 748 FINAL. Plan de acción contra la amenaza creciente de las resistencias bacterianas. Disponible en Internet en: http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_es.pdf.
- (23) 10347/12 COUNCIL CONCLUSIONS ON THE IMPACT OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN THE HUMAN HEALTH SECTOR AND IN THE VETERINARY SECTOR – A “ONE HEALTH” PERSPECTIVE”.