



UNIVERSIDADE DA CORUÑA
Facultade de Ciencias

Grao en Bioloxía

Memoria do Traballo de Fin de Grao

Resistencia a antibióticos: una amenaza global

Resistencia a antibióticos: unha ameaza global

Antibiotic resistance: a global threat

Alba Pardo Gallego
Julio, 2021

Director Académico: Concepción Herrero López

Resumen

La introducción de los antibióticos en la práctica clínica supuso uno de los mayores avances en la historia de la medicina. Gracias a ellos se han salvado millones de vidas y han permitido tener bajo control las enfermedades infecciosas. Sin embargo, la presión selectiva que ejercen estos fármacos sobre los microorganismos ha provocado un problema que disminuye su eficacia y se agrava cada vez más: la resistencia a antibióticos. Actualmente, se trata de una grave amenaza a la salud pública que, de no ponerle remedio pronto, podría suponer el fin de la era antibiótica. En este escenario, muchas enfermedades e infecciones menores volverían a ser potencialmente mortales.

En esta revisión bibliográfica se estudian las causas de la resistencia microbiana, cómo han evolucionado desde el descubrimiento de los antibióticos y la proyección de futuro esperable si no se toman las medidas adecuadas. Asimismo, se exponen los avances en investigación y opciones terapéuticas alternativas que podrían ser clave para abordar esta crisis sanitaria.

Palabras clave

Resistencia, antibióticos, bacterias, antimicrobiano

Resumo

A introducción dos antibióticos na práctica clínica supuxo un dos maiores avances na historia da medicina. Grazas a eles salváronse millóns de vidas e permitiron ter baixo control ás enfermidades infecciosas. Porén, a presión selectiva que exercen estes fármacos sobre os microorganismos provocou un problema que diminúe a súa eficacia e que se agrava cada vez máis: a resistencia a antibióticos. Actualmente, trátase dunha grave ameaza á saúde pública que, de non remedialo pronto, podería supoñer o fin da era antibiótica. Neste escenario, moitas enfermidades e infeccións menores volverían ser potencialmente mortais.

Nesta revisión bibliográfica estúdanse as causas da resistencia microbiana, como evolucionaron dende o descubrimento dos antibióticos e a proxección de futuro esperable se non se toman as medidas axeitadas. Así mesmo, expóñense os avances en investigación e opcións terapéuticas alternativas que poderían ser clave para abordar esta crise sanitaria.

Palabras clave

Resistencia, antibióticos, bacterias, antimicrobiano

Summary

The introduction of antibiotics into clinical practice was one of the greatest advances in the history of medicine. Thanks to them, millions of lives have been saved and infectious diseases have been brought under control. However, the selective pressure exerted by these drugs on microorganisms has led to a problem that reduces their effectiveness and is becoming increasingly serious: antibiotic resistance. This is now a serious threat to public health that, if not remedied soon, could mean the end of the antibiotic era. In this scenario, many minor diseases and infections would become life-threatening again.

This literature review examines the causes of antimicrobial resistance, how it has evolved since the discovery of antibiotics and the expected future projection if appropriate measures are not taken. It also discusses advances in research and alternative therapeutic options that could be key to addressing this health crisis.

Key words

Resistance, antibiotics, bacteria, antimicrobial

Índice

1. Introducción	1
2. Objetivos	2
3. Metodología	2
3.1. Diseño	2
3.2. Estrategia de búsqueda	2
3.3. Criterios de inclusión y exclusión	2
4. Causas de la resistencia a antibióticos	3
4.1. Causas naturales	3
4.2. Uso excesivo o indebido de antibióticos en humanos	3
4.3. Uso de antibióticos en animales y el concepto “One Health”	5
5. Evolución de la resistencia a antibióticos	7
5.1. Siglo XX y principios del XXI	7
5.2. Situación actual	10
6. Perspectiva de futuro	11
7. Avances y/o alternativas	13
7.1. Medidas tomadas	13
7.2. Avances en el desarrollo de nuevos antibióticos	14
7.3. Terapias alternativas	14
7.3.1. Anticuerpos monoclonales (mAbs)	15
7.3.2. Bacteriófagos	15
7.3.3. Microbiota	16
7.3.4. Vacunas	16
8. Conclusiones	17
8. Conclusión	17
8. Conclusions	17
9. Bibliografía	18

1. Introducción

Los antibióticos son sustancias secretadas por algunos microorganismos que tienen un efecto citotóxico o citostático sobre otros microorganismos. Su función en la naturaleza es la de eliminar o inhibir el crecimiento de posibles competidores que puedan tener los organismos que los excretan. Su descubrimiento y utilización por parte del ser humano marcó un antes y un después en la medicina, pues permitió tratar enfermedades e infecciones de forma mucho más eficaz, lo que contribuyó a aumentar la esperanza de vida así como la calidad de la misma. El primer antibiótico utilizado en medicina fue la penicilina, descubierta por Alexander Fleming en 1928. Tras ella, tuvieron lugar muchas más investigaciones sobre los antibióticos, siendo el período comprendido entre 1940 y 1970 la época dorada del descubrimiento de nuevas clases de antibióticos. Durante un tiempo se llegó a pensar que este sería el fin de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, fue el propio Fleming el que advirtió que un uso inadecuado de la penicilina podría dar lugar a resistencias (citado en (Zaman et al., 2017)). En 1940, años antes de que la penicilina se empezara a utilizar con fines terapéuticos, dos miembros del equipo que había descubierto la penicilina identificaron penicilinasas en *Escherichia coli*. Dos años después, ya se había documentado la existencia de cuatro cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina (Davies & Davies, 2010; Lobanovska & Pilla, 2017).

La resistencia microbiana a antibióticos (AMR del inglés “antimicrobial resistance”) se define como la capacidad de un microorganismo de sobrevivir a la exposición a concentraciones clínicamente relevantes de antibióticos que matarían a organismos sensibles de la misma cepa. El término también se utiliza para describir a un individuo que es menos sensible que sus homólogos a un antibiótico o grupo de antibióticos específico (Institute of Medicine, 2010). A aquellas cepas con altos niveles de resistencia a las clases de antibióticos especialmente recomendadas para su tratamiento se les llama “superbacterias” y son las que suponen una mayor amenaza al bienestar humano, ya que debido a su condición de resistentes presentan mayor infectividad y mortalidad. En algunos casos, incluso han adquirido mayor virulencia y transmisibilidad, además de tener unas reducidas opciones terapéuticas (Davies & Davies, 2010). Actualmente, la resistencia microbiana supone uno de los mayores problemas a los que se enfrenta la humanidad, ya que si los antibióticos perdieran su efectividad, comenzaría una era post-antibióticos en la que muchas enfermedades e infecciones menores volverían a ser potencialmente mortales (Organización Mundial de la Salud, 2020). La resistencia microbiana es un proceso de adaptación natural, por lo que no puede detenerse, pero sí puede ralentizarse. En este trabajo se abordarán las principales causas que han llevado a esta situación de emergencia mundial, así como las proyecciones futuras y últimos avances científicos para hacer frente al problema.

2. Objetivos

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de la resistencia microbiana a los antibióticos, especialmente en lo que se refiere a:

- Principales causas implicadas en la generación de resistencias.
- Evolución de la resistencia microbiana a lo largo de los siglos XX y XXI.
- Perspectiva de futuro y avances o posibles alternativas para aliviar el problema.

3. Metodología

3.1. Diseño

Este trabajo está estructurado de forma que recopile de forma ordenada los principales temas de interés de la resistencia microbiana, para lo que se ha realizado una revisión bibliográfica lo más actualizada posible de diferentes fuentes de información.

3.2. Estrategia de búsqueda

Utilización de diferentes bases de datos, principalmente Web of Science, Google Scholar y PubMed. Para una primera búsqueda se buscaron las palabras “antibiotic resistance” y se acotó a publicaciones realizadas en los últimos cinco años debido a la gran cantidad de información al respecto. Por esa misma razón, se refinó la búsqueda a artículos de revisión bibliográfica, ya que sintetizan contenidos de varias fuentes. Dentro de éstas, se priorizó la utilización de aquellas con mayor número de citas. También se han consultado páginas web de referencia como NCBI, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Gobierno de España o la Unión Europea (UE). La acotación de búsqueda se ha intentado ajustar lo máximo posible a la literatura más reciente con excepción de algunas publicaciones de especial relevancia.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

El principal criterio de inclusión ha sido la relevancia de los artículos revisados, incluyendo únicamente aquellos con más citas. Se han excluido aquellos más antiguos, acotándose a los últimos cinco años exceptuando algunas publicaciones que se han considerado especialmente trascendentes.

4. Causas de la resistencia a antibióticos

4.1. Causas naturales

Como ya se ha comentado anteriormente, el desarrollo de resistencias por parte de los microorganismos se produce de forma natural a raíz de mutaciones que se dan por azar. Esto implica que no es un proceso que se pueda detener, pues incluso con una utilización adecuada de los antibióticos acabarían apareciendo resistencias frente a ellos. Sin embargo, muchos de los procesos de adaptación microbiana que dan lugar a la aparición de resistencias son directamente proporcionales a la intensidad de la presión selectiva a la que se vean sometidos los microorganismos. Por lo tanto, si se reduce la exposición de los microorganismos a los antibióticos, se disminuirá en gran medida la velocidad del desarrollo de AMR (Subramaniam & Girish, 2020).

4.2. Uso excesivo o indebido de antibióticos en humanos

Aunque el uso inapropiado de antibióticos está fuertemente desaconsejado, sigue existiendo una prescripción excesiva en todo el mundo. Se considera uso inadecuado como la situación en la los pacientes reciben innecesariamente antibióticos, habitualmente de amplio espectro, por la vía equivocada, en la dosis incorrecta o durante demasiado tiempo (Belloso, 2009). Esto se debe a diversos factores, como a una falta de conocimientos y concienciación de la población general, la falta de reglamentos estrictos a nivel global, imprecisiones diagnósticas o la globalización. Se calcula que el tratamiento, elección del medicamento y duración de la terapia antibiótica son inadecuados entre el 30% y el 50% de los casos (Aslam et al., 2018).

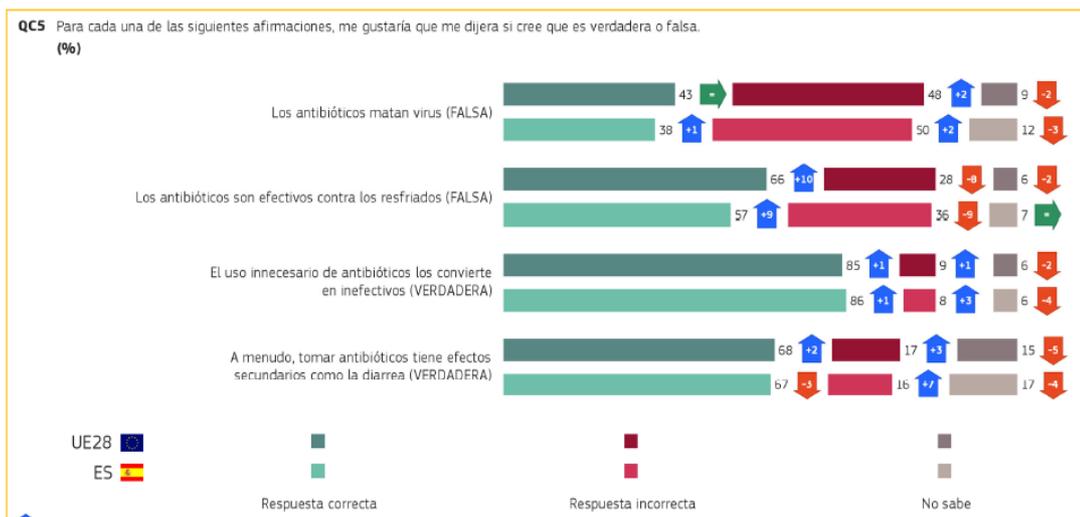


Figura 1: Encuesta acerca del conocimiento de los antibióticos en la Unión Europea y en España (Comisión Europea, 2018)

El conocimiento, las actitudes y las creencias de la población son determinantes del uso irracional de los antibióticos. La Comisión Europea ha realizado encuestas de forma periódica para orientarse acerca de los conocimientos de la población respecto al uso de estos medicamentos (Figura 1). Están representadas tanto la opinión popular de toda la Unión Europea como de la población española en particular. Podemos observar que la mitad de la población cree que los antibióticos son útiles contra virus y más de un cuarto que lo son contra los resfriados. A pesar de que los datos muestran un conocimiento general por parte de la población de que un uso innecesario de los antibióticos es nocivo, la ignorancia de las clases de enfermedades para las que realmente son útiles tiene un impacto directo sobre la utilización inapropiada de los mismos. Otro error habitualmente cometido es la creencia de que son los humanos, y no las bacterias, los que se desarrollan resistencia a los antibióticos. Por ello, muchos creen que no contribuyen o que no se verán afectados por el aumento de AMR cuando no es así (Machowska & Stålsby Lundborg, 2018).

En ocasiones, el uso inadecuado de antibióticos es prácticamente inevitable dadas ciertas circunstancias. Los actuales métodos de diagnóstico para determinar la especificidad del fenotipo requiere mucho tiempo, trabajo y equipos y personal especializados. Obtener la información necesaria acerca de la cepa causante de una infección puede llevar alrededor de 48 horas. A menudo, no se dispone de tanto tiempo ya que la vida del paciente corre un grave peligro. En esos casos se suelen administrar antibióticos de amplio espectro sin conocer el patógeno causante de la infección. Esto claramente puede contribuir a la AMR, por lo que es esencial desarrollar técnicas de diagnóstico rápido y con especificidad de cepa. Un diagnóstico rápido dará lugar a que se utilicen tratamientos más adecuados y específicos, lo que aumentaría la vida útil de los antibióticos de amplio espectro reservándolos para casos especiales y reduciría la presión de tener que desarrollar nuevos antibióticos constantemente (Plackett, 2020).

El problema se acentúa en aquellas regiones en vías de desarrollo y con menos recursos diagnósticos, ya que es más probable que se de un tratamiento erróneo (Dadgostar, 2019). En muchos de estos países los antibióticos se pueden adquirir sin receta médica y a menudo dispensados por personas no capacitadas, por lo que la población puede acceder a ellos aunque no tengan un diagnóstico médico que avale su utilización. La ausencia de regulaciones adecuadas también produce que muchos de esos antibióticos pueden tener una pobre calidad farmacológica. En África, las altas temperaturas y humedad ambiental, así como un mal almacenamiento, pueden afectar al medicamento causando su degradación temprana. Como consecuencia, tendrán una dosis de antibiótico menor de la indicada. Esto supone un gran riesgo, ya que al exponer al patógeno a concentraciones inferiores a las terapéuticas aumenta las posibilidades de que éste genere resistencias (Ayukekbong et al., 2017). Además, aunque el uso indiscriminado de antibióticos es la principal razón de la aparición de AMR, hay otros factores que influyen en una mayor prevalencia. La pobreza, la educación, el gasto público en salud y la calidad de las infraestructuras afecta directamente a los resultados sanitarios. Es por ello que en aquellos países con rentas medias y bajas se observa mayor prevalencia de bacterias resistentes a pesar de que el consumo de antibióticos sea menor que en aquellos países con rentas más altas (Collignon et al., 2018).

En los últimos años, la globalización ha jugado un papel en el desarrollo de AMR. La circulación de personas, animales y mercancías es mayor que nunca, lo que también contribuye a la diseminación de bacterias resistentes por todo el mundo. Los viajeros pueden estar expuestos a patógenos resistentes y volver infectados a su país. Un ejemplo sería el de turistas europeos en la India que a pesar de no haber estado en contacto en ningún momento con el sistema indio de salud dieron positivo en Enterobacterias productoras de carbapenemasas (CPE) al volver de su viaje (Dadgostar, 2019).

4.3. Uso de antibióticos en animales y el concepto “One Health”

Los medicamentos veterinarios, especialmente los antibióticos, son compuestos muy utilizados en la producción de alimentos para animales. Aproximadamente el 80% de los animales utilizados en la industria alimentaria han recibido antibióticos en algún momento de su vida. Habitualmente, estos medicamentos son aplicados de forma profiláctica y no solo cuando el animal está enfermo (Bacanlı & Başaran, 2019). En 2010, en todo el mundo se utilizaron un total de 63200 toneladas de antibióticos solo en la industria ganadera, una cantidad mucho mayor a la consumida por los seres humanos (Dadgostar, 2019).

Algunas veces estos medicamentos también son utilizados con fines no terapéuticos. En la década de 1940, se descubrió que concentraciones sub-terapéuticas de algunos antibióticos podían aumentar la tasa de crecimiento de los animales. Éstos comenzaron a usarse como suplementos alimentarios promotores del crecimiento de forma habitual, debido al gran beneficio económico que proporcionaban. A raíz de un brote de *Salmonella typhimurium* producido entre 1963 y 1965, el Parlamento Británico creó el Comité Conjunto sobre el Uso de Antibióticos en la Cría de Animales y la Medicina Veterinaria, presidido por M.M. Swann, y que desde entonces se conoce como la Comisión Swann. Esta comisión concluyó que efectivamente existía el riesgo de que los animales desarrollaran enterobacterias resistentes a los antibióticos y que estas podían ser transmisibles a los seres humanos. En consecuencia, la Comisión recomendó que únicamente se usaran antibióticos con poca o nula utilidad terapéutica para los humanos como promotores de crecimiento (Dodds, 2017). En la actualidad, en la UE está prohibido desde 2006 usar dosis sub-terapéuticas de antibióticos en la alimentación animal y otros países han impuesto restricciones a algunos antibióticos. A pesar de ello, en muchos países se siguen usando como tratamiento, prevención o promotores del crecimiento (Bacanlı & Başaran, 2019).

La posición de la OMS al respecto es una firme recomendación de una reducción general de todas las clases de antibióticos de importancia médica en los animales destinados a producción de alimentos. Además, propone la restricción completa de la utilización de estos medicamentos como estimulantes de crecimiento o de forma preventiva. Recomienda únicamente administrar antibióticos a aquellos animales que estén enfermos (y a aquellos que estén sanos pero compartan rebaño o población). Siempre que sea posible, se deben realizar las pruebas pertinentes para determinar el antibiótico más adecuado y deberían elegirse aquellos que son de menor importancia para la salud humana y nunca aquellos clasificados de importancia crítica o máxima, incluidas todas las nuevas clases de antibióticos creadas para

ser utilizadas en humanos. Por último, aquellos antibióticos que actualmente no se utilicen en la producción de alimentos no deben ser utilizados para este fin en el futuro. (Organización Mundial de la Salud, 2017).

El concepto “One Health” se define como el esfuerzo de colaboración de múltiples profesiones de las ciencias de la salud, junto con sus disciplinas e instituciones afines, que trabajan a nivel local, nacional y mundial, para lograr una salud óptima para las personas, los animales domésticos, la fauna, las plantas y el medio ambiente. Se basa en la importante conexión que existe entre la salud humana y la animal y la necesidad de de un enfoque comparativo de la investigación médica, considerando que esta también tendrá impacto en el medio ambiente. Las áreas en las que la perspectiva One Health es especialmente relevante son la seguridad alimentaria, el control de la zoonosis y la lucha contra la AMR (Collignon & McEwen, 2019)

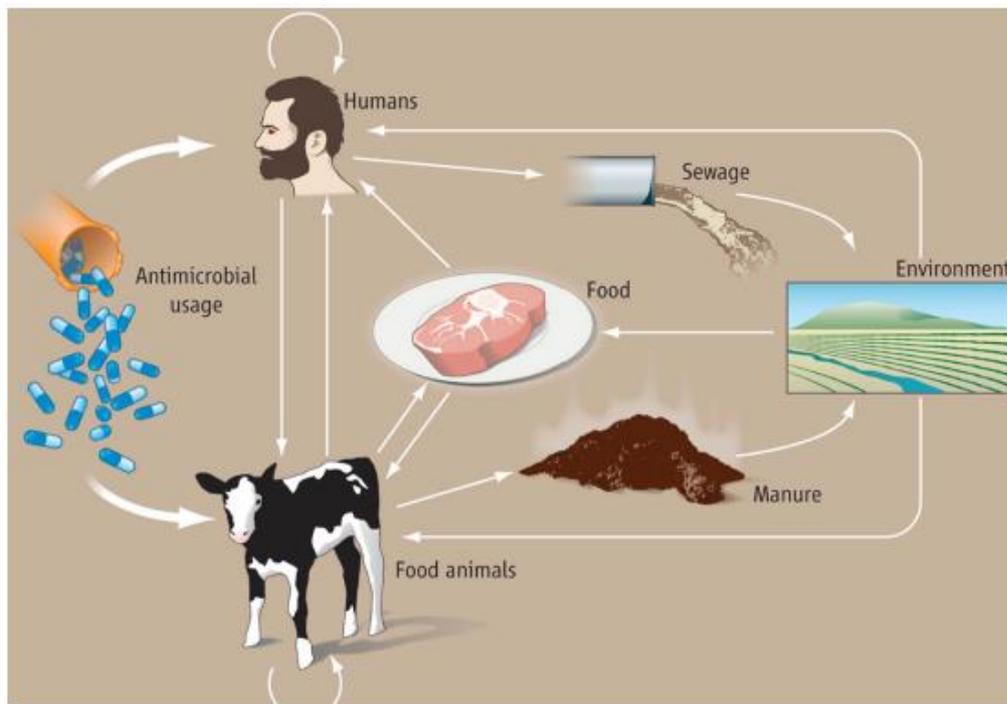


Figura 2: Representación de las rutas de transmisión de bacterias resistentes entre animales, humanos y el medio ambiente. (McEwen & Collignon, 2018)

La importancia de One Health en la lucha contra la AMR es que se trata de un problema ecológico que implica interacciones complejas entre las poblaciones microbianas y la salud humana, animal y medioambiental. Las bacterias se mueven con relativa facilidad entre estos tres estratos (Figura 2) por lo que cualquier alteración de sus poblaciones en cualquiera de ellos puede tener consecuencias directas en los dos restantes. Cualquier lugar en el que se utilicen antibióticos tendrá reservorios de resistencia, como aguas residuales, residuos de la industria farmacéutica o el estiércol de las granjas, que llegan al medio ambiente. Es por ello que debemos afrontarlo no solo como un problema de salud humana, si no abordarlo desde un enfoque coordinado y multidisciplinar (McEwen & Collignon, 2018).

5. Evolución de la resistencia a antibióticos

5.1. Siglo XX y principios del XXI

En el comienzo de la era antibiótica la penicilina se utilizó de forma indiscriminada en productos de venta libre y sin control sanitario, desde pastillas para la garganta hasta cosméticos. Este uso descontrolado favoreció la rápida aparición y expansión de resistencia a la penicilina (Belloso, 2009). De hecho, la resistencia ya había aparecido incluso antes de que la penicilina fuese comercializada en 1943. En 1940 se descubrió la primera cepa de *E. coli* productora de penicilinas y en 1942 se encontraron 4 cepas resistentes de *S. aureus* en pacientes hospitalarios (Lobanovska & Pilla, 2017).

A partir del descubrimiento de la penicilina, el periodo comprendido entre 1940 y 1970 fue el más prolífico en el desarrollo de nuevas clases de antibióticos, conocido como “La Época Dorada”. Inicialmente, la principal fuente de nuevos agentes antimicrobianos fueron otros microorganismos. Destacan los actinomicetos del género *Streptomyces*, ya que son los mayores productores de antibióticos de la naturaleza. En 1944 se consigue aislar la estreptomomicina a partir de *Streptomyces griseus* (Gould, 2016). Este fármaco, aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) en 1947, marcó una gran diferencia en el tratamiento de la tuberculosis. En 1948 se descubren las tetraciclinas aislando el compuesto a partir de *Streptomyces aureofaciens* siendo aprobado por la FDA en 1952. Lamentablemente, el mismo año de la aprobación de ambos fármacos para uso clínico se reportaron informes de resistencias (Belloso, 2009; Gould, 2016; Hutchings et al., 2019).

Durante esos primeros años se creía que si se conocían los mecanismos por los cuales las bacterias generaban su resistencia, siempre existiría la posibilidad de sobrepasarla sintetizando nuevos compuestos. Los equipos de investigación comenzaron a trabajar en el desarrollo de fármacos que no fueran susceptibles a las enzimas degradadoras de la penicilina. Esa búsqueda dio como resultado el descubrimiento de la metilicina, que fue introducida en el mercado en 1960. Sin embargo, la aparición de resistencias fue mucho antes de lo esperado. En 1961 se informaba del hallazgo en Gran Bretaña de cepas de *S. aureus* resistentes, que en pocos años se diseminaron por el mundo. Esto puso de manifiesto que la AMR era mucho más compleja de lo esperado y que se manifestaba mucho más rápido que el tiempo requerido para el desarrollo de nuevos antibióticos (Belloso, 2009).

En 1955 se aisló un nuevo compuesto a partir de *Streptomyces orientalis* llamado vancomicina. Aunque fue aprobado para uso terapéutico en 1958, no fue hasta principios de 1980 cuando empezó a utilizarse de forma habitual. Esto se debió a que presentaba una ligera toxicidad y a la complejidad de su administración, por lo que quedó eclipsado por otros antibióticos menos tóxicos y con similar efectividad. La causa principal de su resurgimiento 25 años después de su descubrimiento fue precisamente la aparición de resistencias en aquellos antibióticos que habían sido priorizados en detrimento del uso de vancomicina. Por

ello, aunque algunas resistencias surgieron poco después de su descubrimiento, no fue hasta esta década que comenzaron a ser realmente preocupantes (Levine, 2006).

Los resultados con diferentes antibióticos desarrollados a lo largo del S.XX no fueron muy diferentes a los anteriores. En los 8 años siguientes a su introducción al mercado, se observaron cepas resistentes a todos los antibióticos descubiertos durante la Época Dorada del descubrimiento de antibióticos (Stephens et al., 2020). Durante la década de 1960 se detectaron múltiples resistencias en cepas de enterobacterias como *Salmonella* o *E. coli*. Estas cepas causaron numerosas muertes y enormes pérdidas clínicas y económicas, principalmente en países en vías de desarrollo. Sin embargo, en los países de rentas más altas se consideraba un problema sanitario leve y restringido a estas bacterias entéricas. Esta percepción cambió en los años 70, cuando se observaron cepas de *Neisseria gonorrhoeae* y *Haemophilus influenzae* resistentes a la ampicina y *Haemophilus* resistente a tetraciclina y cloranfenicol. La incidencia de la resistencia se aceleró enormemente, especialmente en aquellos países donde los antibióticos eran de libre acceso (Aslam et al., 2018).

Fue en la década de 1980 cuando se introdujo en el mercado la última clase de antibióticos completamente nueva, las fluoroquinolonas. Desde entonces, todos los nuevos antibióticos comercializados son variaciones de familias de antibióticos ya descubiertas, por lo que las resistencias aparecían rápidamente (Figura 3). Uno de los motivos de este declive es que desarrollar y sacar antibióticos al mercado no es rentable para las grandes empresas farmacéuticas. El coste de desarrollar un nuevo antibiótico supone alrededor de 1500 millones de dólares, mientras que los ingresos medios generados por la venta de un antibiótico son de unos 46 millones de dólares al año, por lo que las empresas no consideran que les compense la inversión. Como consecuencia, muchas han abandonado estas investigaciones para centrarse en fármacos más rentables, como tratamientos contra el cáncer (Figura 4). Aunque empresas más pequeñas y organismos de financiación intentan compensar esa falta de dedicación, será necesaria la colaboración de estas grandes empresas para poder afrontar el creciente problema de la AMR (Plackett, 2020).

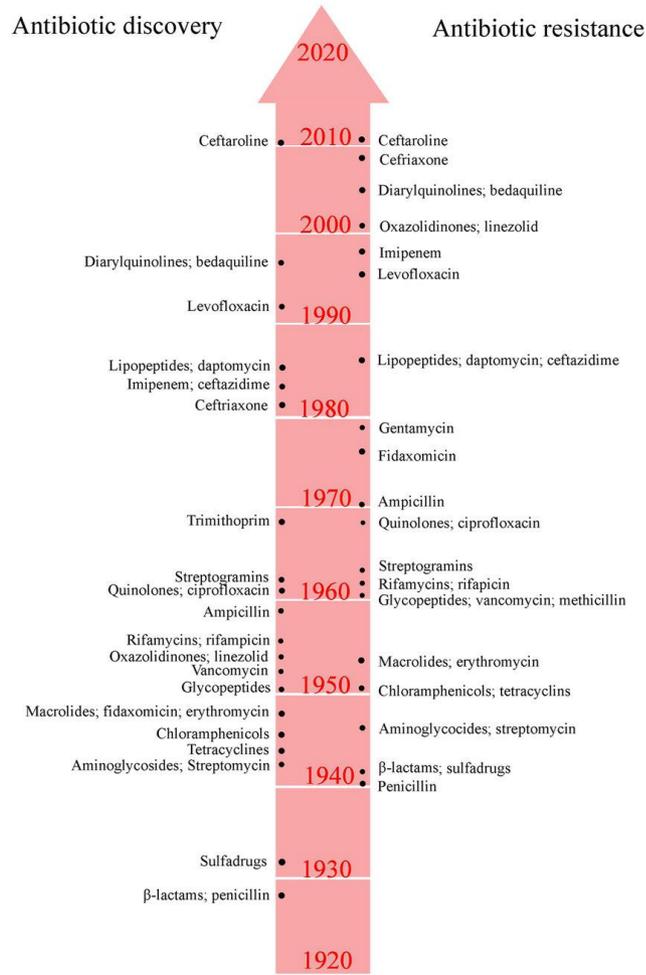


Figura 3: Línea temporal del descubrimiento de varios antibióticos y las primeras resistencias detectadas (Dahal & Chaudhary, 2018)

LOW APPROVAL RATINGS

In the United States, the number of new antibiotics approved for use declined between 1980 and 2014, but approvals for cancer drugs rose.

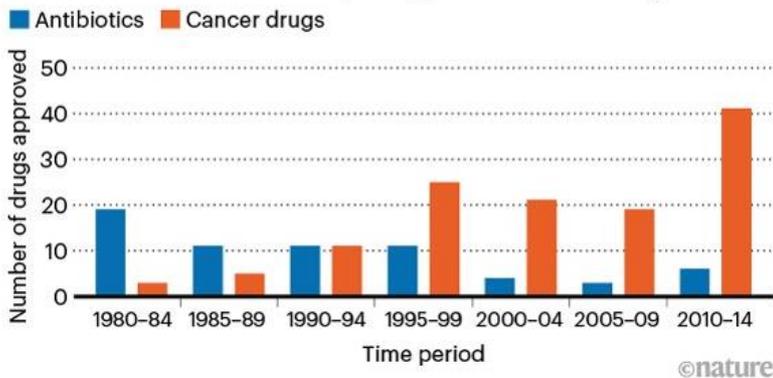


Figura 4: Comparación entre antibióticos y tratamientos contra el cáncer aprobados para uso clínico en EEUU entre 1980 y 2014 (Plackett, 2020).

5.2. Situación actual

Desde el siglo XX no han hecho más que aumentar las poblaciones bacterianas resistentes a los antibióticos que conocemos. Cuando se introdujo la penicilina en la práctica clínica, la gran mayoría de cepas de *S. aureus* eran sensibles, sin embargo, actualmente lo son menos del 5-10%. Si el *Penicillium* que contaminó los cultivos de Fleming hubiese contaminado cultivos con las cepas actuales, probablemente nunca la hubiera descubierto. A principios de los ochenta todas las cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* eran sensibles a la cefotaxima; hoy son resistentes entre el 13 y el 16% de ellas. Las fluoroquinolonas, la última clase totalmente nueva de antibióticos introducida, era efectiva contra prácticamente todas las cepas de *E. coli* a mediados-finales de los ochenta; hoy día son resistentes el 34% (Alós, 2015).

Actualmente, la AMR se trata de un problema global que afecta tanto a la salud humana como a la animal, así como a la ganadería, la agricultura, el medio ambiente, el comercio y, por tanto, la economía mundial. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) emitieron en 2019 un informe en el que se calculaba que se producen unas 2,87 millones de infecciones resistentes al año, o lo que es lo mismo, cada 11 segundos se produce una infección por un patógeno resistente (Boucher, 2020). Se estima que, anualmente, setecientos mil personas mueren en el mundo por AMR (O'Neill, 2014), de las cuales 33 mil son en Europa y 3000 solo en España (Plan Nacional Resistencia Antibióticos, 2019). A pesar de la magnitud del problema, la concienciación pública sigue siendo inferior a la óptima. A pesar de los esfuerzos invertidos para educar y concienciar a la población, no existe un grupo vocal e influyente de defensa de los pacientes víctimas de AMR. Las razones de esto son complejas, pero probablemente incluyan que muchos pacientes no sobreviven y la reticencia de los sistemas sanitarios para hablar públicamente de infecciones hospitalarias que hayan tenido lugar bajo su responsabilidad, entre otros factores (Boucher, 2020).

Las bacterias multirresistentes o “superbacterias” son las que suponen una mayor amenaza. Se trata de cepas bacterianas que han desarrollado resistencia a varias clases de antibióticos. Esto provoca que las opciones terapéuticas sean escasas, a veces casi inexistentes, por lo que tienen una mayor mortalidad y morbilidad. En ocasiones, estas bacterias también han desarrollado mayor virulencia y transmisibilidad. Debido al uso incorrecto de los antibióticos, numerosos patógenos humanos han evolucionado en tipos multirresistentes. Algunos ejemplos son *Mycobacterium tuberculosis*, *E.coli*, *Salmonella*, *S. pneumoniae* o *S. aureus* (Aslam et al., 2018).

El 27 de febrero de 2017 la OMS publicó una lista de 12 bacterias cuyo nivel de resistencia a los antibióticos suponían una amenaza para la salud humana. Las dividió en 3 grupos según el nivel de amenaza: crítica, elevada y media (Figura 5). En esta lista se pone de manifiesto que la mayor amenaza actualmente son las bacterias gramnegativas resistentes a múltiples antibióticos. El grupo de prioridad crítica incluye a bacterias multirresistentes que causan infecciones en hospitales y residencias de ancianos. Estas bacterias han adquirido resistencia a los carbapenémicos y a las cefalosporinas de tercera generación, que son actualmente los mejores disponibles para luchar contra las superbacterias. Los niveles alto y medio contienen

bacterias, varias de ellas entéricas, con una creciente farmacoresistencia (Organización Mundial de la Salud, 2017).

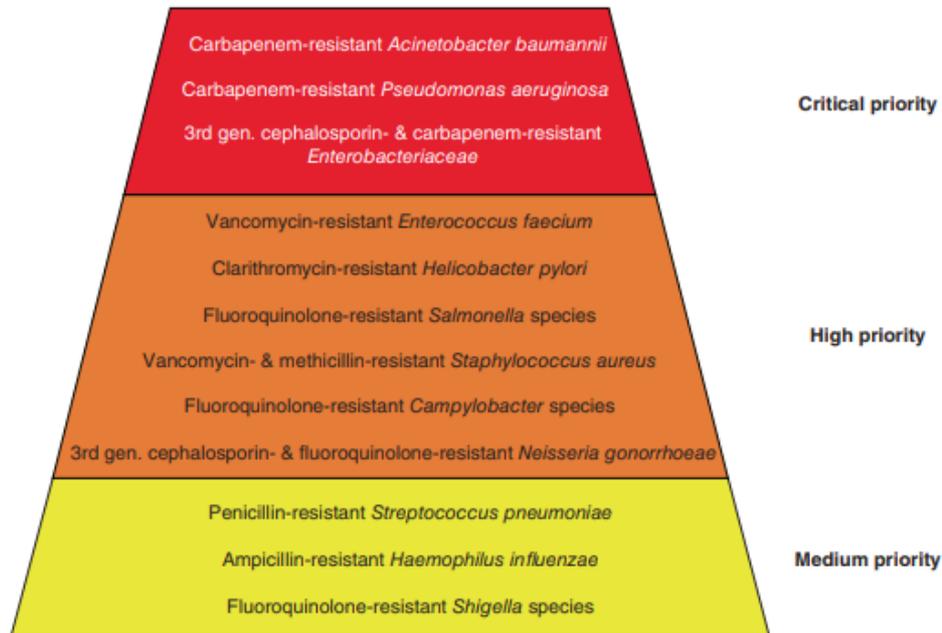


Figura 5: Bacterias resistentes que suponen un riesgo para la salud humana según la OMS (Stephens et al., 2020).

Desgraciadamente, no es posible realizar un análisis tan exhaustivo como se debería de la situación. Las estadísticas y parámetros utilizados para medir el uso de los diferentes antibióticos, tanto a nivel sanitario como en la industria alimentaria, no están unificados en todo el mundo. Actualmente solo 42 países recaban sistemáticamente datos sobre el uso de antibióticos en el ganado. Además, existe una falta de concienciación en la población respecto al consumo adecuado de antibióticos y el potencial peligro que supone no seguir las indicaciones sanitarias. La existencia de sistemas de vigilancia mundial de calidad son vitales para determinar el alcance del problema y dar la alarma en caso de producirse cambios. Además, también son necesarios para valorar la eficacia de las medidas aplicadas (Dadgostar, 2019).

6. Perspectiva de futuro

En caso de no tomar medidas cuanto antes, las cifras actuales de infección y muerte por AMR podrían verse dramáticamente incrementadas en el futuro. Si bien ahora se dan unas setecientas mil muertes anuales en el mundo debido a la resistencia, esta cifra podría alcanzar las diez millones de personas para el 2050, superando el número de muertes provocadas por el cáncer (Figura 6). (O'Neill, 2014).

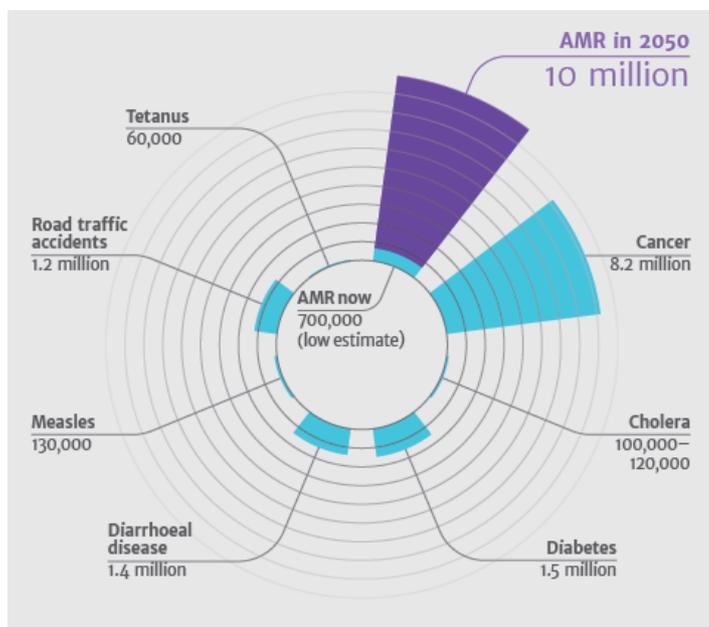


Figura 6: Estimación de muertes anuales atribuibles a la AMR actualmente y en el 2050 comparadas con aquellas producidas por otras causas mayoritarias (O'Neill, 2014)

A pesar de tratarse de un problema global, la situación no será la misma en todo el mundo. Aquellos continentes donde se hallen los países de rentas más bajas serán los más afectados (Figura 7). África y Asia acumularán casi nueve millones de esas diez millones de defunciones. Esto se debe a diversos factores, entre ellos que la AMR complica en gran medida los avances conseguidos con enfermedades como el VIH, la tuberculosis o la malaria (Dadgostar, 2019). A ello debemos sumarle circunstancias ya tratadas anteriormente, como un consumo de antibióticos menor que en países de rentas altas pero de forma más incontrolada y en ocasiones con productos de peor calidad. También influye la calidad de las infraestructuras, una posible falta de medidas de higiene adecuadas y una salud pública deficiente que contribuye a expandir las cepas resistentes mucho más rápido y con una mayor letalidad que en países con una mejor situación económica.

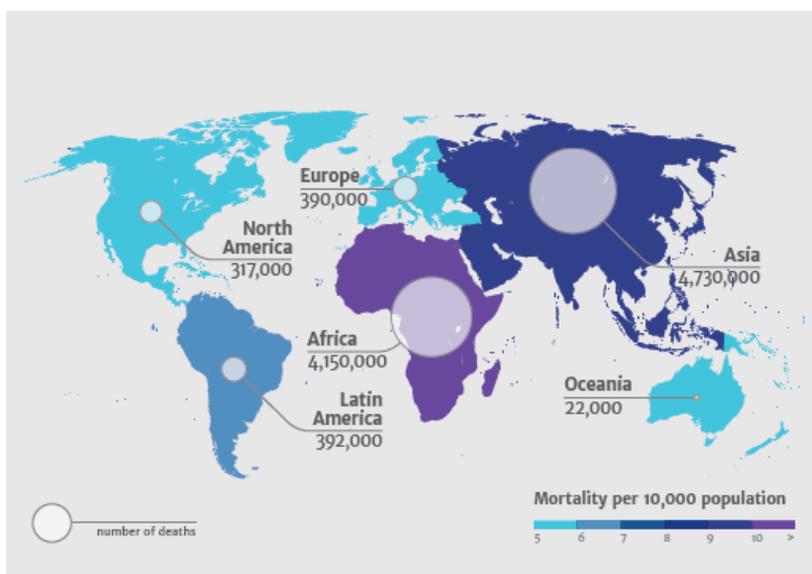


Figura 7: Muertes atribuibles a la AMR en 2050 diferenciadas por continente (O'Neill, 2014)

Desde el punto de vista sanitario, la AMR tendrá efectos muy graves en el coste de la atención sanitaria. Se calcula que para 2050 el coste de tratar infecciones producidas por patógenos resistentes puede ir de 300 mil millones a un billón de dólares anuales. Esto se debe a una falta de terapias efectivas, infecciones más largas y graves que requieren más estancias en la UCI y la necesidad del aislamiento de los pacientes para evitar la propagación de la infección. Además, procesos como el trasplante de órganos o la quimioterapia implicarán mucho más riesgo para el paciente y un menor porcentaje de éxito (Dadgostar, 2019).

7. Avances y/o alternativas

7.1. Medidas tomadas

En 2015, la Asamblea Mundial de la Salud de las Naciones Unidas aprobó un plan de acción mundial sobre la AMR, Este plan cuenta con cinco objetivos estratégicos:

- Mejorar tanto la sensibilidad como los conocimientos sobre antimicrobianos
- Reforzar la vigilancia y la investigación
- Reducir la incidencia de infecciones
- Optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos
- Asegurar que se realicen inversiones sostenibles en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos

En 2016, en la Asamblea General de las Naciones Unidas, la comunidad internacional se comprometió a abordar el problema de forma amplia y coordinada. La OMS impulsa varias iniciativas para concienciar y luchar contra la AMR como:

- **Semana Mundial de Concienciación sobre el Uso de los Antibióticos**

Se trata de una campaña de concienciación celebrada en el mes de noviembre desde 2015. Su lema es «Antibióticos: manéjalos con cuidado».

- **Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos**

Sistema que se basa en la recopilación, análisis e intercambio de datos sobre la AMR a nivel mundial para optimizar la toma de decisiones e impulsar la acción local, nacional y regional.

- **Alianza Mundial para la Investigación y el Desarrollo de Antibióticos**

Se trata de una iniciativa conjunta de la OMS y la iniciativa Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas. Busca fomentar la investigación y el desarrollo mediante colaboraciones público-privadas. Para 2023, la Alianza tiene como objetivo desarrollar y hasta cuatro nuevos tratamientos mejorando los antibióticos existentes y acelerando la entrada de nuevos antibióticos.

- **Grupo de coordinación interinstitucional sobre la resistencia a los antimicrobianos**

Su objetivo es mejorar la coordinación interinstitucional sobre la AMR para poder conseguir una acción eficaz contra el problema. El grupo está copresidido por el Vicesecretario General de las Naciones Unidas y el Director General de la OMS y cuenta con representantes de los organismos de las Naciones Unidas competentes, otras organizaciones internacionales y varios expertos de diferentes sectores (Organización Mundial de la Salud, 2020).

7.2. Avances en el desarrollo de nuevos antibióticos

Actualmente, se considera que el desarrollo de antibióticos se encuentra en una situación de estancamiento. Están en fase de desarrollo clínico 43 antibióticos, sin embargo, la OMS no considera que ninguno de ellos resuelva el problema de la farmacorresistencia de las bacterias de mayor prioridad. La mayoría de fármacos en fase de desarrollo ofrecen un beneficio clínico reducido respecto a los tratamientos ya existentes. El 82% de los antibióticos aprobados recientemente son derivados de familias de antibióticos ya existentes y con un grado de farmacorresistencia establecido. Por lo tanto, cabe esperar que las resistencias a estos nuevos agentes no tarden en aparecer (Organización Mundial de la Salud, 2021).

7.3. Terapias alternativas

A pesar de las iniciativas existentes para la búsqueda y desarrollo de nuevos antibióticos, es evidente que sería oportuno disponer de opciones terapéuticas alternativas (Figura 8). Estas terapias podrían funcionar de forma complementaria a los antibióticos, pero podrían llegar a ser la única opción si se llegara a una situación extrema.

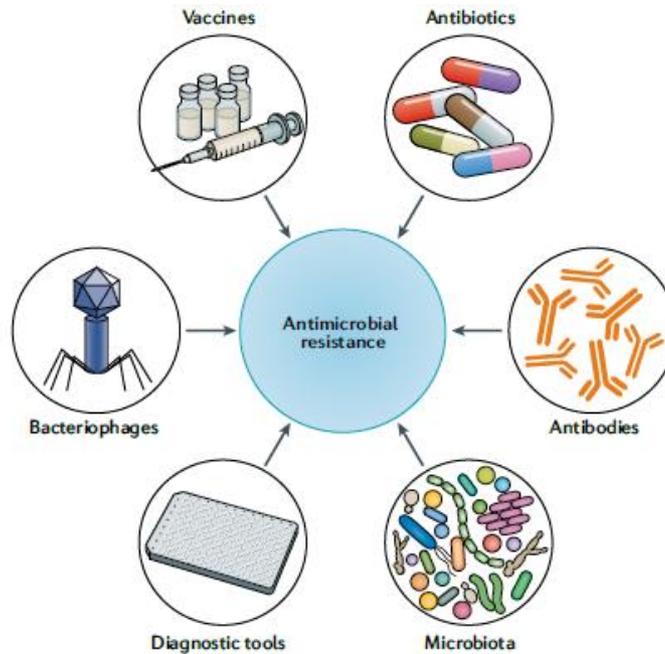


Figura 8: Diferentes recursos terapéuticos para abordar la AMR (Micoli et al., 2021)

7.3.1. Anticuerpos monoclonales (mAbs)

Los mAbs se han utilizado como opción terapéutica durante décadas para combatir varias enfermedades como el cáncer, y podrían ser una opción clave para combatir enfermedades infecciosas emergentes y la AMR. Los mAbs se unen a los factores de virulencia expresados por los patógenos, por lo que funcionan como una “terapia diana”. Uno de los principales problemas de la utilización de esta terapia es que los mAbs reconocen un único objetivo, mientras que las enfermedades causadas por bacterias suelen ser multifactoriales. Afortunadamente, las nuevas tecnologías han permitido el desarrollo de mAbs biespecíficos efectivos contra algunas bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* (Micoli et al., 2021). Algunos productos ya se están utilizando como una terapia independiente o como coadyuvantes de los antibióticos habituales para mejorar sus resultados. Aunque todavía se necesita una investigación más exhaustiva al respecto, podría existir la opción de usarlos como opción profiláctica, siendo aptos para pacientes inmunodeprimidos que no pueden recibir vacunas. La principal desventaja que presenta esta opción son sus elevados costes iniciales (Zurawski & McLendon, 2020).

7.3.2. Bacteriófagos

Los bacteriófagos, también llamados simplemente fagos, son virus líticos exclusivamente bacterianos. Su funcionamiento se basa en su capacidad de infectar a la bacteria y causar la lisis de su membrana plasmática y pared celular al final de su ciclo, causando con ello la muerte celular. Fueron descubiertos en 1915 y enseguida se comenzó a investigar más a fondo su posible utilización terapéutica, con resultados positivos en general. Sin embargo, el descubrimiento de los antibióticos y la introducción de la penicilina provocaron un declive de las investigaciones, sobre todo en EEUU. En Europa, dos

grandes potencias continuaron usando fagos para tratar infecciones: Alemania y la Unión Soviética. Sin embargo, la creencia de que los antibióticos eran el fármaco definitivo junto a algunas lagunas de conocimiento acerca de los fagos hizo que las investigaciones sobre ellos fueran en declive. Fue precisamente la problemática de la AMR lo que hizo retomarlas en la década de los setenta (Cisek et al., 2016). Actualmente, se han desarrollado terapias con fagos para algunas bacterias resistentes, como *S. aureus* y *P. aeruginosa* (Micoli et al., 2021).

La terapia con fagos es muy específica, por lo que no afecta a la microbiota y no es tóxica para las células eucariotas. Además, se pueden introducir un gran número de fagos en una única dosis de tratamiento, es apto para los pacientes con alergias a antibióticos y es barata. Sin embargo, cuenta con algunas desventajas. La especificidad que hace que no sea tóxica para la microbiota también requiere una identificación previa del patógeno exacto que produce la infección, o la terapia no será efectiva (Gordillo Altamirano & Barr, 2019).

7.3.3. Microbiota

La microbiota humana juega un importante papel en la salud y en la respuesta inmunitaria. Los antibióticos, además de a los patógenos, pueden eliminar a parte de las bacterias comensales humanas. Esto puede provocar que otras bacterias oportunistas colonicen el organismo y causen infecciones. En el contexto de la AMR, ha habido casos de infección por *Clostridioides difficile* tratadas mediante el trasplante de microbiota fecal o la administración oral de esporas aisladas de muestras fecales de una persona sana. Al introducir una cepa no patógena de *C. difficile* en el cuerpo, estas bacterias compiten con las de la cepa patógena causando una reducción significativa en su número. Esta terapia podría adaptarse para poder tratar otras enfermedades en el futuro (Micoli et al., 2021).

7.3.4. Vacunas

Las vacunas son un tratamiento generalmente profiláctico y funcionarían evitando que la bacteria se multiplique tras la infección inicial, evitando que afecte a otros tejidos y órganos. Además, mientras los antibióticos tienen un único objetivo, las vacunas pueden contener varios epítomos inmunogénicos y desarrollar resistencia frente a ellas es más complicado. Las vacunas pueden reducir la aparición y propagación de la AMR tanto directa como indirectamente. Por ejemplo, la vacuna antineumocócica disminuyó la portación del patógeno así como las infecciones en los vacunados. Esta inmunidad de grupo redujo las prescripciones de antibióticos y decreció la circulación de cepas resistentes. Indirectamente, las vacunas pueden reducir la AMR previniendo enfermedades virales, que evitará el uso inapropiado de antibióticos en esos casos. Desafortunadamente, todavía no están disponibles vacunas contra muchos de los patógenos bacterianos resistentes más preocupantes. Actualmente, se encuentran en desarrollo vacunas para *C. difficile*, *E. coli*, *S. aureus* y *N. gonorrhoeae* entre otras (Micoli et al., 2021).

8. Conclusiones

La AMR constituye uno de los mayores problemas a los que se enfrenta actualmente la humanidad. El principal motivo de su agravamiento y expansión es el uso inadecuado de antibióticos en humanos y animales. Sin embargo, existen otros factores que hacen que, a pesar de que sea un problema global, ciertas zonas del mundo estén especialmente afectadas.

Acabamos de presenciar las consecuencias de una enfermedad para la que no se disponía de fármacos ni vacuna. Si no se toman las medidas adecuadas, es probable que en el futuro haya otra pandemia, pero esta vez podría ser causada por una superbacteria contra la que los antibióticos no serán efectivos. Por ello, es vital una contundente respuesta coordinada e internacional desde la perspectiva “One Health”, poniendo especial énfasis en la educación en materia de salud y una mayor inversión en investigación e innovación.

8. Conclusión

A AMR constitúe un dos maiores problemas aos que se enfrenta actualmente a humanidade. O principal motivo do seu agravamento e expansión é o uso inaxeitado dos antibióticos en humanos e animais. Non obstante, existen outros factores que fan que, a pesares de ser un problema global, certas zonas do mundo estean especialmente afectadas.

Acabamos de presenciar as consecuencias dunha enfermidade para a que non se dispoñía de fármacos nin vacina. Se non se toman as medidas axeitadas, é probable que no futuro haxa outra pandemia, pero esta vez podería ser causada por unha superbacteria contra a que os antibióticos non serán efectivos. Por iso é vital unha contundente resposta coordinada e internacional dende a perspectiva “One Health”, poñendo especial énfase na educación en materia de saúde e unha maior inversión en investigación e innovación.

8. Conclusions

AMR is one of the greatest problems humanity is currently facing. The main reason for its aggravation and expansion is the inappropriate use of antibiotics in humans and animals. However, there are other factors that mean that, although it is a global problem, certain areas of the world are particularly affected.

We have just witnessed the consequences of a disease for which no drugs or vaccine were available. If appropriate measures are not taken, there is likely to be another pandemic in the future, but this time it could be caused by a superbug against which antibiotics will not be effective. A strong, coordinated, international response from a "One Health" perspective is therefore vital, with special emphasis on health education and greater investment in research and innovation.

9. Bibliografía

Alós, J. I. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(10), 692-699
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>

Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., Nisar, M. A., Alvi, R. F., Aslam, M. A., Qamar, M. U., Salamat, M., & Baloch, Z. (2018). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and drug resistance*, 11, 1645–1658.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>

Ayukekbong, J. A., Ntemgwa, M., & Atabe, A. N. (2017). The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. *Antimicrobial resistance and infection control*, 6, 47. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0208-x>

Bacanlı, M., & Başaran, N. (2019). Importance of antibiotic residues in animal food. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 125, 462–466. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.033>

Belloso W. (2009) Historia de los antibióticos. *Revista Hospital Italiano*; 29 (2): 102-110.

Boucher H. W. (2020). BAD BUGS, NO DRUGS 2002-2020: PROGRESS, CHALLENGES, AND CALL TO ACTION. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 131, 65–71.

Cisek, A. A., Dąbrowska, I., Gregorczyk, K. P., & Wyżewski, Z. (2016). Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years After the Discovery of Bacteriophages. *Current Microbiology*, 74(2), 277–283. <https://doi.org/10.1007/s00284-016-1166-x>

Collignon, P., Beggs, J. J., Walsh, T. R., Gandra, S., & Laxminarayan, R. (2018). Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. *The Lancet. Planetary health*, 2(9), e398–e405.
[https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(18\)30186-4](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30186-4)

Collignon, P. J., & McEwen, S. A. (2019). One Health-Its Importance in Helping to Better Control Antimicrobial Resistance. *Tropical medicine and infectious disease*, 4(1), 22.
<https://doi.org/10.3390/tropicalmed4010022>

Dadgostar P. (2019). Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infection and drug resistance*, 12, 3903–3910. <https://doi.org/10.2147/IDR.S234610>

Dahal, R. H., & Chaudhary, D. K. (2018). Microbial Infections and Antimicrobial Resistance in Nepal: Current Trends and Recommendations. *The Open Microbiology Journal*, 12(1), 230–242. <https://doi.org/10.2174/1874285801812010230>

- Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*, 74(3), 417–433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>
- Dodds D. R. (2017). Antibiotic resistance: A current epilogue. *Biochemical pharmacology*, 134, 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.12.005>
- Duval, R. E., Grare, M., & Demoré, B. (2019). Fight Against Antimicrobial Resistance: We Always Need New Antibacterials but for Right Bacteria. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(17), 3152. <https://doi.org/10.3390/molecules24173152>
- European Comission. (2018). Antimicrobial Resistance (AMR). *Eurobarómetro especial 478*. Recuperado de: <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/2190>
- Gordillo Altamirano, F. L., & Barr, J. J. (2019). Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clinical microbiology reviews*, 32(2), e00066-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>
- Gould K. (2016). Antibiotics: from prehistory to the present day. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 71(3), 572–575. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv484>
- Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*, 51, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- Institute of Medicine. (2010). *Antibiotic Resistance: Implications for Global Health and Novel Intervention Strategies: Workshop Summary*. The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12925>
- Levine D. P. (2006). Vancomycin: a history. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 42 Suppl 1, S5–S12. <https://doi.org/10.1086/491709>
- Lobanovska, M., & Pilla, G. (2017). Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance Lessons for the Future?. *The Yale journal of biology and medicine*, 90(1), 135–145.
- Machowska, A., & Stålsby Lundborg, C. (2018). Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *International journal of environmental research and public health*, 16(1), 27. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010027>
- McEwen, S. A., & Collignon, P. J. (2018). Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiology spectrum*, 6(2), 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017>
- Micoli, F., Bagnoli, F., Rappuoli, R., & Serruto, D. (2021). The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. *Nature reviews. Microbiology*, 19(5), 287–302. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00506-3>

O'Neill, J. (2014). *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. Review on Antimicrobial Resistance. Recuperado de: <https://amr-review.org/Publications.html>

Organización Mundial de la Salud. (16 de abril de 2021). *La escasez mundial de antibióticos innovadores favorece la aparición y propagación de la farmacorresistencia*. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news/item/15-04-2021-global-shortage-of-innovative-antibiotics-fuels-emergence-and-spread-of-drug-resistance>

Organización Mundial de la Salud. (2017). *Directrices de la OMS sobre el uso de antimicrobianos de importancia médica en animales destinados a la producción de alimentos: sinopsis*. Recuperado de: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259246/WHO-NMH-FOS-FZD-17.4-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Organización Mundial de la Salud. (27 de febrero de 2017). *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics*. Recuperado de: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259246/WHO-NMH-FOS-FZD-17.4-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Organización Mundial de la Salud. (31 de julio de 2020). *Resistencia a los antibióticos*. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>

Plackett, B. (2020). Why big pharma has abandoned antibiotics. *Nature*, 586(7830), S50-S52. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02884-3>

Plan Nacional Resistencia Antibióticos. (2019). *Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos 2019-2021*. Recuperado de: <https://resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones>

Stephens, L. J., Werrett, M. V., Sedgwick, A. C., Bull, S. D., & Andrews, P. C. (2020). Antimicrobial innovation: a current update and perspective on the antibiotic drug development pipeline. *Future medicinal chemistry*, 12(22), 2035–2065. <https://doi.org/10.4155/fmc-2020-0225>

Subramaniam, G., & Girish, M. (2020). Antibiotic Resistance - A Cause for Reemergence of Infections. *Indian journal of pediatrics*, 87(11), 937–944. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03180-3>

Zaman, S. B., Hussain, M. A., Nye, R., Mehta, V., Mamun, K. T., & Hossain, N. (2017). A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus*, 9(6), e1403. <https://doi.org/10.7759/cureus.1403>

Zurawski, D. V., & McLendon, M. K. (2020). Monoclonal Antibodies as an Antibacterial Approach Against Bacterial Pathogens. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(4), 155. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040155>