

RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS: ¿Y AHORA QUÉ?

FRANCISCO NACINOVICH^{1,6}, WALDO BELLOSO^{2,6}, YANINA NUC CETELLI^{3,6},
AGUSTINA MALVICINI^{4,6}, FERNANDO PASTERAN^{5,6}, WANDA CORNISTEIN^{4,6},
JOSÉ LUIS MONTES⁶, MARÍA INÉS STANELONI^{2,6}

¹Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, ²Hospital Italiano de Buenos Aires, ³Hospital Interzonal General de Agudos General San Martín, La Plata, ⁴Hospital Universitario Austral, ⁵Laboratorio Nacional de Referencia - Instituto ANLIS/Malbrán, ⁶INVERA (Investigación en Resistencia a los Antibióticos), Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Francisco Nacinovich, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Av. del Libertador 6302, 1428 Buenos Aires, Argentina

E-mail: nacinovich@intramed.net

Recibido: 12-IX-2025

Aceptado: 26-XI-2025

Resumen

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) constituye una amenaza global que afecta a todas las poblaciones y ecosistemas por igual, impulsada en parte por el uso masivo e inadecuado de antibióticos desde su descubrimiento en el siglo XX. Aunque la capacidad de los microorganismos para desarrollar resistencia es un mecanismo natural de adaptación, las prácticas humanas han acelerado dramáticamente este proceso, comprometiendo la eficacia terapéutica de estos fármacos y generando consecuencias sanitarias, económicas y políticas a escala planetaria. En este contexto, el “uso responsable de antimicrobianos” enfatiza el compromiso, la corresponsabilidad y la acción consciente de todos los actores involucrados en la cadena de vida de estos medicamentos, como parte de una respuesta cultural urgente y sostenida frente a esta crisis.

En esta revisión narrativa se explora el impacto de la RAM en Argentina, el uso de antimicrobianos en salud animal y su impacto en el ambiente proponiendo diferentes estrategias para el cambio.

Este documento es una convocatoria a la acción de todos como parte de un problema, la RAM, y parte de la solución, en la comunidad, en el ámbito de la salud o en el medioambiente. Asegurar un futuro donde los antimicrobianos sigan siendo herramientas eficaces para la salud humana, animal y ambiental es una misión de todos para todos.

Palabras clave: resistencia antimicrobiana, antibióticos, educación, programas de optimización de antimicrobianos, programas de control de infecciones, programas de optimización de diagnóstico

Abstract

Antibiotic resistance: and now what?

Antimicrobial resistance (AMR) represents a global threat that affects all populations and ecosystems equally, partly driven by the massive and improper use of antibiotics since their discovery in the 20th century. While microorganisms' ability to develop resistance is a natural adaptation mechanism, human practices have dramatically accelerated this process, compromising the therapeutic efficacy of these drugs and generating health, economic, and political consequences on a global scale. In this context, the “responsible use of antimicrobials” emphasizes the commitment, shared responsibility, and conscious action of all actors involved in the life cycle of these medications, as part of an urgent and sustained systemic response to this crisis.

This narrative review explores the impact of AMR in Latin America and Argentina, the use of antimicrobials in animal health, and its impact on the environment, proposing various strategies for change.

This document serves as a compelling call to action, recognizing the ubiquitous involvement of all stakeholders –the community (including the environment) and the healthcare sector– as both contributors to and potential mitigators of AMR. Ensuring a future where antimicrobials remain effective tools for human, animal, and environmental health is a collective mission for all.

Key words: antimicrobial resistance, antibiotics, education, antimicrobial stewardship programs, infection control programs, diagnostic stewardship programs

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La resistencia a los antimicrobianos es un problema sanitario global en expansión.
- Argentina registra altas tasas de microorganismos multirresistentes.
- Las enterobacterias productoras de carbapenemasas y *A. baumannii* resistente generan elevada morbilidad.
- La vigilancia integrada es esencial para dimensionar su impacto.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Resume la situación epidemiológica de la resistencia en Argentina y la región.
- Integra evidencia en salud humana, animal y ambiental.
- Describe impacto clínico, distribución de mecanismos y circulación local de gérmenes multirresistentes.
- Aporta un marco de acción basado en datos y en responsabilidades compartidas.

*“Si no lo aprendiste para demostrarlo con las obras,
¿para qué lo aprendiste?”*

Epicteto (filósofo estoico)

“Todavía tengo en mente cambiar algo.

Todavía y, a dios gracias, todavía...”

Juan Carlos Baglietto (cantautor popular argentino)

El descubrimiento y posterior desarrollo de antimicrobianos en el siglo XX representó un avance sustancial para la medicina, contribuyendo significativamente, junto con las vacunas y el acceso a agua potable, a la mejora de la

calidad y la expectativa de vida de la población mundial. Sin embargo, su uso excesivo e inapropiado ha acelerado notablemente el desafortunado fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos (RAM), particularmente en las últimas tres décadas. Esta situación ha llegado al punto de comprometer seriamente la salud global y preocupar no solo a las organizaciones vinculadas a la salud sino también a los sectores de la economía y la política¹⁻⁷.

Los mecanismos de resistencia a los antibióticos son una estrategia innata que los microorganismos generan para sobrevivir en entornos hostiles, ya sea en organismos vivos como los humanos y otros animales, o en medios como el suelo, el agua y hasta en el aire. Este fenómeno representa actualmente un problema dramático que afecta de manera indiscriminada a todo el planeta, trascendiendo culturas, estatus sociales, grupos etarios y niveles de acceso a la salud. Su impacto se extiende a un ecosistema intrínsecamente interconectado que abarca el mundo animal y el medio ambiente⁸⁻¹⁴.

La administración de antibióticos ejerce una presión selectiva ineludible que impulsa, inevitablemente, al desarrollo de resistencia bacteriana. Aunque la propensión intrínseca de cada especie para generar o adquirir mutaciones que confieren resistencia juega un papel, la trayectoria evolutiva de este fenómeno está fuertemente influenciada por las prácticas de uso de los antimicrobianos. Un empleo inadecuado y generalizado de antibióticos acelera la selección y diseminación de cepas resistentes, perpetuando la crisis actual de la RAM para la salud. En contraste, un uso responsable podría mitigar la velocidad de esta adaptación bacteriana y preservar su eficacia terapéutica sostenida en el tiempo.

Racional versus responsable: un cambio de paradigma necesario

Con frecuencia se emplea la frase “uso racional de antibióticos” para referirse a un manejo apropiado, oportuno y basado en evidencias clínicas y en las propiedades farmacológicas de estas drogas. De acuerdo al diccionario de la Real Academia Española, “racional” se entiende como relativo a la razón, a lo lógico, razonable, equitativo y justo, y apela entonces a la sensatez¹⁵. Sin embargo, puede evocar interpretacio-

nes negativas, en tanto aquel que lo expresa (y cómo lo expresa) puede erigirse como el que posee “la razón y la sensatez” necesarias en el uso de ciertas herramientas como los antimicrobianos, estableciendo potencialmente una división entre “los que saben” y los que aparentemente carecen de ese saber o es considerado insuficiente, o que simplemente sostienen una opinión diferente.

En este contexto, abogamos con firmeza por la adopción del concepto de “uso responsable” de antimicrobianos, y no como un problema de índole estrictamente semántica sino como reflejo de una actitud proactiva en la preservación de estas drogas imprescindibles para la práctica médica actual. “Responsable” se define como aquel que pone cuidado y atención en lo que hace o decide, estando obligado a responder por algo o alguien. Este enfoque, si bien comparte la apelación a la sensatez y la ecuanimidad, empodera inherentemente a todos los actores involucrados en la cadena de vida de estos fármacos: desde los investigadores y la industria farmacéutica, pasando por las agencias regulatorias, los prescriptores (médicos, odontólogos, veterinarios), los dispensadores (farmacéuticos), los que los administran (enfermeros, cuidadores, familiares) y, finalmente, la comunidad que los demanda o recibe.

Esta cadena de “responsabilidades” expresa un cambio cultural necesario ante un escenario de notable gravedad, que exige acciones inmediatas. Estas acciones no se limitan a las de gran envergadura, inherentes a las autoridades sanitarias en sus distintos niveles, sino que comprenden también intervenciones cotidianas y de menor escala que cada uno de los actores de esta “cadena vital” puede implementar. Es crucial que estas acciones se mantengan en el tiempo, en cada uno de los eslabones que implica el uso de estos fármacos.

Una realidad acuciante: Latinoamérica y Argentina en la mira

Argentina ha experimentado en los últimos años un aumento significativo en la resistencia a los antimicrobianos, con porcentajes elevados de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), especialmente de las enzimas denominadas metalo- β -lactamasas (MBL). Adi-

cionalmente, presenta una incidencia cada vez mayor de *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenemes¹⁶⁻¹⁸.

La situación epidemiológica y su impacto en la morbilidad de los pacientes en el mundo es crítica y, particularmente en Latinoamérica y en la Argentina, apremiante. A nivel global, estudios recientes han demostrado la elevada mortalidad atribuible a la resistencia antimicrobiana. Un estudio publicado en *The Lancet* estimó que en el 2021 fallecieron 1.14 millones de personas a causa de esta amenaza hecha realidad. Para Latinoamérica y el Caribe, se proyecta que la mortalidad asociada a la RAM alcanzará las 650 000 personas para el año 2050, con 148 000 muertes atribuibles¹⁹.

Estos estudios se han llevado a cabo fundamentándose en proyecciones derivadas de modelos matemáticos alimentados por la situación actual. No obstante, en Argentina se ha logrado demostrar el impacto en la mortalidad de dichos pacientes a través de estudios realizados en condiciones reales. En el Proyecto EMBARC-AR, se observó una mortalidad asociada a bacteriemias por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenemes (BGNRC) de 52.4%. Sin embargo, la mortalidad a los 30 días en pacientes tratados con las nuevas drogas disponibles en nuestro país (en este estudio se analizó particularmente ceftazidima/avibactam) fue sustancialmente menor en aquellos con un score de INCREMENT superior a ocho, sugiriendo que los pacientes más graves podrían beneficiarse del uso de estos nuevos agentes antimicrobianos por su impacto en este resultado²⁰.

Por otra parte, un estudio reciente sobre la prevalencia en 164 unidades de cuidados críticos de adultos en Argentina, con 1799 pacientes, reveló que 933 pacientes (51.9%) tenían una infección reportada. Entre las infecciones definitivas, con microorganismo identificado, 45.5% (273/599) se debieron a microorganismos multi-resistentes (MOR). La infección más frecuente fue la neumonía asociada al ventilador (100/344; 29.1%) y los MOR más comunes fueron *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos y EPC (98/344, 28.5% cada uno). La mortalidad intrahospitalaria en la unidad de cuidados críticos fue 27.1% (487/1799) siendo significativamente mayor en presencia de una infección por MOR

(35%)²¹. Esta es una fotografía fiel de la realidad actual en Argentina.

Según el último informe del Servicio de Antimicrobianos del Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) Dr. Carlos G. Malbrán, al momento de la redacción de este manuscrito, el porcentaje de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemes en Argentina durante el año 2024 fue del 40% en muestras de sangre, 34% en muestras de neumonía y 44% en muestras de orina, niveles considerados elevados. Respecto a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes en muestras de sangre, el porcentaje alcanza un 80%¹⁶.

En cuanto a bacterias Gram positivas, la prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SAMR) en muestras de sangre es 33.6% y en infecciones de piel y partes blandas asciende al 42.6%. Es destacable que, en el caso de SAMR, los niveles de resistencia parecen haber disminuido en los últimos años. Datos del LNR indican que la prevalencia de SAMR en infecciones de piel y partes blandas disminuyó de un 65.5% en 2010-2011 a un 43.4% en 2023, y en bacteriemias pasó de un 46% a un 33.4% en el mismo periodo. No obstante, la situación es diferente para los bacilos Gram negativos. Por ejemplo, la resistencia a carbapenemes en *Klebsiella pneumoniae* ha experimentado un aumento significativo, pasando de un 10% en 2013 a aproximadamente un 40.2% en 2024¹⁶.

Animales en peligro

Los antibióticos son herramientas y, como tales, carecen de atribución moral. Pueden ser utilizados adecuada o inadecuadamente, generando una acción beneficiosa o perjudicial, bajo la responsabilidad absoluta del usuario. Esta analogía resuena con fuerza no solo en la salud humana sino también en el ámbito de la salud animal y medioambiental en relación con la RAM²².

Tal como enfáticamente anticiparon otros autores hace más de 15 años, la liberación de antibióticos representa probablemente uno de los principales impactos antropogénicos sobre la micro biósfera, cuyos devastadores efectos estamos experimentando. Se estima que la producción anual de antibióticos podría cubrir toda la superficie terrestre con una capa suficiente de concentraciones inhibitorias cercanas a 1 mcg/ml, capaces de alterar la estructura genética de

los microbios, lo cual constituye, muy probablemente, un efecto irreversible²³.

Contra lo que podría pensarse, la mayor parte de los antibióticos que se producen a nivel global están destinados a la salud animal, particularmente para los animales de consumo humano (ganado bovino, porcino, aviar y también en la industria pesquera). Además, su empleo está destinado no tanto a fines terapéuticos sino con fines preventivos (profilaxis y metafilaxis) y como promotores del crecimiento²⁴.

Según un informe publicado en el 2017, China representaba casi el 50% del consumo total de antimicrobianos utilizados en animales. Los nueve países siguientes con mayor consumo de antimicrobianos para este propósito eran: Brasil (7.9%), EE. UU. (7%), Tailandia (4.2%), India (2.2%), Irán (1.9%), España (1.9%), México (1.7%) y Argentina (1.5%)²⁵. En Argentina, desde el 2024, se prohibió la comercialización y utilización de los productos veterinarios que contengan en su formulación principios activos antimicrobianos, solos o en combinación, con el fin de promover el crecimiento (Resolución SENASA 445/2024)²⁶.

Además, los animales de compañía o mascotas, perros y gatos principalmente, reciben diferentes formas de antimicrobianos en los alimentos. Este escenario, junto con el empleo inapropiado de antibióticos, promueve el desarrollo y portación de microorganismos resistentes y su diseminación a los humanos y al entorno²⁷⁻²⁹. Por otra parte, los insectos de las unidades de producción se transforman en vehículos, transportando microorganismos resistentes a varias decenas de kilómetros y también en "bioaumentadores" permitiendo la replicación de microorganismos en su sistema digestivo; del mismo modo, las aves migratorias portan gérmenes resistentes en sus patas, picos y plumas a miles de kilómetros³⁰⁻³².

Relaciones peligrosas: la interacción entre el cambio climático, la resistencia a los antimicrobianos y la contaminación ambiental

El calentamiento global y el cambio climático incrementaron las infecciones transmitidas por vectores como el dengue, la malaria y la fiebre amarilla, entre otras. Estas observaciones tienen sentido: los escenarios que hacen falta para el

desarrollo de este tipo de infecciones han azotado a la humanidad desde tiempos inmemoriales y motivaron fuertemente la búsqueda de soluciones que permitieran tanto su control como el progreso comercial de las zonas geográficas afectadas (cada vez más amplias) que producen insumos que consumen millones de personas³³. Sin embargo, también se está observando cómo este fenómeno influye promoviendo la RAM, por un hecho simple a la vista: el aumento de las temperaturas (por encima de los 35°) reproduce el ámbito óptimo de crecimiento de las bacterias de igual manera que se construyen cotidianamente en el laboratorio, tanto en áreas de investigación como en las de diagnóstico microbiológico de las instituciones de salud³⁴.

Por otra parte, existe una creciente evidencia del impacto de la contaminación ambiental por microorganismos multirresistentes. Efluentes provenientes no solo de instituciones de salud, sino también de industrias no sanitarias e incluso de origen domiciliario, que contienen desechos con actividad antimicrobiana y que no son adecuadamente eliminados por los sistemas actuales de tratamiento de aguas, perpetúan el ciclo de contaminación. Una problemática a resolver en los países, incluyendo Argentina, es la gestión del descarte de antibióticos vencidos, la cual, a excepción de las instituciones de salud que los eliminan como residuos peligrosos, no se encuentra apropiadamente regulada y organizada³⁵.

Así como diversas organizaciones vinculadas al fenómeno climático advierten que ya no deberíamos hablar de “cambio climático” sino del “desastre climático y sus consecuencias”, también resulta necesario dejar de referirnos a la “resistencia a los antimicrobianos” como un simple fenómeno, y comenzar a nombrarla como lo que realmente es: el “desastre” de la resistencia a los antimicrobianos y sus impactos concretos, actuales y multidimensionales sobre la salud humana, animal y ambiental.

¿Quién dijo que todo está perdido?: estrategias para el cambio

La implementación de estrategias efectivas requiere la acción coordinada de todos los individuos y organizaciones involucradas. Si bien desde diferentes instituciones, organismos gu-

bernamentales y no gubernamentales se ha promovido el desarrollo de nuevas moléculas para enfrentar infecciones con tasas de letalidad alarmantes, consideramos fundamental destacar otras perspectivas igualmente relevantes, que involucran directamente a los tomadores de decisiones y a los organismos regulatorios, pero también puede inspirar y motivar al resto de los actores de esta potente “cadena de responsabilidades” (Fig. 1).

Marco legal

Los organismos gubernamentales cumplen un papel central en la implementación y el monitoreo de políticas de uso racional de antibióticos. Su capacidad de coordinar sectores, fortalecer la vigilancia integrada y garantizar marcos regulatorios adecuados permite transformar la evidencia científica en acciones sostenidas y de alcance nacional. Sin este liderazgo institucional, las intervenciones aisladas pierden impacto; con él, es posible consolidar una respuesta coherente y efectiva frente a la resistencia antimicrobiana.

Una ley nacional proporciona un marco legal unificado que establece responsabilidades claras para cada actor involucrado, como profesionales de la salud, agricultores, autoridades regulatorias y la industria farmacéutica. Sin una ley, las acciones pueden ser fragmentadas y carecer de una dirección coherente y coordinada.

La Ley Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos (Ley 27 680) de Argentina, sancionada en 2020, es un paso crucial en la lucha contra la RAM³⁶. Esta legislación establece un marco regulatorio para la prevención, vigilancia y control de la RAM en el país, abordando un problema que afecta a la salud pública global y que compromete seriamente la eficacia de los tratamientos antimicrobianos.

Esta ley fue sancionada en un proceso parlamentario que resultó en una aprobación casi unánime en ambas cámaras del Congreso (Tabla 1). Este consenso fue el resultado de varios años de trabajo colaborativo entre legisladores, organismos estatales clave como el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA), la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud Dr. Carlos G. Malbrán (ANLIS-Malbrán) y el Instituto Nacional de

Figura 1 | Cadena de responsabilidades



PCI: Programas de Control de Infecciones; PROA: Programas de Optimización de Antimicrobianos; PROD: Programas de Optimización de Diagnóstico

Tabla 1 | Aspectos regulados por la Ley argentina contra la resistencia a antimicrobianos (N° 27 680)

Aspecto regulado	Descripción
Venta de antimicrobianos sistémicos	Requiere receta archivada.
Publicidad de antimicrobianos	Prohibida para medicamentos que los contengan
Presentaciones farmacéuticas	Deben adecuarse a dosis y tiempos de tratamiento usuales
Uso en ganadería	Se elimina el uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento
Vigilancia de la RAM	Se fortalece a nivel nacional
Programas de control de infecciones	Se promueve su implementación en todas las instituciones de salud, con vigilancia de las IACS
Concientización y educación	Se promueve sobre el impacto de las IACS y de la RAM en la salud humana, animal y ambiental
Investigación y desarrollo	Se fomentan nuevos antimicrobianos y métodos de diagnóstico microbiológico rápidos y eficientes
Declaración de interés público	La prevención y el control de la resistencia a los antimicrobianos se declaran de interés público nacional, estableciendo un marco de cumplimiento obligatorio a nivel nacional

IACS: infecciones asociadas a los cuidados de la salud; RAM: resistencia a antimicrobianos

Epidemiología (INE), así como asociaciones científicas de renombre como la Sociedad Argentina de Infectología (SADI), la Asociación de Control de Infecciones (ADECI) y la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI). Si bien se ha dado un paso inicial crucial, aún resulta insuficiente. Disponer de una ley observada con gran interés en el resto del continente, requiere establecer el nivel de cumplimiento de su respectiva regla-

mentación, proporcionando un avance organizado en las acciones comunes y articuladas desde la perspectiva de la salud animal, ambiental y humana. ¿Qué hacer desde “el llano”? Desde la sociedad civil, se impone sin dudas un diálogo sincero y urgente, en un escenario donde el sistema de salud evidencia falencias y demanda soluciones a corto, mediano y largo plazo. Se requiere poner a prueba la creatividad e imagina-

ción para enfrentar las carencias y superar los obstáculos cotidianos. Es necesario pensar desde lo coyuntural hacia lo macro, encontrando miradas en común y puntos de vista afines. No se trata de abandonar la “zona de confort”, sino de ampliarla³⁷.

Exigir la aplicación de la ley en todas las jurisdicciones y en cada institución vinculada a la salud humana y animal es un esfuerzo colectivo, que comienza con las autoridades sanitarias en sus diferentes niveles de decisión y con las sociedades científicas, así como con las fuerzas vivas de la comunidad. Incluir en esta ley los aspectos medioambientales, actualmente ausentes, es un paso imprescindible para completar el ciclo de cuidado de nuestro entorno vital.

Reproducir y mejorar esta legislación en países con realidades similares a la Argentina representa una oportunidad impostergable y puede servir de referencia para iniciativas semejantes. En este sentido, es crucial mencionar, por su impacto ambiental, la necesidad de incluir la promoción de laboratorios sustentables (*green labs*). Las prácticas sanitarias dejan una huella evidente, ya que los hospitales operan las veinticuatro horas del día, generando grandes cantidades de residuos (infecciosos, peligrosos y sólidos), empleando materiales con potencial tóxico (algunos con actividad microbicida) y consumiendo grandes volúmenes de agua y energía³⁸⁻⁴⁰. Es fundamental poner estos temas en la agenda para limitar el impacto de la generación de RAM en la salud humana y animal, un proceso que se gesta diariamente en las propias instituciones de salud (o vinculadas a ellas) que, paradójicamente, dedican ingentes esfuerzos a ofrecer soluciones para combatir las infecciones por microorganismos resistentes. Este círculo vicioso debe romperse.

Acceso a lo poco accesible

La tarea de lograr que los antibióticos adecuados lleguen a quienes verdaderamente los necesitan no es sencilla, en particular en los países de bajos y medianos ingresos. Al desincentivo económico generado por el desarrollo relativamente rápido de antimicrobianos se suma el hecho que los antibióticos son fármacos habitualmente utilizados para cuadros agudos por períodos breves. Aún más, el uso res-

ponsable de los antibióticos más nuevos y más caros implica frecuentemente reservarlos para las instancias más graves o delicadas. Entonces, el desafío es cómo conciliar los intereses económicos de quienes toman el riesgo de un nuevo desarrollo con un modelo que implica amplia disponibilidad, pero un uso restringido o controlado^{11,41-44}.

En un análisis revelador llevado a cabo en el Reino Unido, se constató que los beneficios sanitarios incrementales derivados de la inversión en los nuevos medicamentos recomendados por el NICE (Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención) en Inglaterra entre 2000 y 2020 fueron particularmente significativos para los antibióticos, al compararlos con fármacos de otras categorías terapéuticas, tales como los oncológicos e inmunológicos. Adicionalmente, los antimicrobianos demostraron ofrecer los mayores beneficios en términos de costos totales incurridos (en millones de libras esterlinas), de años de vida ajustados por calidad (AVAC) totales ganados (en miles) en relación con los perdidos (también en miles), y de efectos netos positivos sobre la salud (miles de libras)⁴¹. El manejo responsable de las nuevas drogas es tarea de todos los prescriptores y debe aplicarse desde el primer momento en que comienzan a utilizarse. No es posible hacerlo prolijamente sin los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA) y los Programas de Optimización de Diagnóstico (PROD).

Resulta fundamental optimizar el acceso a antimicrobianos esenciales mediante un abordaje multifacético que incluye, entre otras iniciativas posibles, el impulso de la producción local de medicamentos, el establecimiento de bancos de fármacos estratégicos y la participación activa en iniciativas internacionales como la Alianza Mundial para la Investigación y el Desarrollo de Antibióticos (GARDP) y la exploración de nuevos modelos de acuerdos y contratos entre productores y compradores⁴⁵. Esta organización, creada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi)⁴⁶ se destaca en su rol en el desarrollo y la provisión de tratamientos antibióticos innovadores y eficaces contra infecciones multirresistentes, facilitando su disponibilidad en aquellas regiones o países

en donde estos antimicrobianos no se comercializaban previamente⁴⁶.

Adicionalmente, otras estrategias para mejorar el acceso comprenden la creación de un fondo nacional de antimicrobianos, destinado a la adquisición centralizada de fármacos esenciales, lo que podría generar economías de escala y precios más favorables. Asimismo, la colaboración regional a través de compras conjuntas o acuerdos de precios con otros países, la búsqueda de acuerdos de transferencia tecnológica para fomentar la producción local a menor costo y el fortalecimiento continuo de la cooperación con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para acceder a programas de apoyo técnico y adquisición de medicamentos, constituyen vías relevantes para asegurar un acceso equitativo y oportuno a estos recursos terapéuticos críticos.

Innovar o no innovar: ¿esa es la cuestión?

¿Pueden las nuevas tecnologías asistir a la búsqueda de soluciones para combatir la resistencia antimicrobiana? Definitivamente, la respuesta es sí. El proceso de identificación de nuevos blancos de acción y nuevas moléculas candidatas, así como todo el desarrollo preclínico y clínico de un nuevo antibiótico es lento, complejo y costoso.

Las nuevas tecnologías, y en particular la inteligencia artificial (IA) tienen ya hoy un rol cada vez más preponderante en esta tarea, permitiendo no solamente acelerar dramáticamente los tiempos sino también reduciendo sensiblemente los costos del desarrollo. La aplicación de la quimioinformática en el diseño de nuevos fármacos no es nueva, sino que comenzó hace ya varias décadas. Sin embargo, la exactitud predictiva de estos modelos era insuficiente hasta la más reciente incorporación de los algoritmos de representación molecular basados en redes neuronales. La innovación actualmente disponible en estas redes permite que la representación de distintos compuestos químicos sea aprendida de manera automática mediante el mapeo de moléculas en vectores continuos que son posteriormente utilizados para predecir sus propiedades. De esta forma se disminuye el costo de la identificación de moléculas candidatas porque el proceso de *screening* resulta más

eficiente, al tiempo que se aumenta la tasa de positividad en la identificación de compuestos estructuralmente novedosos que mantienen la actividad biológica deseada y se disminuye el tiempo y esfuerzo requeridos para la selección de estos compuestos, de varios meses o años a pocas semanas. El proceso más focalizado permite la evaluación de un número de compuestos al menos dos órdenes de magnitud mayor que el *screening* empírico tradicional⁴⁷⁻⁵⁰.

De igual manera, los progresos en biología estructural experimental están optimizando el proceso de diseño de vacunas, tema que abordaremos en detalle más adelante. Esto se logra a partir de la identificación de patrones específicos de respuesta inmunitaria frente a diversos antígenos, lo que contribuye a predecir aspectos relevantes de su inmunogenicidad. En este contexto, la IA puede integrarse para acelerar el desarrollo de vacunas mediante la identificación de nuevos antígenos candidatos, la predicción de los epítopos más adecuados para inducir una respuesta inmune eficaz (la denominada “vacunología inversa”), la predicción de péptidos con afinidad por antígenos del sistema HLA y de epítopos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, el diseño de prototipos universales y el análisis predictivo de la respuesta inmune sistémica⁵¹⁻⁵⁴.

Paralelamente, se debe impulsar la innovación en el desarrollo de nuevas terapias. En este sentido, la fagoterapia está volviendo a ocupar un lugar de interés, considerando que el descubrimiento de nuevos fármacos se ha ralentizado en los últimos 20 años. Este creciente interés por enfoques alternativos para mitigar los efectos de la RAM, también se dirige a nuevas alternativas. Conocidos desde hace más de 100 años, el desarrollo de los fagos se ha visto opacado por el uso de los antibióticos^{55,56}. Son considerados las entidades biológicas más abundantes del planeta, y son utilizados en la industria alimentaria para la eliminación de las principales bacterias enteropatógenas. Los fagos tienen efecto bactericida, con baja influencia en la microbiota intestinal, no presentan resistencia cruzada con los antibióticos y carecen de tropismo hacia las células de los mamíferos; además, sus efectos podrían extenderse hacia otros microorganismos, como adenovirus y *Aspergillus* spp. La actividad sobre

la biopelícula permite pensar su uso en infecciones de difícil resolución. Otros usos posibles podrían ser la limpieza de superficies en el ámbito hospitalario y el saneamiento de efluentes contaminados. Su empleo en salud animal abre perspectivas de interés considerando el bajo impacto ambiental de los fagos. En definitiva, sus aplicaciones podrían ser amplias y extendidas, apelando al ingenio y la creatividad. Sin embargo, aún persisten ciertos interrogantes (en términos de su forma de administración, características PK/PD, seguridad, entre otros) que requieren mayor claridad⁵⁷⁻⁵⁹ (Fig. 2).

¡Yo programo, tu programas, todos programamos!

Ampliamente reconocidos, aunque desafortunadamente poco o deficientemente desarrollados, la implementación de Programas de Control de Infecciones (PCI), de PROA y PROD constituyen estrategias esenciales en el ámbito institucional. Su importancia radica no solo en la mitigación de la RAM y la disminución de la mortalidad asociada, sino también en la reducción de costos, permitiendo la reasignación de estos recursos hacia la adquisición de otros insumos necesarios^{60,61}.

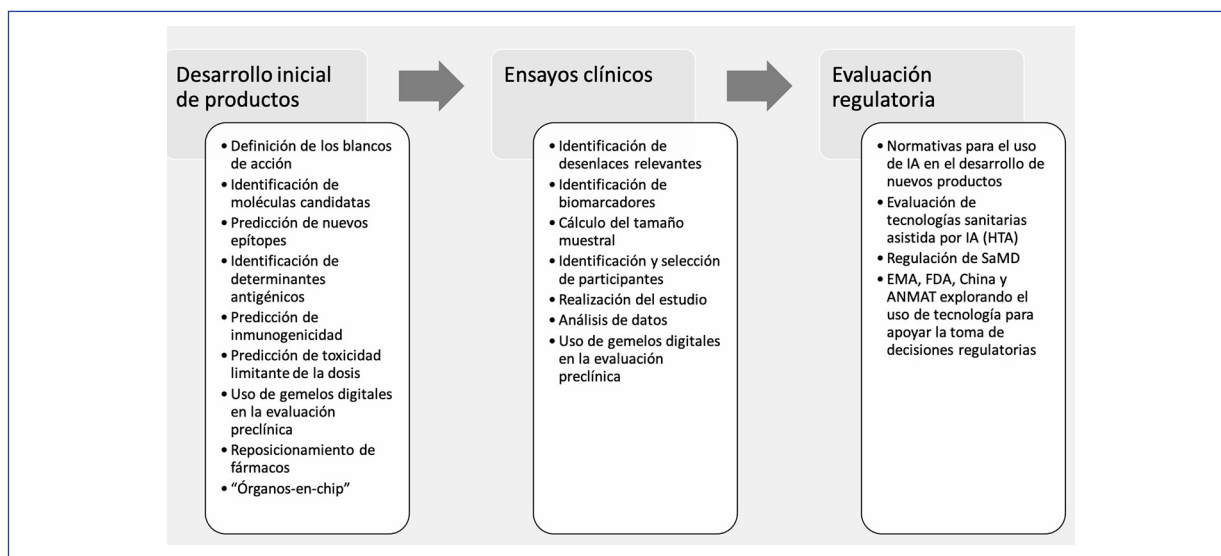
Una paradoja central de la resistencia antimicrobiana es que su mayor impacto se siente en países con recursos limitados, pero son precisamente en estos entornos donde las estrategias más eficaces de mitigación –incluidos los PCI, PROA y PROD– son menos implementadas⁶²⁻⁶⁶.

Para iniciar u optimizar estrategias para reducir la RAM basadas en evidencia científica como los PCI y los PROA, resulta crucial explorar proyectos de implementación que reduzcan la brecha entre las recomendaciones y su aplicación práctica, especialmente en países con recursos limitados. Modelos como el GAIHN-AR (Red de Acción Global en Salud para la Resistencia Antimicrobiana)⁶² o el Proyecto Hospitales Hermanos de INVERA⁶³ (Investigación en Resistencia Antimicrobiana), ofrecen un camino a seguir. Este último es una iniciativa destinada a disminuir la RAM mediante una estrategia multimodal adaptada a las necesidades específicas de cada institución de salud, considerando sus posibilidades y recursos disponibles. Dicha estrategia se fundamenta en la combinación de medidas de PROA, que incluyen la implementación de guías

de tratamiento locales (basadas en la epidemiología institucional y del servicio donde se inicia el proyecto), la optimización de la dosificación y duración de los antibióticos, y la monitorización del consumo de antimicrobianos. Además, incorpora la optimización del diagnóstico de la RAM en las fases preanalítica, analítica y postanalítica (PROD) y, finalmente, un PCI que fortalece las prácticas para prevenir la diseminación de microorganismos resistentes como la higiene de manos, la vigilancia de las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) y la RAM. La sinergia entre las estrategias PROA, PCI y PROD permite un abordaje integral de la RAM, con resultados a corto y mediano plazo⁶⁴.

Una de las características claves de este proyecto es que está adaptado a las necesidades locales: con el apoyo de los directivos de la institución y (siempre que sea posible) de las autoridades de salud locales, los miembros del equipo de la institución se suman voluntariamente, eligen el problema a abordar y el sector del hospital en donde se iniciará el trabajo de campo, y se diseña una estrategia a medida de las necesidades y recursos de cada institución participante⁶³⁻⁶⁵. En esta iniciativa se han reportado logros como la construcción de tasas de IACS y consumo de antibióticos donde previamente no existían, inicio de la vigilancia de microorganismos multirresistentes, reducción de tasas de IACS y de colonización/infección por gérmenes resistentes, desarrollo de nuevas guías de tratamiento basadas en la epidemiología local, con el fortalecimiento del diagnóstico de la RAM, y optimización del uso de antimicrobianos con las consecuentes reducción de los costos. Se han creado comités de Control de Infecciones y equipos de PROA o fortalecido a los que ya existían, se ha incorporado personal y se ha extendido la estrategia a otros sectores del hospital. El proyecto busca la capacitación cercana y continua, la resolución de situaciones a lo largo del proyecto con disponibilidad permanente del grupo externo asesor de INVERA, empoderando a los equipos de salud, convirtiéndolos en protagonistas de sus propios logros y aprendiendo de las dificultades.

Por su parte, GAIHN-AR es una iniciativa liderada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU. que se enfoca específicamente en la detección, pre-

Figura 2 | Aplicaciones de la inteligencia artificial en las distintas etapas del desarrollo de productos biomédicos

IA: inteligencia artificial; HTA: Health technology assessment (evaluación de tecnologías sanitarias); SaMD: software como dispositivo médico; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.; ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

vencción y respuesta a las amenazas de resistencia antimicrobiana en hospitales y otros centros de salud⁶². Esta red global conecta instituciones sanitarias, laboratorios y expertos en PCI con objetivos comunes definidos. Sus objetivos principales son prevenir la diseminación de RAM en entornos de salud mediante la optimización de las prácticas de PCI, detectar precozmente las amenazas de RAM fortaleciendo la capacidad laboratorial y la vigilancia, y responder de manera rápida y eficaz a las amenazas identificadas para contener su propagación. Sus estrategias centrales incluyen la mejora de la higiene de manos, la implementación de precauciones de contacto y la optimización de la limpieza y desinfección ambiental. Además, se enfoca en la detección de microorganismos resistentes en los laboratorios y la mejora de la comunicación entre estos y los equipos de PCI para una respuesta oportuna. En Argentina, GAIHN-AR se encuentra activo, colaborando con dos hospitales piloto, laboratorios, la OPS, el Laboratorio Nacional de Referencia ANLIS-Malbrán y el INE⁶⁶.

Vacunas como herramienta complementaria en la lucha contra la resistencia a antimicrobianos

La OMS y diversas organizaciones y estudios de investigación, han destacado el papel de la

vacunación no solo en la prevención de enfermedades que pueden requerir el uso de antibióticos directamente (ej: enfermedad neumocócica, coqueluche, fiebre tifoidea) sino para la reducción del uso de antibióticos ante el desarrollo de potenciales complicaciones (gripe, COVID-19, virus sincicial respiratorio -VSR-) o simplemente para disminuir el uso innecesario en ciertos escenarios donde se emplean (enfermedad por rotavirus, dengue). En la última década, se ha hecho evidente el "efecto más allá de la eficacia" de ciertas vacunas, incluyendo la prevención de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares^{6,67-72}.

Además, se ha observado una disminución en la prescripción de antibióticos, especialmente en pediatría y en poblaciones de riesgo y adultos mayores, tras la implementación de programas de vacunación robustos. Las vacunas con mayor impacto en este sentido son, como puede verse con facilidad, las dirigidas a la prevención de las infecciones respiratorias (gripe, neumococo, virus sincicial respiratorio, SARS-CoV-2, B. pertussis). En relación a la reciente licencia de la vacuna contra el VSR en Argentina y otros países de la región, un estudio evaluó con un modelo matemático que (considerando una eficacia inferior a la que se observa en los estudios clíni-

cos en adultos) se podrían evitar en 3 años 2 954 465 casos de enfermedad, 321 019 radiografías de tórax con neumonías adquiridas en la comunidad, 16 660 menos muertes y 1 343 915 ciclos menos de ATB prescritos. Otras vacunas, como la de la varicela, rotavirus, fiebre tifoidea y aun la del dengue, podrían tener un valor relevante en la disminución del uso innecesario de antibióticos⁷³⁻⁸².

Según el reporte de la OMS, las vacunas existentes serían capaces de evitar anualmente⁸³:

- más de 160 millones de muertes relacionadas a la RAM
- 9.1 millones de años de vida con discapacidad (DALYs)
- 861 millones de dólares en costos hospitalarios
- 5900 millones de pérdidas en productividad asociada con la RAM
- 142 millones de Dosis Diaria Definida (DDD) de antimicrobianos

Finalmente, la OMS promueve el desarrollo de vacunas para otros microorganismos, en especial BGNMR (*A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, entre otros), algunas de ellas en fase II^{84,85}.

Es interesante la falta de conocimiento del impacto de las vacunas en este aspecto de la RAM en la comunidad médica. En una reciente encuesta realizada a profesionales de la salud de disciplinas no infectológicas, 60% desconocía o no consideraba que las vacunas podrían ser útiles para mitigar la RAM.

Es urgente fortalecer las coberturas vacunales a nivel global (particularmente en Argentina, cuyo Calendario Nacional de Vacunación, otrora tan completo y potente, se ha visto deteriorado tras la pandemia de SARS-CoV-2) como una estrategia clave para disminuir la presión selectiva sobre los antimicrobianos. La ley argentina contra la RAM (N°27 680) y la Ley de Vacunación (Ley 27 491) representan un marco legal potente que debe ser implementado y fiscalizado de manera efectiva^{36,86}.

Educación, educación y más educación

La OMS entiende que los prescriptores y dispensadores de antimicrobianos deben ser entrenados desde la etapa formativa o de grado. Sin embargo, el problema de la RAM no suele estar presente formalmente en la currícula universitaria, sino más bien como iniciativas temporales,

en el formato de materias opcionales o talleres no obligatorios en un puñado de instituciones. Por otra parte, es sabido que los prescriptores de todas las especialidades médicas y los odontólogos y veterinarios pueden indicar antibióticos durante toda su vida profesional, sin acompañar esa práctica con la dinámica de los conocimientos que se van adquiriendo cada vez más rápidamente en términos del uso o no de ciertas drogas, el abandono de las prescripciones innecesarias, las dosis, las duraciones acotadas, así como las viejas drogas mejor comprendidas y las nuevas drogas que hay que cuidar fervorosamente, sin olvidar las herramientas que permiten un diagnóstico microbiológico adecuado para guiar dichos tratamientos^{87,88}.

Es vital que los médicos, odontólogos, veterinarios y farmacéuticos comprendan los mecanismos de la RAM, los patrones de resistencia locales, las directrices de tratamiento actualizadas y la importancia de los PROA. La educación continua asegura que los profesionales de la salud estén advertidos sobre las mejores prácticas de prescripción, incluyendo la selección del antibiótico correcto, la dosis adecuada, la duración óptima, ofreciendo el mejor tratamiento antimicrobiano posible a los pacientes y con los menores efectos adversos. Los farmacéuticos juegan un papel clave en la educación del paciente al dispensar antibióticos, reforzando las indicaciones médicas y advirtiéndolo sobre los riesgos del uso incorrecto. La concientización y comprensión de la RAM sería uno de los motores esenciales de la prescripción y dispensa responsables. Finalmente debemos incluir en la educación sobre la RAM al mundo de la producción agropecuaria. Es preciso informar sobre el uso adecuado de antibióticos en la producción animal, evitando o disminuyendo al máximo su empleo como promotores del crecimiento y restringiéndolo a tratamientos necesarios bajo supervisión de los profesionales veterinarios, para reducir la presión selectiva en este sector.

La comunidad: ¿un actor principal o secundario?

Es curioso que, aunque todos los esfuerzos para mitigar la RAM están dirigidos en general a los destinatarios finales de los antibióticos (los pacientes) es bastante limitada la participación activa de los receptores de estas drogas en la

prevención de un efecto potencialmente devastador para ellos mismos. Este actor principal no debería tener, desde nuestro punto de vista, una actitud pasiva en la recepción del antibiótico prescrito por un profesional, sino todo lo contrario. El uso “responsable” del antibiótico, incluye también a los destinatarios. Obviamente, dejamos aparte las situaciones críticas en las cuales estos pacientes no pueden tomar decisiones, y en los escenarios en los cuales a juicio del prescriptor se impone razonablemente el empleo de estas drogas⁸⁹.

La educación sobre el problema de la RAM en la comunidad es esencial para generar concientización y comprensión del problema. Educar sobre qué son los antibióticos, cuándo y cómo deben usarse, y las consecuencias del uso inapropiado es fundamental para reducir la demanda innecesaria y la automedicación. Por ejemplo, muchas personas desconocen que los antibióticos no son efectivos contra infecciones virales como la gripe o el resfriado común y este es uno de los motivos más frecuentes de uso inapropiado de antimicrobianos en la comunidad. Una población informada es más propensa a seguir las indicaciones médicas, completar los tratamientos prescritos (aunque se sientan mejor), no compartir antibióticos y desechar los medicamentos no utilizados de forma segura⁹⁰.

La educación sobre la RAM no solo debe incluir prácticas responsables sobre el uso de antimicrobianos sino además medidas para prevenir las infecciones. La higiene de manos, el manejo adecuado de los alimentos, las vacunas y el control de infecciones en entornos de atención médica pueden reducir la incidencia de infecciones, disminuyendo así la necesidad de usar antibióticos y, por ende, la presión selectiva para la RAM.

Existen interesantes iniciativas promovidas, entre otros, desde países del continente europeo (ReAct, E-bug) que ofrecen materiales y herramientas educativas para diferentes niveles con contenidos de excelencia. Integrar la educación sobre la RAM en los currículos escolares y universitarios es otro de los desafíos a enfrentar en este escenario. Esta estrategia ofrece la valiosa oportunidad de formar a las futuras generaciones de ciudadanos y profesionales de la salud con una comprensión sólida de la problemática y un compromiso intrínseco con el uso respon-

sable de estos fármacos^{91,92}. En este contexto, IN-VERA, en colaboración con expertos provinciales y los Ministerios de Educación y Salud locales, inició a principios de 2024 un proyecto educativo de gran alcance. A través de modalidades presenciales y virtuales, se capacitó (al momento de la realización de este manuscrito) a más de 16 000 docentes de los ámbitos público y privado, abarcando todos los niveles de enseñanza, desde el inicial hasta los profesorado en los cuales se forman los futuros maestros. Previo y posterior a las capacitaciones, se realizó una encuesta para evaluar la percepción de la RAM entre los docentes. Inicialmente, los conceptos considerados “correctos” se observaron en niveles bajos o intermedios, lo que reflejaba la escasa difusión previa de esta problemática. Sin embargo, tras la capacitación, se registró un incremento significativo en la percepción de la RAM y del enfoque “Una Salud”, así como en la comprensión de la relevancia de su impacto y del rol activo que pueden desempeñar los docentes como promotores de salud. La gran mayoría de los participantes consideró importante incluir la temática en las actividades escolares y manifestaron una fuerte motivación para ser parte activa de la respuesta a la RAM⁹³.

Otros actores claves son las comunidades de pacientes. En el mundo de la infectología no estamos habituados a trabajar cercanos a los pacientes con enfermedades crónicas. Sin embargo, estas organizaciones son muy proactivas e interesadas en todo aquello que mejore su calidad de vida. Colaborar con las mismas y construir iniciativas en conjunto sobre la RAM y sus efectos, así como las medidas de prevención, pueden resultar en efectos multiplicadores de responsabilidad y concientización⁹⁴.

Educar a la población podría inclusive promover cambios en políticas públicas sobre la RAM y optimizar su implementación. Una población informada podría apoyar las políticas públicas destinadas a combatir la RAM, como regulaciones sobre la venta de antibióticos. Finalmente, la educación podría despertar el interés en la investigación y el pensamiento científico relacionada con la RAM, incentivando a futuros investigadores a buscar nuevas estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de infecciones resistentes.

Premisas para un uso responsable de los antibióticos

Como ya hemos señalado, la responsabilidad en el uso de antimicrobianos recae sobre diversos actores: veterinarios, farmacéuticos, sociedades científicas, la comunidad en general, los docentes y los medios de comunicación. Los antibióticos son un tesoro en vías de extinción y es esencial promover la educación y la concientización sobre la magnitud del problema y las acciones que cada uno puede llevar a cabo. Estos principios interconectados sientan las bases para lo que consideramos un uso responsable de los antimicrobianos, y se suman a otras propuestas similares⁹⁵⁻⁹⁸. La decisión inicial de iniciar o no un tratamiento se entrelaza con la selección precisa del agente, considerando su farmacocinética, el foco infeccioso y el espectro antimicrobiano necesario. A esto se suma la individualización de la dosis y las formas de administración según la severidad y las condiciones del paciente, así como la estrategia de escalonamiento y el cambio a la vía oral (en el caso de haber comenzado en forma parenteral) cuando la evolución clínica así lo permita. La duración del tratamiento se optimiza, favoreciendo la tendencia actual hacia cursos más cortos en los pacientes con buena evolución⁹⁹. Esta modificación en los patrones de prescripción se ha visto sólidamente respaldada por una gran evidencia científica que explora la temática en múltiples escenarios infecciosos. En última instancia, la minimización de los efectos adversos intrínsecos al uso de estos fármacos constituye otro objetivo primordial de los PROA.

La implementación de estos preceptos tiene como objetivo primordial mitigar la presión selectiva que impulsa la aparición y diseminación de resistencias bacterianas, salvaguardando así la utilidad de los antimicrobianos disponibles. Esto implica una revisión y modificación de los hábitos de prescripción y dispensación, buscando una contención de los costos asociados sin comprometer la calidad de la atención. Finalmente, la adopción integral de estos lineamientos se traduce en una mejora sustancial de la calidad asistencial y en resultados de salud más favorables para los pacientes, asegurando la eficacia de los antibióticos para las generaciones futuras⁹⁵⁻⁹⁸. A continuación compartimos estas 10 premisas para un uso responsable de los antibióticos:

1. Tomar la decisión de iniciar o no un tratamiento antimicrobiano con responsabilidad y criterio clínico.
2. Elegir la droga según sus características farmacocinéticas, el foco a tratar y el/los microorganismos a cubrir.
3. Nunca olvidar el drenaje de los focos de infección: muchas veces un buen cirujano es el primer antibiótico.
4. Elegir con razonabilidad la forma de administración (vía oral, parenteral). No siempre es mejor la vía parenteral.
5. De escalamiento oportuno a drogas de menor espectro o a la vía oral.
6. Duración del tratamiento antimicrobiano, adhiriendo a las nuevas tendencias de “menos es más”, siempre que la evolución del paciente lo permita.
7. Completar los tratamientos según las recomendaciones vigentes.
8. Involucrar al paciente en su cuidado compartiendo los eventuales eventos adversos asociados al uso de los antimicrobianos.
9. Asegúrese de que sus pacientes no compartan sus antibióticos con otras personas.
10. No desechar los antimicrobianos en la basura común o el lavabo.

Conclusión: Una “épica de lo cotidiano” también es posible

“El único héroe válido, es el ‘héroe en grupo’, nunca el héroe individual, el héroe solo.”

Hector G. Oesterheld - escritor y guionista, en el prólogo de su cómic “El Eternauta”

La resistencia a los antimicrobianos no es solo un desafío científico o médico; es una crisis mundial, que afecta al planeta sin distinguir grupos ni ambientes. Todo un ecosistema interrelacionado se encuentra en peligro, y afecta en forma sustancial a Latinoamérica y la Argentina, exigiendo un cambio profundo en la cultura del uso de estos fármacos. Transitar de un enfoque meramente “racional” a uno genuinamente “responsable” implica empoderar a cada actor de la sociedad, desde los productores hasta los consumidores, en la protección de un recurso invaluable. Solo a través de la acción coordinada, la mejora del acceso a los antimicrobianos, la educación, la innovación y la implementación efectiva no solo de las estrategias que ya conocemos que funcionan,

sino además con políticas públicas concretas, auditadas y sostenidas en el tiempo; así podremos mitigar el avance de esta “pandemia” que ya dejó de ser silenciosa y “grita” dramáticamente en los países y regiones más empobrecidos.

Este documento es una convocatoria a la acción de todos, hoy y ahora mismo. Pretende ofrecer ideas e inspirar cambios de actitudes: todos somos parte de un problema (en este caso, la RAM) y también parte inexcusable de la solución, en la comunidad, en el ámbito de la salud y en el medioambiente. Desde nuestras tareas aparentemente banales en el ámbito hogareño hasta la actividad profesional, esté ella vinculada o no a la salud, podemos ofrecer nuestro aporte para mitigar esta pandemia que nos atrapa y condiciona gravemente. Asegurar un futuro donde los antimicrobianos sigan siendo herramientas eficaces para la salud hu-

mana, animal y ambiental es una misión de todos para todos. Del mismo modo en que se gestó nuestro grupo INVERA en 2014, en ocasiones todo empieza con un café, buscando modelos basados en la cooperación, la reciprocidad y el encuentro, para construir visiones comunes y convocantes¹⁰⁰.

Agradecimientos: Todos los autores son miembros de INVERA, a través de la cual se recibió un subsidio educativo del Laboratorio Pfizer para la elaboración y publicación del manuscrito, de cuyo contenido y redacción los autores son los únicos responsables.

Conflicto de intereses: Los miembros de INVERA han participado de eventos educacionales auspiciados por MSD, Pfizer, BD, Bagó y han recibido grants científicos de MSD, Biomerieux y Roche para el Proyecto Hospitales Hermanos. A su vez FP asistió a congresos auspiciados por MSD y Pfizer y recibió *grants* científicos de la Unión Europea, CDC y WHO/OMS-PAHO/OPS.

Bibliografía

1. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016. En: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf; consultado abril 2025.
2. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 56-66.
3. World Bank. By 2050, drug-resistant infections could cause global economic damage on par with 2008 financial crisis. Washington, DC: World Bank; 2016 Sep 18. En: <https://www.worldbank.org/en/news/press-release/2016/09/18/by-2050-drug-resistant-infections-could-cause-global-economic-damage-on-par-with-2008-financial-crisis>; consultado abril 2025.
4. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399: 629-55.
5. Council of the European Union. G20 summit in Buenos Aires, Argentina, 30 November – 1 December 2018. Brussels: Council of the EU; 2018. En: <https://www.consilium.europa.eu/es/meetings/international-summit/2018/11/30-01/>; consultado abril 2025.
6. Rosini R, Nicchi S, Pizza M, Rappuoli R. Vaccines against antimicrobial resistance. *Front Immunol* 2020; 11: 1048.
7. Ministerio de Salud Argentina. Enfoque Una Salud: estudios ambientales de la resistencia a los antimicrobianos. En: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2023-11/enfoque_una_salud_estudios_ambientales_resistencia_antimicrobianos_6112023.pdf; consultado noviembre 2025.
8. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003; 36: S11-23.
9. Lazar V, Oprea E, Ditu LM. Resistance, tolerance, virulence and bacterial pathogen fitness-current state and envisioned solutions for the near future. *Pathogens* 2023; 12: 746.
10. Celis Bustos YA, Rubio V, Camacho Navarro MM. Perspectiva histórica del origen evolutivo de la resistencia a antibióticos. *Revista Colombiana de Biotecnología* 2017; 19: 105-17.
11. Muteeb G, Rehman MT, Shahwan M, Aatif M. Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: a narrative review. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023; 16: 1615.
12. Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol* 2022; 20: 257-69.
13. Marcoleta AE, Arros P, Varas MA, et al. The highly diverse Antarctic Peninsula soil microbiota as a

- source of novel resistance genes. *Sci Total Environ* 2022; 810: 152003.
14. Prado T, Rey-Benito G, Miagostovich MP, et al. Waste-water-based epidemiology for preventing outbreaks and epidemics in Latin America - Lessons from the past and a look to the future. *Sci Total Environ* 2023; 865: 161210.
 15. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. Madrid: RAE. En: <https://dle.rae.es>; consultado abril 2025.
 16. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán". Informes anuales – antimicrobianos.com.ar. Buenos Aires: ANLIS Malbrán. En: <http://antimicrobianos.com.ar/category/informes-anuales/>; consultado abril 2025.
 17. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán". Informes anuales – antimicrobianos.com.ar. Buenos Aires: ANLIS Malbrán. En: <http://antimicrobianos.com.ar/category/analisis-de-ram/>; consultado abril 2025.
 18. Echegorry M, Marchetti P, Sanchez C, et al. National Multicenter Study on the Prevalence of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in the Post-COVID-19 Era in Argentina: The RECAP-AR Study. *Antibiotics (Basel)* 2024; 13: 1139.
 19. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet* 2024; 404:1199-226.
 20. Córdova E, Balbuena JP, Mykietiuik A, et al. Clinical characteristics and outcomes of bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase. Presentado en: 34th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID); 2024 Apr 27-30; Barcelona, Spain. Oral presentation. En: https://www.researchgate.net/publication/381577869_Clinical_characteristics_and_outcomes_of_bloodstream_infections_caused_by_metallo-beta-lactamase-producing_Enterobacteriales_in_Argentina; consultado mayo 2025.
 21. Cornistein W, Balasini C, Nuccetelli Y, et al. Prevalence and mortality associated with multidrug-resistant infections in adult intensive care units in Argentina (PREV-AR). *Antimicrob Agents Chemother* 2025; 69: e0142624.
 22. Singh A, Rani PS, Bandsode V, Nyamero M, Kumar S, Ahmed N. Drivers of virulence and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria in different settings: A genomic perspective. *Infect Genet Evol* 2024; 124: 105666.
 23. Baquero F, Garau J. Prudent use of antimicrobial agents: revisiting concepts and estimating perspectives in a global world. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 487-8.
 24. Fernández-Miyakawa ME, Chacana PA, Ibarra C. La resistencia a los antimicrobianos en bacterias de origen animal: una amenaza creciente. *Cien Vet* 2017; 19: 35-46.
 25. Tiseo K, Huber L, Gilbert M, Robinson TP, Van Boeckel TP. Global trends in antimicrobial use in food animals from 2017 to 2030. *Antibiotics (Basel)* 2020; 9: 918.
 26. Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA). Resolución 445/2024: Prohíbese uso, comercialización, elaboración y distribución de determinados principios activos antimicrobianos en productos veterinarios. Internet. Buenos Aires: SENASA; 2024. En: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolucion-445-2024-398661/texto>; consultado abril 2025.
 27. Bacanlı M, Başaran N. Importance of antibiotic residues in animal food. *Food Chem Toxicol* 2019; 125: 462-6.
 28. Allel K, Fernandez-Miyakawa M, Gaze, et al. Opportunities and challenges in antimicrobial resistance policy including animal production systems and humans across stakeholders in Argentina: a context and qualitative analysis. *BMJ Open* 2024; 14: e082156.
 29. de Mendieta JM, Argüello A, Menocal MA, et al. Emergence of NDM-producing Enterobacterales infections in companion animals from Argentina. *BMC Vet Res* 2024; 20: 174.
 30. Zurek L, Ghosh A. Insects represent a link between food animal farms and the urban environment for antibiotic resistance traits. *Appl Environ Microbiol* 2014; 80: 3562-7
 31. Elsohaby I, Samy A, Elmoslemany A, et al. Migratory wild birds as a potential disseminator of antimicrobial-resistant bacteria around Al-Asfar Lake, Eastern Saudi Arabia. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10: 260.
 32. Shah A, Alam S, Kabir M, et al. Migratory birds as the vehicle of transmission of multi drug resistant extended spectrum β lactamase producing *Escherichia fergusonii*, an emerging zoonotic pathogen. *Saudi J Biol Sci* 2022; 29: 3167-76.
 33. Ferguson, N. Doom: The Politics of Catastrophe. New York: Penguin Press, 2021.
 34. Magnano San Lio R, Favara G, Maugeri A, Barchitta M, Agodi A. How antimicrobial resistance is linked to climate change: an overview of two intertwined global challenges. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20:1681.

35. Sociedad Argentina de Infectología, Confederación Farmacéutica Argentina, Federación Farmacéutica de la República Argentina, Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital. Disposición de antimicrobianos vencidos: el rol del farmacéutico en la lucha contra la resistencia antimicrobiana. Documento inter-societario. Buenos Aires: SADI-COFA-FEFARA-AAFH; 2021. En: <https://www.fefara.org.ar/wp-content/uploads/2022/11/Documento-Disposicion-Final-ATM-Vencidos-SADI-FEFARA.pdf>; consultado abril 2025.
36. Argentina. Congreso de la Nación. Ley 27.680: Ley de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos. Boletín Oficial de la República Argentina; 2022. En: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/270118/20220824>; consultado abril 2025.
37. Valls S. El ultramaratonista que logró récords asombrosos explica cómo “programarse” para superar los límites. La Nación 2025. En: <https://www.lanacion.com.ar/salud/el-ultramaratonista-que-logro-records-asombrosos-explica-como-programarse-para-superar-los-limites-nid29042025/>; consultado mayo 2025.
38. Ozben T. Smart and green laboratories. How to implement IVDR, emerging technologies and sustainable practices in medical laboratories?. *Clin Chem Lab Med* 2023; 61: 531-4.
39. Gammie AJ, Lopez JB, Scott S. Imperative: reducing the environmental impact of clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2022; 61: 634-7.
40. Molero A, Calabrò M, Vignes M, Gouget B, Gruson D. Sustainability in healthcare: perspectives and reflections regarding laboratory medicine. *Ann Lab Med* 2021; 41: 139-44.
41. Naci H, Murphy P, Woods B, Lomas J, Wei J, Papanicolas I. Population-health impact of new drugs recommended by the National Institute for Health and Care Excellence in England during 2000-20: a retrospective analysis. *Lancet* 2025; 405: 50-60.
42. Laxminarayan R, Impalli I, Boeckel TP, Bennett A, Gandra S, Levinson J, et al. Sustainable access to effective antibiotics: a Lancet Series. *Lancet* 2024. En: <https://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/stories/series/antimicrobial-resistance/amr-series-exec-summ2024.pdf>; consultado mayo 2025.
43. Daniel GW, Schneider M, McClellan MB. Addressing antimicrobial resistance and stewardship: the priority antimicrobial value and entry (PAVE) Award. *JAMA* 2017; 318: 1103-4.
44. Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G. The “old” and the “new” antibiotics for MDR gram-negative pathogens: for whom, when, and how. *Front Public Health* 2019; 7: 151.
45. Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP). Geneva: GARDP. En: <https://gardp.org/>; consultado abril 2025.
46. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). DNDi: Best science for the most neglected. Geneva: DNDi. En: <https://dndi.org/>; consultado abril 2025.
47. Stokes JM, Yang K, Swanson K, et al. A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell* 2020; 180: 688-702.e13.
48. Yang K, Swanson K, Jin W, et al. Analyzing learned molecular representations for property prediction. *J Chem Inf Model* 2019; 59: 3370-88.
49. Bilal H, Khan MN, Khan S, et al. The role of artificial intelligence and machine learning in predicting and combating antimicrobial resistance. *Comput Struct Biotechnol J* 2025; 27: 423-39.
50. Cesaro A, Hoffman SC, Das P, de la Fuente-Nunez C. Challenges and applications of artificial intelligence in infectious diseases and antimicrobial resistance. *NPJ Antimicrob Resist* 2025; 3: 2.
51. Haks MC, Bottazzi B, Cecchinato V, et al. Molecular signatures of immunity and immunogenicity in infection and vaccination. *Front Immunol* 2017; 8: 1563.
52. Lundegaard C, Lund O, Nielsen M. Prediction of epitopes using neural network based methods. *J Immunol Methods* 2011; 374: 26-34.
53. Moxon R, Reche PA, Rappuoli R. Editorial: Reverse Vaccinology. *Front Immunol* 2019; 10: 2776.
54. Mak KK, Pichika MR. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug Discov Today* 2019; 24: 773-80.
55. Guzzi L. Fagoterapia: una alternativa emergente en la era de la multirresistencia antibiótica. *Actualizaciones en Sida e Infectología* 2023; 31:123.
56. Nacinovich F, Stanleoni MI. Virus que matan bacterias: “Volver al futuro” después de 100 años. *Actualizaciones en Sida e Infectología* 2023; 31: 215.
57. Endersen L, O'Mahony J, Hill C, Ross RP, McAuliffe O, Coffey A. Phage therapy in the food industry. *Annu Rev Food Sci Technol* 2014; 5: 327-49.
58. Diallo K, Dublanchet A. A Century of clinical use of phages: a literature review. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12: 751.
59. Górski A, Międzybrodzki R, Weber-Dąbrowska B, et al. Phage therapy: combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases. *Front Microbiol* 2016; 7: 1515.

60. Jorro-Baron F, Loudet CI, Cornistein W, et al. Optimising antibacterial utilisation in Argentine intensive care units: a quality improvement collaborative. *BMJ Qual Saf* 2025; 34: 590-600.
61. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 990-1001.
62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). GAIHN-AR: Global Action in Healthcare Network – Antimicrobial Resistance. Atlanta: CDC; 2025. En: <https://www.cdc.gov/international-infection-control/hcp/about/gaihn-ar.html>; consultado mayo 2025.
63. Investigación en Resistencia Antimicrobiana (INVERA). Asesoría Proyecto Hospitales Hermanos. Buenos Aires 2022. En: <https://www.invera.org/about-3>; consultado abril 2025.
64. Prieto MF, Moulin MO, Joannas G, et al. Implementación de un programa para mitigar la resistencia a los antimicrobianos en escenarios de bajos recursos. *Actualizaciones en Sida e Infectología* 2024; 31: 25-33.
65. Cornistein W, Belloso W, Malvicini A, et al. Implementation of a tailored made multimodal strategy to reduce health care associated infections (HAI) in ten hospitals from two Latin-American countries: a challenge to overcome inequities [poster]. Presented at: 34th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID); 2024 Apr 27–30; Barcelona, Spain.
66. Optimizing GAIHN-AR network microbiology laboratory assets for early detection of carbapenemase-producing organisms in limited resources settings: Argentine experience. antimicrobianos.com.ar. 2024 Buenos Aires: ANLIS Malbrán. En: <https://antimicrobianos.com.ar/2024/10/optimizing-gaihn-ar-network-microbiology-laboratory-assets-for-early-detection-of-carbapenemase-producing-organisms-in-limited-resources-settings-argentine-experience/>; consultado en abril 2025.
67. Hasso-Agopsowicz M, Sparrow E, Cameron AM, et al. The role of vaccines in reducing antimicrobial resistance: a review of potential impact of vaccines on AMR and insights across 16 vaccines and pathogens. *Vaccine* 2024; 42: S1-8.
68. Buchy P, Ascioğlu S, Buisson Y, et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis* 2020; 90: 188-96.
69. Sallam M, Snýgg J, Allam D, Kassem R. From protection to prevention: redefining vaccines in the context of antimicrobial resistance. *Cureus* 2024; 16: e60551.
70. Lien CE, Chou YJ, Shen YJ, Tsai T, Huang N. Population-based assessment of factors influencing antibiotic prescribing for adults with dengue infection in Taiwan. *PLoS Negl Trop Dis* 2022; 16: e0010198.
71. Kim C, Holm M, Frost I, Hasso-Agopsowicz M, Abbas K. Global and regional burden of attributable and associated bacterial antimicrobial resistance avertable by vaccination: modelling study. *BMJ Glob Health* 2023; 8: e011341.
72. Gabutti G. Available evidence and potential for vaccines for reduction in antibiotic prescriptions. *Hum Vaccin Immunother* 2022; 18: 2151291.
73. Molnar D, La EM, Verelst F, et al. Public health impact of the adjuvanted RSVPreF3 vaccine for respiratory syncytial virus prevention among older adults in the United States. *Infect Dis Ther* 2024; 13: 827-44.
74. MacFadden DR, Maxwell C, Bowdish D, et al. Coronavirus disease 2019 vaccination is associated with reduced outpatient antibiotic prescribing in older adults with confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a population-wide cohort study. *Clin Infect Dis* 2023; 77: 362-70.
75. Pawaskar M, Fergie J, Harley C, et al. Impact of universal varicella vaccination on the use and cost of antibiotics and antivirals for varicella management in the United States. *PLoS One* 2022; 17: e0269916.
76. Lewnard JA, Lo NC, Arinaminpathy N, Frost I, Laxminarayan R. Childhood vaccines and antibiotic use in low- and middle-income countries. *Nature* 2020; 581: 94-9.
77. Lewnard JA, Fries LF, Cho I, Chen J, Laxminarayan R. Prevention of antimicrobial prescribing among infants following maternal vaccination against respiratory syncytial virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022; 119: e2112410119.
78. Younas M, Royer J, Winders HR, et al. Temporal association between influenza vaccination coverage and ambulatory antibiotic use in children. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41: 600-2.
79. Kwong JC, Maaten S, Upshur RE, Patrick DM, Marra F. The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 750-6.
80. van Heuvel L, Paget J, Dückers M, Caini S. The impact of influenza and pneumococcal vaccination on antibiotic use: an updated systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2023; 12: 70.

81. Maugeri A, Barchitta M, Agodi A. Vaccination coverage in Italian children and antimicrobial resistance: an ecological analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2022; 11: 136.
82. Mullins LP, Mason E, Winter K, Sadarangani M. Vaccination is an integral strategy to combat antimicrobial resistance. *PLoS Pathog* 2023; 19: e1011379.
83. World Health Organization. Estimating the impact of vaccines in reducing antimicrobial resistance and antibiotic use: technical report. Geneva: WHO 2024 En: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240098787>; consultado mayo 2025.
84. Yan J, Nielsen TB, Lu P, et al. A protein-free vaccine stimulates innate immunity and protects against nosocomial pathogens. *Sci Transl Med* 2023; 15: eadf9556.
85. Bacterial vaccines in clinical and preclinical development 2021: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2022. En: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052451>; consultado abril 2025.
86. Argentina. Congreso de la Nación. Ley 27.491: Control de enfermedades prevenibles por vacunación. Boletín Oficial de la República Argentina 2019 En: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/199515/20190104>; consultado abril 2025.
87. Allerton F, Russell J. Antimicrobial stewardship in veterinary medicine: a review of online resources. *JAC Antimicrob Resist* 2023; 5: dlad058.
88. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Internet. Atlanta: CDC 2019. En: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/hcp/core-elements/hospital.html>; consultado mayo 2025.
89. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Executive summary: implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the infectious diseases society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1197-202.
90. Laytner LA, Trautner BW, Nash S, et al. Lack of knowledge of antibiotic risks contributes to primary care patients' expectations of antibiotics for common symptoms. *Ann Fam Med* 2024; 22: 421-5.
91. Lecky DM, McNulty CA, Adriaenssens N, et al. Development of an educational resource on microbes, hygiene and prudent antibiotic use for junior and senior school children. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: v23-31.
92. Hayes C, Young V, Brown C, et al. International promotion of e-Bug, an infection prevention and control educational intervention: survey of partners across 14 countries. *JAC Antimicrob Resist* 2020; 2: dlaa003.
93. Nacinovich F, Staneloni MI, Nuccetelli Y, et al. El futuro es hoy: una encuesta en docentes como inicio de un proyecto educativo sobre la Resistencia a los Antibióticos (RAM) en escuelas de Argentina. En: Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología; 2025; Buenos Aires, Argentina.
94. Alianza Argentina de Pacientes (ALAPA). Buenos Aires. En: <https://alianzapacientes.org/>; consultado abril 2025.
95. Levy Hara G, Kanj SS, Pagani L, et al. Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the antimicrobial stewardship and resistance working groups of the international society of chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48: 239-46.
96. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 847-56.
97. Organización Mundial de la Salud. Programas de optimización de los antimicrobianos en instituciones sanitarias de los países de ingresos bajos y medianos: manual práctico. Ginebra: OMS 2020. En: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/335947>; consultado abril 2025.
98. Worldwide Antimicrobial Resistance National/International Network Group (WARNING) Collaborators. Ten golden rules for optimal antibiotic use in hospital settings: the WARNING call to action. *World J Emerg Surg* 2023; 18: 50.
99. Spellberg B, Rice LB. The shorter is better movement: past, present, future. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29: 141-2.
100. Sinay S. Entre vivir para cooperar o vivir para competir. *La Nación*; Conversaciones de domingo. Buenos Aires 2025. En: <https://www.lanacion.com.ar/conversaciones-de-domingo/entre-vivir-para-cooperar-o-vivir-para-competir-nid11052025/>; consultado mayo 2025.