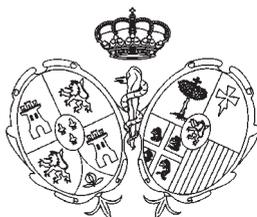


**Solemne apertura del curso
de las
Academias de Aragón**

Paraninfo de la Universidad de Zaragoza
Zaragoza, 25 de octubre de 2022



Solemne apertura del curso de las Academias de Aragón



Paraninfo de la Universidad de Zaragoza
Zaragoza, 25 de octubre de 2022

Edita:

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Colabora:

Academia de Farmacia Reino de Aragón

Depósito Legal:

Z 1441-2022

Imprime:

Cometa, S.A.

Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

Índice

Lección inaugural: “La resistencia a los antibióticos desde un enfoque <i>One Health</i> ”, por la ILMA. SRA. D. ^a CARMEN TORRES MANRIQUE	5
Intervención del presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”, EXCMO. SR. D. SANTIAGO ANDRÉS MAGALLÓN.....	39
Elenco de Académicos.....	45
Real Academia de Nobles y Bellas Artes de San Luis	47
Real Academia de Medicina de Zaragoza.....	57
Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza.....	71
Academia Aragonesa de Jurisprudencia y Legislación	79
Academia de Farmacia “Reino de Aragón”	87

*La resistencia a los antibióticos
desde un enfoque One Health*

ILMA. SRA. D.^a CARMEN TORRES MANRIQUE

Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular
de la Universidad de La Rioja y Académica de Número
de la Academia de Farmacia Reino de Aragón

Excelentísimas e ilustrísimas autoridades y Rector Magnifico
de la Universidad de Zaragoza,
excelentísimos miembros de las academias de Aragón,
compañeros, amigos,
señoras y señores.

Es para mí un verdadero honor haber sido designada para impartir la lección inaugural de la apertura del curso 2022-23 de las Academias de Aragón, lo cual agradezco mucho. Es un reto importante para mí, y un lujo poder hacerlo en este magnífico entorno del Paraninfo.

Hemos pasado momentos muy difíciles con la pandemia del COVID, pero hay otras amenazas de salud pública que tenemos que abordar y una de ellas es la de la resistencia a los antibióticos. Este será el tema que desarrollaré en esta lección inaugural y que forma parte de la línea de investigación que he llevado a cabo durante las últimas décadas, planteando la importancia de abordar el problema desde una perspectiva integral, desde un enfoque “*One Health*”.

*A mi familia,
por su constante apoyo y por ser la luz que guía mis pasos*

Introducción. El éxito y el fracaso de los antibióticos

Hace casi un siglo, en 1928, el investigador escocés Alexander Fleming descubrió de manera casual la penicilina, aunque no fue hasta comienzos de la década de los 40 cuando pudo obtenerse en gran cantidad para su uso en el tratamiento de las infecciones, gracias a los trabajos de Florey y Chain. De manera conjunta, Fleming, Florey y Chain recibían el Premio Nobel de Medicina en 1945.

La penicilina fue el primer antibiótico que se descubrió, producido de manera natural por el hongo *Penicillium*, lo cual representó uno de los mayores avances de la historia de la medicina y un hito para la humanidad. Suponía el comienzo de la era de los antibióticos. Revistas de la época ya anunciaban las bondades de estas “balas mágicas”, de estos “medicamentos prodigiosos” contra las bacterias patógenas, indicando que “*gracias a la penicilina, nuestros soldados volverán a casa*” (Figura 1). Se trataba de los soldados de la segunda guerra mundial, que morían en muchos casos por infecciones provocadas por bacterias como *Staphylococcus aureus*, muy sensible en aquel momento a la penicilina, y que con este fármaco se podrían curar. Durante las décadas siguientes, se descubrieron muchos antibióticos producidos por distintos microorganismos y paralelamente, la industria farmacéutica consiguió asimismo modificar muchas de estas moléculas para obtener derivados



Figura 1. Imagen publicada en la revista Life Magazin en 1944, ensalzando los beneficios del descubrimiento de la penicilina.

semisintéticos o compuestos sintéticos con alta actividad antimicrobiana. Las décadas de los 40's a los 80's del siglo pasado constituyeron la época dorada de los antibióticos, y disponíamos de un amplio arsenal de estos maravillosos fármacos, con los cuales se consiguió reducir drásticamente la mortalidad asociada a las infecciones bacterianas, apoyado también por el avance en las técnicas de higiene y de control de la infección y el desarrollo de las vacunas. Se pensaba que se había vencido la batalla contra las enfermedades infecciosas.

En la actualidad, después de 8 décadas de uso de los antibióticos (en muchos casos abusivo y/o inapropiado) en el ámbito humano y animal, nos encontramos en una situación alarmante. El problema de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos (RAM) es extremadamente grave y puede poner en peligro no solo el tratamiento de las enfermedades infecciosas, sino también muchos de los avances de la medicina moderna que requieren el uso de dichos fármacos como profilácticos para poder realizarlos (trasplantes, cirugía mayor y menor, cesáreas, extracciones dentarias,...).

Numerosas organizaciones científicas y sanitarias nacionales e internacionales han alertado del peligro que supone la RAM, entre ellos la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, que la considera como una de las amenazas más graves en salud mundial y urge a tomar medidas globales para intentar controlarla. La problemática de la RAM no solo se restringe al ámbito científico y sanitario, sino que entidades y organizaciones políticas y económicas (Banco Mundial, Naciones Unidas, G7, Foro de Davos...) se han hecho eco del problema de la RAM y asimismo urgen en la necesidad de buscar soluciones de manera global e integrada. Y es que la RAM no es solo un problema para la salud de las personas y de los animales, sino que tiene un alto coste económico y además puede poner en peligro muchos de los objetivos del desarrollo sostenible, como veremos más adelante.

De acuerdo con el informe O'Neil realizado en 2014,² el número de muertes en la Unión Europea (UE) debido a bacterias multiresistentes (BMR) se estima en 35.000 personas al año, con un coste de 1,5 billones de euros y 2,5 millones de hospitalizaciones extras. La previsión para 2050, si no se toman las medidas oportunas, es que el número se incremente a 10 millones de muertes (muy especialmente en países de baja renta, en África y Asia), y que el coste pueda llegar a los 3 trillones de euros. Si no se controla el problema, en 35 años la RAM puede desbancar al cáncer como primera causa de muerte.

Asimismo, en un reciente informe publicado en 2012 se analiza por modelos estadísticos de predicción el coste global de la RAM a nivel mundial en el año 2019,³ estimándose en 1,27 millones de muertes directamente atribuibles a infecciones por BMR (esta cantidad subiría a 4,5 millones en muertes asociadas con BMR), con diferencias claras entre los

países de baja y de alta renta. Este estudio sitúa a dos bacterias entre las más relevantes en relación con las muertes atribuidas a la RAM, este es el caso de *Escherichia coli* (resistente a cefalosporinas de tercera generación) y *Staphylococcus aureus* (resistente a meticilina, denominado SARM).

Cada vez es más frecuente la existencia de bacterias que son resistentes a casi todos los antibióticos disponibles, incluidos los de último recurso, y este tipo de BMR no solo se encuentran causando infecciones en los hospitales sino también están diseminadas en las granjas, en las plantas depuradoras de aguas residuales, en las aguas superficiales, en los alimentos, en los animales domésticos y silvestres etc, y en un contexto de globalización, se diseminan fácilmente. Por ello, el abordaje de la RAM debe realizarse desde un enfoque global que incluya el ámbito humano, animal y ambiental, que es lo que denominamos hoy día enfoque One Health (Una salud única), y que trataremos enseguida.

Pero, ¿Cómo hemos llegado a esta situación? ¿Cómo surge la RAM? ¿Qué factores han condicionado su desarrollo? ¿A qué sectores afecta? ¿Qué estrategias se están llevando a cabo y cuáles son las posibles alternativas de futuro? ¿Por qué la necesidad de un abordaje One Health? Todas estas cuestiones se han planteado desde hace algún tiempo e intentaré presentarlas seguidamente.

Uso de antibióticos en el ámbito humano y animal

La resistencia a los antibióticos está íntimamente asociada a su uso. Los antibióticos se utilizan tanto en personas como en animales con una finalidad terapéutica (para tratar una infección) o profiláctica (para prevenir infecciones). Asimismo, se utilizan en muy baja cantidad en la agricultura. Durante mucho tiempo los antibióticos se han empleado también como factores del crecimiento en animales destinados al consumo humano (como por ejemplo el ganado porcino o aviar). Con este fin se utilizaban los antibióticos en muy baja dosis durante toda la vida del animal. Generalmente eran antibióticos diferentes a los empleados en medicina humana pero que presentaban los mismos mecanismos de acción y de resistencia. Sin embargo, debido a los trabajos realizados por distintos equipos de investigación, fundamentalmente europeos (entre ellos, el grupo de One Health-UR de la Universidad de La Rioja) en los que se correlacionaba el uso de antibióticos como promotores del crecimiento animal y el aumento de la resistencia a los mismos en bacterias implicadas en patología humana, se prohibió de forma cautelara dicha utilización en la UE. Esta prohibición se inició en 1997 para alguno de los antibióticos (por ejemplo, la avoparcina o la tilosina por su relación con la resistencia a la vancomicina o la eritromicina de uso en los seres humanos) y se completó en 2006, año

en el que se prohibió cualquier uso de antibióticos con la finalidad de promover el crecimiento animal en la UE. Otros países extracomunitarios fueron prohibiendo el uso de antibióticos como promotores del crecimiento animal, pero todavía hay muchos países que los emplean. Según el último informe de la Organización Mundial de Salud Animal, en 2019 una cuarta parte de los 160 países analizados consumían antibióticos como promotores del crecimiento animal, todos ellos fuera de la UE.⁴ En algunos de estos países su normativa les permitía su uso y en otros no existía legislación al respecto.⁴ Recientemente, en la UE se ha aprobado un nuevo reglamento con amplias restricciones en el uso profiláctico de antibióticos en animales, de obligado cumplimiento a partir de 2022.⁵

España siempre se ha situado entre los países de la UE con mayor consumo de antibióticos tanto en personas como en animales, junto con otros países del mediterráneo y ello se ha correlacionado con una elevada tasa de resistencia tanto en clínica humana como en veterinaria. Esto exige medidas para un uso responsable de los antibióticos en el ámbito humano y animal.⁶ Veremos más adelante las acciones que se están llevando a cabo en los últimos años, muchas de ellas impulsadas por el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), que están mejorando esta situación en nuestro país, aunque todavía hay mucho camino por recorrer.

¿Qué son los antibióticos y que mecanismos usan las bacterias para hacerse resistentes?

Los antibióticos son compuestos que producen de manera natural los microorganismos, con mucha frecuencia bacterias y hongos del suelo, con actividad frente a otros microorganismos que conviven en el mismo nicho ecológico, y por tanto compiten por los nutrientes. La industria farmacéutica ha conseguido modificar muchas de estas moléculas para mejorar sus características y su actividad antimicrobiana. Por otro lado, existen también compuestos sintéticos con actividad antibacteriana que se han incluido en el arsenal terapéutico (como las quinolonas, entre otros muchos) y a los que también incluiremos en este texto dentro de los antibióticos.

Los antibióticos actúan inhibiendo el crecimiento o destruyendo a las bacterias sensibles, siendo, por tanto, eficaces en el tratamiento de las infecciones. Cuando una bacteria desarrolla un mecanismo de resistencia frente a uno o varios antibióticos, estos son ineficaces frente a la bacteria y no podrán ser usados en el tratamiento de las infecciones.

Los mecanismos que desarrollan las bacterias para hacerse resistentes a los antibióticos pueden ser de varios tipos:

- Evitar que el antibiótico penetre en la bacteria. Para ello, la bacteria puede modificar su membrana o su pared haciéndola impermeable al fármaco.
- Expulsar el fármaco al exterior de la bacteria, mediante bombas de expulsión.
- Producir enzimas que modifican o inactivan al antibiótico impidiéndole actuar. Un ejemplo muy relevante son las enzimas beta-lactamasas que hidrolizan los antibióticos de mayor relevancia clínica, los beta-lactámicos, o las enzimas modificantes de aminoglucósidos.
- Modificar la diana del antibiótico, de tal manera que esta no pueda unirse al fármaco.
- Proteger la diana para evitar que interactúe con el antibiótico.

Las bacterias pueden adquirir estos mecanismos de resistencia mediante dos estrategias:

- A) Mutaciones. Cada vez que la célula se divide, duplica su material genético, y cada vez que lo hace, puede cometer errores (mutaciones). Las mutaciones también se pueden generar por otras muchas causas (radiación UV, agentes mutagénicos...). Las mutaciones pueden ser negativas para la vida de la célula (causándole incluso la muerte) pero en ocasiones pueden proporcionarle la posibilidad de sobrevivir en condiciones que antes no era posible, por ejemplo, en presencia de antibióticos. La resistencia a los antibióticos por mutaciones se transmite por vía vertical (de la célula madre a la célula hija), pero no se transfieren de una bacteria a otra (transferencia horizontal), y por tanto tiene importancia epidemiológica moderada.
- B) Adquisición de material genético exógeno, procedente de otras bacterias. Muchos de los genes de resistencia a los antibióticos están vehiculizados en elementos genéticos que pueden ser movilizados de una bacteria a otra, usando distintas estrategias (muy especialmente, por conjugación bacteriana). Dentro de estos elementos genéticos móviles destacan los plásmidos, los cuales pueden ser conjugativos y esto les permite ser transferidos fácilmente de una bacteria a otra para lo que requiere el contacto físico estrecho entre ellas y la formación del canal sexual que permita su paso. Esta transferencia horizontal (bacteria-bacteria) tiene un gran interés epidemiológico y es responsable de muchos de los eventos de diseminación de la RAM. Los plásmidos pueden contener uno o varios genes de resistencia a antibióticos y por tanto se pueden seleccionar mediante el uso de cualquiera de ellos. Se sabe

que hay plásmidos epidémicos, que con una gran facilidad son capaces de diseminarse y si se encuentran en bacterias que tienen una alta capacidad de adaptación (clones epidémicos) pueden causar problemas importantes, sobre todo en un ambiente con presencia de antibióticos.

Efecto de los antibióticos en la microbiota de las personas y animales

Cuando las personas o los animales toman antibióticos, estos actúan frente a las bacterias patógenas causantes de la infección, eliminándolas si estas son sensibles al fármaco. Sin embargo, también afectan de manera secundaria a la microbiota endógena presente en nuestro organismo o a la de los animales, que se expondrá a la acción de los antibióticos por lo que se pueden seleccionar bacterias con mecanismos de resistencia a los mismos.

En los últimos años existe un enorme interés por el estudio del microbioma humano (que está compuesto de todas las bacterias y genes bacterianos presentes en nuestro organismo). De hecho, se sabe que en nuestro organismo hay 10 veces más bacterias que células humanas y 100 veces más genes bacterianos que genes humanos. Dentro del microbioma humano, el intestinal es especialmente abundante y diverso. En nuestras heces puede haber en torno a 10^{10} - 10^{11} bacterias/gramo. De hecho, el peso de las bacterias de nuestro organismo puede oscilar entre 1,5-2 kg. El microbioma intestinal desempeña funciones muy importantes para nuestra salud y su alteración se relaciona con enfermedades muy diversas. Los animales también tienen su propio microbioma, siendo también el intestinal el más abundante y diverso. Dentro del microbioma intestinal de las personas y de los animales sanos, existen bacterias comensales que conviven en armonía entre sí. Estas bacterias comensales, pueden ser patógenos oportunistas cuando escapan de la localización intestinal y llegan a otras localizaciones del organismo (orina, sangre etc) y, por tanto, una bacteria intestinal comensal y “amiga”, se puede convertir en una bacteria patógena que puede causar infecciones de diferente gravedad, que requieren generalmente el uso de antibióticos. Si estas bacterias son resistentes a los mismos, existirán problemas para su tratamiento y erradicación. Dentro de las bacterias comensales que habitan en el ecosistema intestinal de las personas y de los animales destaca *Escherichia coli*, que precisamente se sitúa a la cabeza entre los patógenos oportunistas que se detectan en nuestros hospitales. Otras dos bacterias especialmente relevantes son *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus*, que asimismo son comensales de nuestro organismo e importantes patógenos oportunistas causantes de infecciones.³

Por todo ello, cuando las personas o los animales toman antibióticos, muy especialmente por vía oral, estos fármacos actúan de manera secun-

daria sobre la microbiota intestinal, eliminando la población bacteriana sensible y favoreciendo el crecimiento de la población resistente. Además, favorecen la transferencia horizontal de genes de resistencia a antibióticos entre bacterias y se pueden generar BMR a nivel intestinal que a través de las heces pueden llegar a las aguas residuales y al medioambiente. Asimismo, estas bacterias pueden contaminar los alimentos durante el sacrificio y evisceración de los animales. Las bacterias resistentes a antibióticos que alcanzan el ambiente pueden contaminar las aguas superficiales, el suelo, los alimentos, los animales de vida libre (incluido las aves migratorias), etc. Por tanto, las bacterias (incluidas las BMR y los genes de resistencia que contienen) se diseminan entre el ecosistema humano, animal y ambiental y también en los alimentos, pudiendo posteriormente estas bacterias causar infecciones en las personas y en los animales (Figura 2).

Si tenemos en cuenta el número de personas en el planeta (cerca de 8.000 millones en 2020), nos podemos hacer una idea del número de bacterias de nuestro intestino que pueden pasar al ambiente a través de las heces. Si a esto le sumamos el número de animales y sus correspondientes microbiotas, realmente el impacto es enorme.

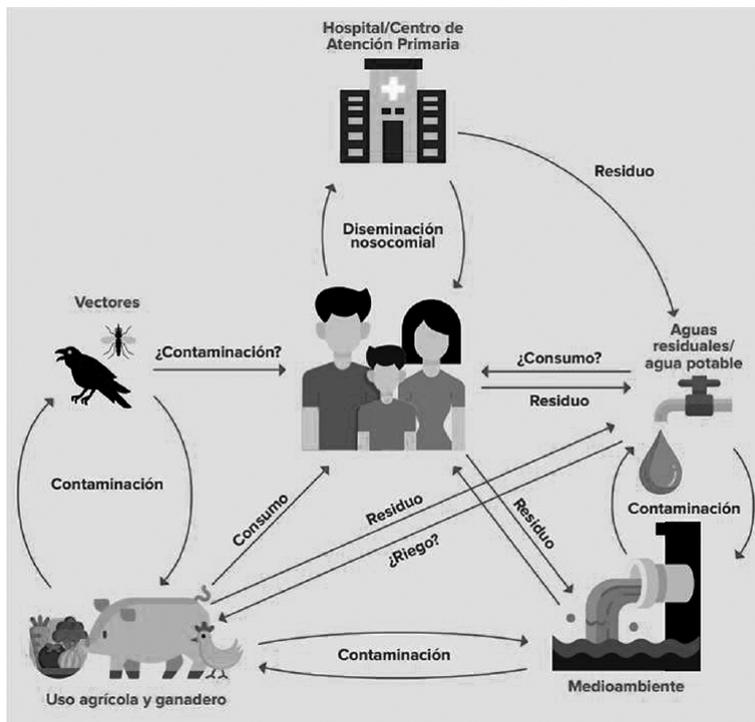


Figura 2. Diseminación de antimicrobianos, bacterias resistentes y genes de resistencia. Adaptada de Timothy (2018) por PRAN-MA, 2022.

Las personas y los animales enferman y por tanto requieren el uso de los antibióticos para su tratamiento, siendo en esta situación la selección de resistencias un efecto secundario inevitable que debemos asumir. El problema se amplifica cuando los antibióticos se usan de manera incorrecta e innecesaria, ya que el impacto, como se ha visto, es importante.

Concepto One Health y Global Health en la RAM

Hoy día está claro que la salud de las personas, la de los animales y el medioambiente están entrelazados. De esta forma, los estudios de la RAM a nivel local deben abordarse desde un enfoque One Health (una Salud Única) incluyendo de manera conjunta el ecosistema humano, animal y ambiental, ya que los esfuerzos aislados de los diferentes sectores no son suficientes para atajar el problema de la resistencia,⁷⁻¹¹ dado que existe una interconexión entre ellos, como hemos visto en el apartado anterior (Figura 3).

Pero también se debe abordar desde un enfoque Global Health (Salud Global). Las personas y los animales viajan (con sus microbiotas) usando medios de transporte rápidos (aviones ...), que permiten que si se produce la selección de una BMR en una parte del mundo en pocas horas se encuentre en zonas geográficas muy lejanas¹² (Figura 3). Esto lo hemos observado, por ejemplo, en el caso de cepas de *E. coli* resistentes a carbapenémicos (antibióticos beta-lactámicos de último recurso) por la producción de un nuevo tipo de enzima carbapenemasa (NDM), detectadas en muestras ambientales y clínicas en la India, sucediendo que en breve

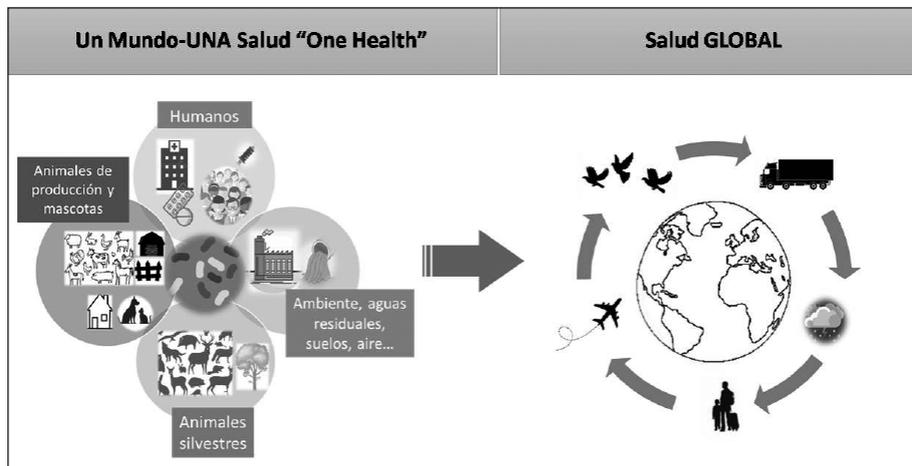


Figura 3. Concepto One Health y Global Health aplicado a la diseminación de microorganismos multiresistentes a antibióticos.

periodo de tiempo se detectaron cepas similares en hospitales localizados a miles de km de distancia en Europa o América. Por otro lado, las aves migratorias y otros animales que recorren grandes distancias también pueden contribuir a la dispersión de BMR en sus viajes de miles de km, entre continentes. Además, los movimientos migratorios de personas, los desastres naturales, etc. pueden ser elementos importantes en este enfoque global de la diseminación de la RAM.⁸

El medioambiente: el ecosistema olvidado en el análisis de la RAM

La RAM, como fenómeno generalizado y de carácter global en el que está implicada la totalidad del mundo microbiano, es por lo tanto también un problema medioambiental. Tradicionalmente la RAM se ha relacionado con el ámbito clínico humano o animal y el medioambiente (MA) ha sido durante años el compartimento olvidado en el análisis de la RAM. Sin embargo, en la actualidad existe una preocupación creciente por el impacto de la RAM en el MA, ya que en los ecosistemas naturales podemos encontrar tanto antimicrobianos, como bacterias resistentes y genes de resistencia, que pueden llegar desde distintas fuentes de emisión, y que después se diseminan por diferentes ecosistemas ambientales.¹¹

Los antimicrobianos pueden provenir de industrias farmacéuticas con sistemas de depuración insuficientes, descarte inadecuado de los antimicrobianos prescritos y no usados, excreción (fundamentalmente orina y heces) de personas, animales domésticos, ganado o acuicultura. La presencia y abundancia de las distintas moléculas dependerá de su uso y consumo, del proceso de absorción y metabolismo en personas o animales y también de su persistencia como sustancia activa en el MA. Así, por ejemplo, las quinolonas se caracterizan por una alta persistencia en el MA contrariamente a los betalactámicos que permanecen menos tiempo como sustancias activas.

Las bacterias resistentes y los genes de resistencia llegan asimismo al MA, sobre todo a través de las heces procedentes de la microbiota intestinal de animales y seres humanos. Los animales de producción pueden albergar BMR portadoras de genes de gran relevancia en salud pública en su microbiota, como es el caso de cepas *E. coli* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) o resistentes a la colistina, o cepas SARM, entre otras. El uso de antibióticos en acuicultura genera también un aumento de bacterias resistentes que son vertidas al MA. Otra fuente importante de RAM son los efluentes de los hospitales, ya que los pacientes pueden ser portadores de BMR de especial interés sanitario.

El MA además de ser un agente receptor-recolector de los distintos determinantes de resistencia, también desempeña un papel fundamental

en la diseminación de la RAM. Los determinantes de resistencia, una vez en el MA procedentes de distintas fuentes, se dispersan a través de varias rutas.

Merecen especial atención las estaciones de depuración de aguas residuales (EDAR), que reciben, como se ha comentado, los vertidos generados de las distintas actividades humanas, tanto domésticas como industriales, agrícolas o ganaderas, y también los efluentes de los hospitales. Estas EDAR además de restos de antibióticos o bacterias y genes de resistencia también reciben aguas residuales con metales pesados o biocidas cuya presencia puede contribuir a la co-selección y/o mantenimiento de la RAM, ya que en muchas ocasiones los genes de resistencia a antibióticos, metales y biocidas se encuentran en los mismos elementos genéticos.¹³ El análisis de las aguas residuales permite realizar una vigilancia epidemiológica medioambiental, ya que son una importante fuente de información tal y como se ha demostrado en la pandemia para rastrear y monitorear el SARV-Cov-2. Del mismo modo, las EDAR, su microbioma y resistoma, deben ser vigilados para controlar la diseminación de la RAM al medioambiente. Son puntos críticos y su contribución a la selección y diseminación de la RAM debe ser también evaluada.¹¹

Los efluentes de las EDAR son considerados como una de las principales rutas de dispersión de la RAM. Son muchas las publicaciones que advierten de la alta carga de bacterias resistentes en algunos efluentes que son vertidos a los ríos.¹⁴⁻¹⁷ La presencia depende del tipo de agua tratada y de las características del proceso de depuración. La capacidad de supervivencia y multiplicación de las BMR vertidas dependerá del ambiente en que se dispersen, pero puede ser elevada.

Las EDAR, como consecuencia del tratamiento de las aguas, generan también residuos llamados lodos que suelen aplicarse a suelos agrícolas por contener sustancias de alto valor agronómico. Los lodos han de ser tratados ya que pueden ser fuente de contaminantes como metales pesados o patógenos entre otros, cuyos valores máximos permitidos están regulados para poder ser empleados como enmiendas agrícolas. Sin embargo, pueden también presentar una alta carga de determinantes de resistencia, especialmente de genes de resistencia, cuya presencia debería ser vigilada y regulada, además de requerir una evaluación de los tratamientos de los lodos antes de ser empleados en la práctica agrícola, debido a su contribución en la diseminación de RAM en el MA.

Los purines y el estiércol procedente de granjas son otro punto caliente de la dispersión de BMR en el medio ambiente y que pueden contener una gran concentración de BMR y antimicrobianos, procedentes de los animales de producción, que hay que controlar. Una vez depositados en suelo, se pueden diseminar a través del agua, suelo, aire y fauna silvestre.^{11, 18}

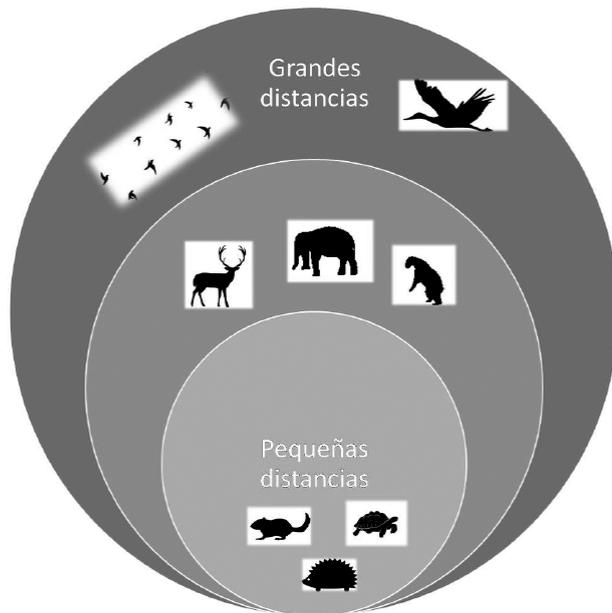


Figura 4. En los estudios de medioambiente y RAM, según el modelo animal que se utilice se podrá analizar el impacto de la dispersión de bacterias multiresistentes en pequeñas, medianas o largas distancias.

Por último, otro agente de dispersión de la RAM es la fauna silvestre. Los animales silvestres pueden estar en contacto más o menos cercano con los residuos humanos o con los de los animales de producción, y captar BMR que posteriormente, se dispersarían en el ambiente.¹⁹⁻²⁴ En función del tipo de animal, estos pueden estar involucrados en dispersión en zonas cercanas (pequeños animales), medianas distancias (mamíferos de mayor tamaño) o largas distancias (un ejemplo lo constituyen las aves migratorias) (Figura 4). Así, por ejemplo, se ha descrito la importancia de las gaviotas y las cigüeñas en la dispersión de BMR de gran relevancia en salud pública.^{22, 25}

¿Afecta La RAM a la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)?

El problema de la RAM también debe ser abordado en el contexto del **Desarrollo Sostenible** ya que es una importante amenaza mundial presente y futura para la salud pública y para los medios de vida, poniendo

en riesgo el logro de los distintos objetivos de desarrollo sostenible (ODS) planteados por la Organización de Naciones Unidas (ONU).

Es sin duda una pieza fundamental directamente implicada para alcanzar el ODS.3. relativo a la **Salud y Bienestar**, ya que los antibióticos son imprescindibles en todos los sistemas de salud, tanto en cuidados básicos esenciales para la calidad de vida, como en la medicina moderna. Recientemente, se revisaron los indicadores de los ODS y la OMS propuso incluir nuevos indicadores específicos de la RAM 3.d.2. “*Porcentaje de infecciones del torrente sanguíneo debidas a organismos resistentes*” y 3.d.3 “*Proporción de establecimientos de salud que cuentan con un conjunto básico de medicamentos esenciales relevantes disponibles y asequibles de forma sostenible*”. Además de estos, los logros de muchos otros indicadores del ODS.3. se ven dificultados directa o indirectamente con el aumento de RAM, que conduce a una buena salud y cobertura sanitaria universal inalcanzable. Más allá del ODS.3. la RAM se sitúa transversalmente con la ejecución de muchos otros.

El ODS.1. de poner **Fin a la pobreza**, también se ve comprometido por la RAM debido a la relación entre enfermedades infecciosas y pobreza, incrementada por la RAM. Según la OMS “la RAM podría empujar a 28,3 millones de personas a la pobreza extrema para 2050 debido a los altos costos del tratamiento y las infecciones crónicas”.

Del mismo modo, la RAM afecta desproporcionalmente a los países en vías de desarrollo y compromete el logro del ODS.10. de **Reducir las desigualdades**. Por otro lado, el uso de antibióticos en la producción de alimentos, especialmente en ganadería, y su impacto en la producción animal y la seguridad alimentaria, está afectando a la consecución del ODS.12. de **Producción y consumo responsables**, pero también al ODS.2. de **Hambre cero**, ya que la salud de los animales impacta sobre los medios de subsistencia de determinadas poblaciones y sobre la seguridad alimentaria en general. Se relaciona también con el aumento de la demanda de proteína animal y el aumento del consumo de antimicrobianos para este fin.

En este mismo contexto, el ODS.6. de **Garantizar agua limpia y saneamiento**, es fundamental sobre todo en los países en vías de desarrollo donde no existe una gestión para el saneamiento del agua y a menudo está contaminada con heces y con una alta tasa de bacterias multiresistentes.

El papel del medioambiente en la diseminación de la RAM a través de distintas vías y con la intervención de multitud de agentes, compromete asimismo la consecución de los ODS relacionados directamente con el medioambiente, ODS.13. **Acción por el clima** y ODS.15. **Vida de ecosistemas terrestres**.

Por último, la necesidad de trabajar conjuntamente para luchar contra la RAM, resaltando como ejemplo la alianza entre las distintas agencias

europas (EMA, ECDC, EFSA, EEA), destaca como un perfecto modelo para implementar el ODS.17. de una **Alianza mundial para lograr el desarrollo sostenible**.

El Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN): una apuesta crucial en España para abordar el problema

El PRAN fue aprobado en nuestro país en el año 2014, por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud y por la Conferencia Intersectorial de Agricultura, como respuesta a la demanda de Europa para que se llevase a cabo un abordaje conjunto del problema de la RAM en los países miembros; está integrado en la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). Fue una apuesta importante ante la envergadura del problema al que nos estábamos enfrentando, que requería sumar esfuerzos desde una perspectiva global. El período de vigencia del primer plan fue de cinco años (2014-2018), el cual fue seguido por el segundo plan (2019-2021) y en la actualidad se acaba de firmar el tercer plan para el periodo 2022-2024, el cual ahonda aún más en la perspectiva One Health, incluyendo no solo los ámbitos humano y animal, sino también dando un protagonismo importante al ámbito medioambiental.^{11, 26}

La actividad del PRAN en nuestro país ha sido un punto de inflexión importante en la lucha frente a la RAM y se articula en 6 ejes de acción, todos ellos fundamentados en el concepto One Health: 1) Vigilancia del consumo y de la resistencia a los antibióticos tanto en el ámbito humano como animal; 2) Control de la resistencia a los antibióticos; 3) Prevención. Identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento; 4) Investigación en nuevos tratamiento y en nuevas alternativas; 5) Formación dirigida a los profesionales sanitarios; 6) Comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y de subgrupos de población.

En el PRAN participan todas las comunidades autónomas, varios ministerios, 70 sociedades científicas, organizaciones colegiales, asociaciones profesionales y universidades y más de 300 expertos. Hasta la fecha, el PRAN ha desarrollado 80 acciones y se podrían destacar los siguientes logros, entre otros muchos:

- 1) Se ha conseguido sentar en la misma mesa y con el mismo objetivo (“abordar el problema de la RAM con visión One Health y buscar soluciones”) a profesionales del sector humano, animal y ambiental. Un gran logro si pensamos en la forma en la que se

trabajaba anteriormente, mucho más individualista y con escasa comunicación entre los distintos sectores.

- 2) Se ha conseguido una reducción considerable en el consumo global de antibióticos. Desde sus inicios en el 2014 hasta el 2020 inclusive, el consumo en salud humana registró una bajada del 32,4%, mientras que las ventas de antibióticos veterinarios se redujeron casi un 57%.²⁶ Estos datos ponen de manifiesto la eficacia de las medidas en todos los sectores que se están implementando y que inciden en un uso más responsable de estos fármacos. No obstante, todavía hay mucho camino que recorrer, pero son noticias esperanzadoras.

Algunos ejemplos del enfoque One Health en la problemática RAM llevados a cabo en la Universidad de La Rioja

El grupo de investigación denominado “Resistencia a los antibióticos desde el enfoque OneHealth” de la Universidad de La Rioja (OneHealth-UR) lleva más de tres décadas investigando en el ámbito de la RAM desde una perspectiva global (<https://investigacion.unirioja.es/investigadores/187/detalle>). Es un equipo multidisciplinar, con investigadores de muy diversas disciplinas (farmacia, medicina, veterinaria, biología, biotecnología, química, tecnología de los alimentos, ingeniería química, ciencias ambientales, etc.) necesario para abordar estudios de tipo transversal, como el relativo a la RAM. En el grupo de investigación se estudia (Figura 5):

A) La resistencia a antibióticos en bacterias del ecosistema humano, animal, alimentario y ambiental, para determinar los mecanismos implicados, las estructuras genéticas que usan las bacterias para movilizar los genes de resistencia a los antibióticos y los factores que pueden estar contribuyendo en los diferentes nichos en la emergencia y diseminación de los mecanismos de resistencia de relevancia en salud pública.

Las investigaciones del grupo OneHealth-UR se centran en el estudio de bacterias comensales que forman parte del ecosistema intestinal o nasal de las personas y de los animales sanos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* y *Staphylococcus*), y que frecuentemente pasan a través de las heces y de las secreciones nasales al medioambiente, contaminando las aguas residuales y superficiales, los alimentos, el suelo, el aire etc. Estas bacterias pueden albergar mecanismos de resistencia de gran relevancia en salud pública (*E. coli* o *K. pneumoniae* productores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) o carbapenemasas, *Enterococcus* resistente a vancomicina o linezolid, o *S. aureus* resistente a meticilina o linezolid),

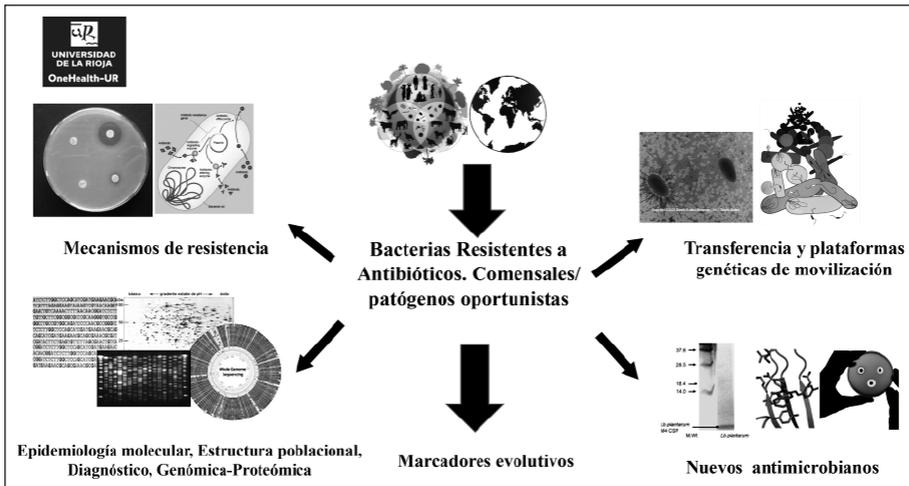


Figura 5. Esquema de las líneas de investigación del grupo OneHealth-UR de la Universidad de La Rioja (<https://investigacion.unirioja.es/investigadores/187/detall>).

y además de ser comensales, son importantes patógenos oportunistas. Por ello, se utilizan como bacterias indicadoras de la resistencia, y nos permiten seguir la evolución de dicha resistencia. En el ámbito animal, el grupo OneHealth-UR estudia tanto animales de producción (ganado porcino y aviar), como de compañía (perros y gatos) o animales de vida libre (aves migratorias, aves rapaces, mamíferos, lagomorfos ...) y las personas en contacto con ellos (ganaderos y dueños de mascotas). En el ámbito ambiental se estudian estaciones de aguas residuales (EDAR), aguas superficiales, aire y suelos agrícolas. Estos estudios se realizan asimismo en distintos países de diferentes continentes (Europa, África, América) con distintas políticas de uso de los antibióticos en el ámbito humano y animal. Asimismo, el grupo colabora con microbiólogos e investigadores de muchos hospitales y centros de investigación españoles y extranjeros (entre ellos los de Aragón y La Rioja), y todo esto permite abordar una investigación desde una perspectiva One Health, pero también desde una perspectiva Global Health (Figura 5).

Todos estos estudios permiten disponer de colecciones muy amplias de bacterias de los diferentes ecosistemas y localizaciones geográficas las cuales son analizadas mediante la secuenciación de sus genomas para poder conocer sus características en cuanto al resistoma, viruloma, plasmidoma y sus relaciones filogenéticas. Estas investigaciones permiten asimismo detectar marcadores que pueden ser de interés para estudios evolutivos y de epidemiología molecular.

B) Investigación en nuevos antimicrobianos como alternativas a los antibióticos. En este sentido, se está investigando en péptidos antimicro-

bianos producidos por los microorganismos (bacteriocinas) analizando su actividad frente a patógenos y sus posibles aplicaciones biomédicas y alimentarias.^{27, 28} Por otro lado, se ha estudiado la actividad de distintos antimicrobianos de síntesis y la modulación de la actividad de los antibióticos mediante distintas estrategias en estudios colaborativos con otros grupos de investigación.²⁹⁻³²

Seguidamente, veremos la presencia y evolución de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) en la interfaz animal-hombre, como un ejemplo de enfoque One Health aplicado a la RAM. Analizaremos dos casos relevantes en salud pública.

A) SARM del linaje CC398

Staphylococcus aureus es un microorganismo comensal de la microbiota nasal de personas y de muchos animales, pero asimismo es un patógeno oportunista muy relevante. La resistencia a meticilina en *S. aureus* (cepas SARM) supone un problema de gran importancia clínica, ya que implica la resistencia a la mayor parte de los antibióticos beta-lactámicos, muy relevantes en terapia humana y animal. Además, *S. aureus* es el segundo patógeno en frecuencia de detección en nuestros hospitales, después de *Escherichia coli*.³ Es sabido que alrededor de un tercio de las personas sanas están colonizadas por *S. aureus* pero menos del 1% lo están por SARM, a no ser que existan factores de riesgo.³³

El tipado molecular de SARM nos permite realizar estudios de epidemiología molecular, que son fundamentales para poder determinar las vías de diseminación de los microorganismos en diferentes ecosistemas y lugares geográficos. Durante mucho tiempo, SARM ha estado íntimamente ligado al ámbito clínico humano, tanto en infecciones asociadas al hospital (SARM-AH) como en infecciones de la comunidad (SARM-AC). Sin embargo, en el año 2005 se describió un nuevo linaje genético de SARM, denominado CC398, que estaba asociado al ganado (SARM-AG).³⁴

Las cepas SARM-CC398 se detectaron fundamentalmente en ganado porcino y en personas ligadas al sector ganadero, por lo que la evolución de dicho linaje en la interfaz animal-hombre en los últimos 15 años es un claro ejemplo del concepto One Health, y constituye una línea de investigación prioritaria del grupo OneHealth-UR

Las cepas del linaje SARM-CC398 se caracterizan por presentar un fenotipo de multiresistencia (que generalmente incluye diferentes familias de antibióticos),³⁵ aunque generalmente contienen pocos factores de virulencia, pero esto no impide que pueda colonizar al ser humano y causar distinto tipo de infecciones.

Las cepas SARM-CC398 han sido detectadas en nuestro país con elevada prevalencia en animales de producción (especialmente en ganado porcino)³⁶ y en alimentos, especialmente en productos derivados del cerdo,³⁷ aunque también en otros derivados cárnicos (pollo, pavo, ternera.. etc).³⁸ Por otro lado, SARM-CC398 se ha detectado colonizando trabajadores del sector ganadero,³³ y asimismo se ha descrito un número creciente de infecciones causadas por cepas de este linaje.³⁹⁻⁴¹ Se ha demostrado que existe una correlación (estadísticamente significativa) entre la densidad de ganado porcino de una determinada región en España y la frecuencia de detección de SARM-CC398 en los hospitales localizados en el entorno.⁴² Se ha podido detectar cepas SARM-CC398 en el aire que rodea las granjas porcinas donde existe la liberación de dichas cepas al medioambiente, detectándose tanto en aguas residuales como en animales de vida libre.^{16, 24}

Por otro lado, existe una evolución de esta línea genética SARM-CC398 en la interfaz animal-hombre con la adquisición o pérdida de determinados determinantes genéticos que le permiten la adaptación a distintos huéspedes, incluido el hombre.³⁴ Recientemente, se ha observado que existen dos clados del linaje CC398: a) asociado al ganado (SARM-AG-CC398), que en el caso del sector porcino pertenece frecuentemente al *spa* tipo t011 y que las cepas son resistentes a tetraciclina y portan el gen *tetM*; b) clado independiente del ganado, que generalmente son sensibles a meticilina (SASM-IG-CC398) y pertenecen generalmente al *spa* tipo t571 y son sensibles a tetraciclina, pero frecuentemente resistentes a eritromicina. Existen marcadores tanto fenotípicos como genotípicos que diferencian a ambos clados y además presentan diferencias epidemiológicas de relevancia en salud pública.^{34, 43} El estudio a nivel genómico, transcriptómico y proteómico de las cepas SARM-CC398 de diferentes orígenes puede aportar datos claves para comprender los estadios evolutivos de este microorganismo que se encuentra en la interfaz animal-hombre.⁴⁴

B) SARM con el mecanismo de resistencia *mecC*

La mayoría de las cepas SARM poseen el mecanismo de resistencia *mecA*. Sin embargo, en 2011, se describió por primera vez la existencia de cepas SARM con un mecanismo diferente (*mecC*) que tiene peculiaridades importantes en relación con la estructura genética en la que se inserta el gen, el fenotipo que confiere y los métodos de detección. Las primeras cepas SARM-*mecC* se identificaron en muestras de bovino y en personas en relación profesional con los mismos en UK y Dinamarca.⁴⁵ Las cepas SARM-*mecC* generalmente pertenecen al linaje genético CC130. A lo largo de la última década se han ido detectando infecciones en seres humanos por cepas SARM-*mecC*, sobre todo en países europeos, siendo más infrecuentes que los casos SARM-*mecA*.⁴⁶ Por otro lado, se ha detectado SARM-

mecC en ganado, especialmente bovino, pero también en algún caso en caprino y ovino. Sin embargo, las cepas SARM-*mecC* se detectan con una frecuencia mucho mayor en animales de vida libre, siendo el erizo europeo el reservorio fundamental, y se plantean teorías muy interesantes que justifican dicha colonización.⁴⁷ Los erizos que habitan en centro Europa están frecuentemente colonizados por un hongo dermatofito (*Trichophyton erinacei*) que produce dos antibióticos beta-lactámicos y esto constituye un entorno natural para la selección de cepas SARM en esta especie animal. Por ello, se sugiere que la resistencia a meticilina podría haber emergido en la época pre-antibiótica, como un proceso de adaptación coevolutiva de *S. aureus* a la colonización en erizos infectados por dermatofitos.⁴⁷

El grupo OneHealth-UR ha detectado en nuestro país la presencia de SARM-*mecC* en distintos animales de vida libre con distinta capacidad de dispersión: micromamíferos (pequeñas distancias), ciervos de una granja semi-extensiva que se usan para poblar parques naturales, conejos de campo (medianas distancias) y aves, entre ellas las migratorias (largas distancias).^{22, 48, 49} Asimismo, se ha podido detectar un caso de infección en un granjero con posible transmisión zoonótica.⁵⁰ El análisis de los genomas de SARM-*mecC* de humanos y distintos animales aporta datos de gran relevancia para comprender este microorganismo, que está muy ligado a los animales de vida libre, pero no tanto al ganado como SARM-CC398, pero que causa infecciones en los seres humanos.⁵¹

El análisis de la evolución de los linajes SARM-CC398 y SARM-*mecC*-CC130 en los diferentes ecosistemas constituyen un excelente escenario para visualizar la relevancia del concepto One Health en el ámbito de la RAM.

Nuevas estrategias frente a la RAM:

Investigación en nuevos antimicrobianos

En los últimos 20 años han surgido muy pocos nuevos antibióticos. De todos los candidatos para los que se inició la solicitud de nuevo medicamento y que se encontraban en fases de investigación en la década de 2000, solo el 17 % obtuvo la aprobación de la FDA en 12 años, mientras que el 62 % se suspendió en ese período de tiempo.⁵² Analizando los nuevos compuestos puede decirse que realmente solo se han descubierto seis nuevas clases de antibióticos y la mayor parte con actividad exclusivamente frente a bacterias Gram positivas. Muy pocos de los nuevos antibióticos que han surgido durante los últimos años muestran un beneficio clínico si los comparamos con los ya existentes. Además, el 80% de ellos pertenecen a clases o familias de antibióticos

ya presentes en el mercado y ninguno es de amplio espectro. Entre los nuevos agentes, destaca cefiderocol (comercializado desde hace dos años en algunos países) el cual sí presenta actividad frente a bacterias Gram negativas y entre ellas patógenos de gran interés clínico.⁵³ Este compuesto presenta además actividad frente a bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido, aunque ya se han detectado cepas resistentes a dicho antibiótico.⁵⁴

Por suerte, se siguen investigando nuevas sustancias y en la actualidad existen numerosas moléculas que se encuentran en fases preclínicas y clínicas de desarrollo. En fase preclínica se encuentran alrededor de 90 moléculas de pequeño tamaño y 33 péptidos antimicrobianos de los que hablaremos más adelante. Esperanzadoramente más del 80 % de estas moléculas tiene actividad frente a Gram negativos y el 72 % se han desarrollado frente a nuevas dianas terapéuticas (25 % hacia la membrana plasmática, 17 % afectan a la síntesis de pared celular, 11 % a factores de virulencia, y 8 % a la síntesis de proteínas). No obstante, debemos tener presente que casi un tercio de las nuevas moléculas no consiguen pasar a fases posteriores. De esta forma, hoy en día, en fases clínicas (fases I-III) tenemos actualmente 45 nuevos posibles antibióticos de los cuáles 27 parecen tener actividad frente a bacterias multiresistencias de relevancia clínica pero solo 6 de ellos podrían emplearse frente a bacterias Gram negativas.⁵³

Si analizamos los nuevos antibióticos que han ido surgiendo y aquellos que actualmente se encuentran en desarrollo vemos que la mayoría de moléculas provienen de un origen natural.⁵³ Los productos naturales son un muy buen punto de partida para el desarrollo de nuevos fármacos al ser sustancias que se han adaptado a lo largo del tiempo al entorno. A partir de ellas se pueden ir definiendo nuevas moléculas y familias de antibióticos. No obstante, nos encontramos con múltiples problemas a la hora de desarrollar nuevas sustancias antimicrobianas como es la identificación de posibles dianas o vencer el posible futuro desarrollo de resistencias (evitar que les afecten bombas de expulsión, problemas de permeabilidad, enzimas bacterianas o alteraciones en la diana).

Necesitamos, por tanto, nuevos antimicrobianos con nuevos mecanismos de acción, pero también estrategias innovadoras que nos permitan vencer o evitar resistencias futuras. Es importante tener presente que no existe una estrategia única, sino que se requiere una solución integrada para combatir la RAM. Entre las múltiples alternativas nos encontramos:

Los péptidos antimicrobianos : son moléculas de pequeño tamaño producidas por nuestras propias células del sistema inmune y que también se producen en la naturaleza. Las bacterias también producen este tipo de péptidos (bacteriocinas) y en los últimos años están recobrando un gran interés.^{27,55} Estos péptidos actúan generalmente a nivel de la membrana

plasmática y provocan la destrucción celular. En los últimos años, además se está estudiando aprovechar su capacidad para introducirse dentro de las bacterias para emplearlos como “vehículos” de otras sustancias.^{56,57}

Terapia fágica: los fagos son virus que infectan bacterias. En el mundo existen 10 veces más fagos que bacterias y tenemos más de 10^{15} fagos en el intestino (muchísimos más que bacterias) los cuales son altamente variables. La gran ventaja (y a veces desventaja) de los fagos es que son extremadamente específicos para unas bacterias en concreto. Son capaces de reconocer clones específicos e incluso cepas determinadas. Por ello, en la actualidad, se están desarrollando cócteles de fagos que permiten hacer frente a varias bacterias distintas. También se están desarrollando “enzibióticos” que consisten en usar enzimas de los fagos ya sea en monoterapia o combinadas con antibióticos. No obstante, faltan realizar ensayos clínicos controlados que corroboren su seguridad y eficacia.^{57,58,59}

Nanotecnología: se trata de moléculas de muy pequeño tamaño que pueden llegar a tener de por sí actividad antimicrobiana o emplearse como vehículo para dirigir una sustancia con actividad antimicrobiana a un sitio concreto con el fin de reducir sus efectos secundarios.^{29,56,60}

Terapias antivirulentas: otra alternativa es no matar a la bacteria sino hacer que ésta sea menos virulenta o dañina para el organismo. En este caso, buscamos minimizar los daños que produce la bacteria mientras le damos tiempo al sistema inmune del hospedador a combatir la infección.

Vacunas bacterianas: Desde la OMS se ha indicado la necesidad de desarrollar vacunas que nos ayuden a hacer frente al problema de la resistencia a antibióticos.⁵³ La prevención de las enfermedades gracias a las vacunas reduce también el uso de antibióticos y la aparición y propagación de la RAM. Actualmente se están explorando enfoques y estrategias novedosos para el desarrollo de vacunas contra patógenos resistentes,⁶¹⁻⁶³ algunas de ellas se encuentran en fases avanzadas y auguran resultados prometedores.

Inmunoterapia: se han propuesto diferentes alternativas relacionadas con mejorar o aprovechar la respuesta del sistema inmune del hospedador. Se pueden emplear los propios péptidos de defensa del huésped (pequeños péptidos naturales) u otras sustancias que sean capaces de regular la defensa innata o producir una estimulación inmunológica.⁶

Terapias físicas: si pensamos en la aplicación de terapias tópicas podemos pensar en el uso de agentes físicos tales como calor, luz, electricidad o plasma frío que nos permitan matar a la bacteria, alterar su virulencia o impedir que forme biofilm. Además, en los últimos años se está impulsando el desarrollo de la terapia fotodinámica que permite emplear agente fotosensibilizantes que se activan en presencia de luz de

una determinada longitud de onda o nanotransportadores que responden a estímulos físicos.

Conclusión

La RAM supone un grave problema a nivel global y afecta tanto a la salud de las personas como a la de los animales, pero también afecta de forma muy importante al medioambiente, el ecosistema olvidado. Muchos de los objetivos del desarrollo sostenible se ven afectados por la RAM. Es necesario que los profesionales de todos los sectores implicados trabajemos de forma integrada en el control del problema. Las bacterias tienen muchas estrategias para hacerse resistentes a los antibióticos y no tienen barreras ni de ecosistema ni de lugar geográfico para su diseminación. Por ello, el abordaje de la RAM desde una perspectiva One Health y Global Health es absolutamente necesario para seguir teniendo estrategias para combatir las enfermedades infecciosas en el ámbito humano y animal.

He dicho.

Agradecimientos:

Quisiera expresar mi agradecimiento, en primer lugar, a mi Maestro, el Dr. Fernando Baquero Mochales, eminente microbiólogo de talla internacional, que sembró en mí la semilla de la pasión por la ciencia y por el estudio de estos diminutos microorganismos, las bacterias, con su extraordinaria capacidad de adaptación y de defenderse frente a los antibióticos. Es para mí un referente, y sus enseñanzas me han servido durante toda mi vida profesional y personal.

Quisiera asimismo agradecer a mi grupo de investigación “OneHealth-UR” de la Universidad de La Rioja, tanto a los miembros actuales como a los que han estado anteriormente, por su excelente trabajo que nos permite avanzar en este importante ámbito de la resistencia a los antibióticos desde una perspectiva integral. A los grupos de investigación tanto de La Rioja como de Aragón con los que colaboramos intensamente por los fructíferos lazos que hemos establecido en el ámbito científico y personal. Igualmente, agradecer a todos los grupos de investigación y profesionales de los distintos ámbitos con los cuales colaboramos tanto en nuestro país como en el extranjero, ya que sin su participación sería imposible llevar a cabo muchas de las investigaciones que realizamos.

Finalmente, también muestro mi reconocimiento a todas las instituciones tanto públicas como privadas financiadoras de la investigación que llevamos a cabo.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Antimicrobial Resistance Global Report on surveillance, 2014. ISBN 978 92 4 156474 8.
2. O'Neill. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. The Review on Antimicrobial Resistance. 2014;20:1-16.
3. Murray CJL. et al., Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399:629-655.
4. OIE, Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals. Fifth report, World Organization for Animal Health, 2021.
5. Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo de 11 de diciembre de 2018 sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE.
6. Torres C, Moreno MA, Zarazaga M. Prudent use of antimicrobial agents: not just for humans. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:669-671.
7. McEwen, SA, & Collignon, PJ. Antimicrobial resistance: a One Health perspective. Microbiol Spectr. 2018;6(2):ARBA-0009-2017.
8. Hernando-Amado S, Coque TM, Baquero F, Martínez JL. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. Nat Microbiol. 2019;4(9):1432-1442.
9. Hu Y, Gao GF, Zhu B. The antibiotic resistome: gene flow in environments, animals and human beings. Front Med. 2017;11:161-168.
10. Walsh TR. A one-health approach to antimicrobial resistance. Nat Microbiol. 2018;3:854-855.
11. PRAN-MA. Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos Medioambiente (PRAN-MA) INFORME 1.1: Estudio de las principales fuentes de emisión, rutas de dispersión y vías de exposición a los antimicrobianos, bacterias resistentes y genes de resistencia antimicrobiana para personas y animales. 2022.
12. Frost I, Van Boeckel T.P, Pires J, Craig J, Laxminarayan R. Global geographic trends in antimicrobial resistance: the role of international travel. J Travel Med. 2019;26:taz036.
13. Gómez-Sanz E, Kadlec K, FeBler AT, Zarazaga M, Torres C, Schwarz S. Novel *erm(T)*-carrying multiresistance plasmids from porcine and human isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 that also harbor cadmium and copper resistance determinants. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:3275-82.

14. Alouache S, Kada M, Messai Y, Estepa V, Torres C, Bakour R. Antibiotic resistance and extended-spectrum beta-lactamases in isolated bacteria from seawater of Algiers beaches (Algeria). *Microbes Environ.* 2012;27:80-86.
15. Lira F, Vaz-Moreira I, Tamames J, Manaia CM, Martínez JL. Metagenomic analysis of an urban resistome before and after wastewater treatment. *Sci Rep.* 2020;10(1):8174.
16. Gómez P, Lozano C, Benito D, Estepa V, Tenorio C, Zarazaga M, Torres C. Characterization of staphylococci in urban wastewater treatment plants in Spain, with detection of methicillin resistant *S. aureus* ST398. *Environ Pollut.* 2016;212:71-76.
17. Karkman A, Do TT, Walsh F, Virta MPJ. Antibiotic-Resistance Genes in Waste Water. *Trends Microbiol.* 2018;26:220-228.
18. Martínez-Álvarez S, Sanz S, Olarte C, Hidalgo-Sanz R, Carvalho I, Fernández-Fernández R, Campaña-Burguet A, Latorre-Fernández J, Zarazaga M, Torres C. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* from the broiler farm environment, with detection of SHV-12-producing isolates. *Antibiotics (Basel).* 2022;11:444.
19. Abdullahi IN, Fernández-Fernández R, Juárez-Fernández G, Martínez-Álvarez S, Eguizábal P, Zarazaga M, Lozano C, Torres C. Wild Animals Are Reservoirs and Sentinels of *Staphylococcus aureus* and MRSA Clones: A Problem with “One Health” Concern. *Antibiotics (Basel).* 2021;10:1556.
20. Alonso CA, de Toro M, de la Cruz F, Torres C. Genomic Insights into Drug Resistance and Virulence Platforms, CRISPR-Cas Systems and Phylogeny of Commensal *E. coli* from Wildlife. *Microorganisms.* 2021;9:999.
21. Alonso CA, Michael GB, Li J, Somalo S, Simón C, Wang Y, Kaspar H, Kadlec K, Torres C, Schwarz S. Analysis of *bla*SHV-12-carrying *Escherichia coli* clones and plasmids from human, animal and food sources. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:1589-1596.
22. Gómez P, Lozano C, Camacho MC, Lima-Barbero JF, Hernández JM, Zarazaga M, Höfle Ú, Torres C. Detection of MRSA ST3061-t843-*mecC* and ST398-t011-*mecA* in white stork nestlings exposed to human residues. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:53-57.
23. Ruiz-Ripa L, Alcalá L, Simón C, Gómez P, Mama OM, Rezusta A, Zarazaga M, Torres C. Diversity of *Staphylococcus aureus* clones in wild mammals in Aragon, Spain, with detection of MRSA ST130-*mecC* in wild rabbits. *J Appl Microbiol.* 2019a;127(1):284-291.
24. Ruiz-Ripa L, Gómez P, Alonso CA, Camacho MC, de la Puente J, Fernández-Fernández R, Ramiro Y, Quevedo MA, Blanco JM, Zarazaga M, Höfle U, Torres C. Detection of MRSA of Lineages CC130-*mecC* and CC398-*mecA* and *Staphylococcus delphini-lnu(A)* in Magpies and Cinereous Vultures in Spain. *Microb Ecol.* 2019;78:409-415.

25. Zeballos-Gross D, Rojas-Sereno Z, Salgado-Caxito M, Poeta P, Torres C, Benavides JA. The Role of Gulls as Reservoirs of Antibiotic Resistance in Aquatic Environments: A Scoping Review. *Front Microbiol.* 2021;12:703886.
26. PRAN 2022-2024. Plan nacional frente a la resistencia a los antibióticos 2022-2024. Plan estratégico coordinado por AEMPS. 2022.
27. Telhig S, Ben Said L, Torres C, Rebuffat S, Zirah S, Fliss I. Evaluating the Potential and Synergetic Effects of Microcins against Multidrug-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Microbiol Spectr.* 2022;10(3):e0275221.
28. Fernández-Fernández R, Lozano C, Eguizábal P, Ruiz-Ripa L, Martínez-Álvarez S, Abdullahi IN, Zarazaga M, Torres C. Bacteriocin-like inhibitory substances in staphylococci of different origins and species with activity against relevant pathogens. *Front Microbiol.* 2022;13:870510.
29. Fernández EJ, García-Barrasa J, Laguna A, López-de-Luzuriaga JM, Monge M, Torres C. The preparation of highly active antimicrobial silver nanoparticles by an organometallic approach. *Nanotechnology.* 2008;19:185602.
30. Ceballos S, Kim C, Ding D, Mobashery S, Chang M, Torres C. Activities of oxadiazole antibacterials against *Staphylococcus aureus* and other gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(8):e00453-18.
31. Ceballos S, Kim C, Qian Y, Mobashery S, Chang M, Torres C. Susceptibility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* to Five Quinazolinone Antibacterials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019b;64(1):e01344-19.
32. Contreras-García E, Lozano C, García-Iriepa C, Marazzi M, Winter AH, Torres C, Sampedro D. Controlling Antimicrobial Activity of Quinolones Using Visible/NIR Light-Activated BODIPY Photocages. *Pharmaceutics.* 2022;14:1070.
33. Abdullahi IN, Lozano C, Ruiz-Ripa L, Fernández-Fernández R, Zarazaga M, Torres C. Ecology and genetic lineages of nasal *Staphylococcus aureus* and MRSA carriage in healthy persons with or without Animal-Related occupational Risks of Colonization: A Review of Global Reports. *Pathogens.* 2021;10:1000.
34. Zarazaga M, Gómez P, Ceballos S and Torres C. Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* lineages in the animal-human interface. In *Staphylococcus aureus*. 2018. S. aureus, American Press. 2018;10:189-214.
35. Ceballos S, Aspiroz C, Ruiz-Ripa L, Zarazaga M, Torres C and Spanish study group on clinical LA-MRSA. Antimicrobial resistance phenotypes and genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 isolates from Spanish hospitals. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105907.
36. Gómez-Sanz E, Torres C, Lozano C, Fernández-Pérez R, Aspiroz C, Ruiz-Larrea F, Zarazaga M. Detection, molecular characterization, and clonal diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 and CC97 in Spanish slaughter pigs of different age groups. *Foodborne Pathog Dis.* 2010;7:1269-1277.
37. Mama OM, Morales L, Ruiz-Ripa L, Zarazaga M, Torres C. High prevalence of multidrug resistant S. aureus-CC398 and frequent detection of enterotoxin

- genes among non-CC398 *S. aureus* from pig-derived food in Spain. *Int J Food Microbiol.* 2020;320:108510.
38. Lozano C, López M, Gómez-Sanz E, Ruiz-Larrea F, Torres C, Zarazaga M. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in food samples of animal origin in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:1325-1326.
 39. Lozano C, Aspiroz C, Ezpeleta AI, Gómez-Sanz E, Zarazaga M, Torres C. Empyema caused by MRSA ST398 with atypical resistance profile, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:138-40.
 40. Reynaga E, Navarro M, Vilamala A, Roure P, Quintana M, Garcia-Nuñez M, Figueras R, Torres C, Lucchetti G, Sabrià M. Prevalence of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in pigs and pig farm workers in an area of Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis.* 2016;16:716.
 41. Benito D, Lozano C, Rezusta A, Ferrer I, Vasquez MA, Ceballos S, Zarazaga M, Revillo MJ, Torres C. Characterization of tetracycline and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains in a Spanish hospital: is livestock-contact a risk factor in infections caused by MRSA CC398?. *Int J Med Microbiol.* 2014;304:1226-1232.
 42. Ceballos S, Aspiroz C, Ruiz-Ripa L, Reynaga E, Azcona-Gutiérrez JM, Rezusta A, Seral C, Antoñanzas F, Torres L, López C, López-Cerero L, Cercenado E, Zarazaga M, Torres C and Study Group of clinical LA-MRSA. Epidemiology of MRSA CC398 in hospitals located in Spanish regions with different pig-farming densities: a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:2157-2161.
 43. Mama OM, Aspiroz C, Ruiz-Ripa L, Ceballos S, Iñiguez-Barrío M, Cercenado E, Azcona JM, López-Cerero L, Seral C, López-Calleja AI, Belles-Belles A, Berdonces P, Siller M, Zarazaga M, Torres C and study group of clinical *S. aureus* CC398. Prevalence and genetic characteristics of *Staphylococcus aureus* CC398 isolates, from invasive infections in Spanish hospitals, focusing on the Livestock-Independent CC398-MSSA Clade. *Front Microbiol.* 2021;12:623108.
 44. Ribeiro M, Sousa M, Borges V, Gomes JP, Duarte S, Isidro J, Vieira L, Torres C, Santos H, Capelo JL, Poeta P, Igrejas G. Bioinformatics study of expression from genomes of epidemiologically related MRSA CC398 isolates from human and wild animal samples. *J Proteomics.* 2022;268:104714.
 45. García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, Webb CR, Brown DF, Curran MD, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:595-603.
 46. Lozano C, Fernández-Fernández R, Ruiz-Ripa L, Gómez P, Zarazaga M, Torres C. Human *mecC*-carrying MRSA: clinical implications and risk factors. *Microorganisms.* 2020;8:1615.
 47. Larsen J, Raisen CL, Ba X, Sadgrove NJ, Padilla-González GF, Simmonds MSJ, et al. Emergence of methicillin resistance predates the clinical use of antibiotics. *Nature.* 2022;602(7895):135-141.

48. Gómez P, González-Barrio D, Benito D, García JT, Viñuela J, Zarazaga M, Ruiz-Fons F, Torres C. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carrying the *mecC* gene in wild small mammals in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2061-2064.
49. Gómez P, Lozano C, González-Barrio D, Zarazaga M, Ruiz-Fons F, Torres C. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carrying the *mecC* gene in a semi-extensive red deer (*Cervus elaphus hispanicus*) farm in Southern Spain. *Vet Microbiol.* 2015;177:326-331.
50. Benito D, Gómez P, Aspiroz C, Zarazaga M, Lozano C, Torres C. Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from humans related to a livestock farm in Spain, with detection of MRSA-CC130 carrying *mecC* gene: A zoonotic case? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:280-285.
51. Gómez P, Ruiz-Ripa L, Fernández-Fernández R, Gharsa H, Ben Slama K, Höfle U, Zarazaga M, Holmes MA, Torres C. Genomic analysis of *Staphylococcus aureus* of the lineage CC130, including *mecC*-carrying MRSA and MSSA isolates recovered of animal, human, and environmental origins. *Front Microbiol.* 2021;12:655994.
52. Prasad NK, Seiple IB, Cirz RT, Rosenberg OS. Leaks in the Pipeline: a Failure Analysis of Gram-Negative Antibiotic Development from 2010 to 2020. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66:e0005422.
53. World Health Organization (WHO). Antibacterial agents in clinical and pre-clinical development: an overview and analysis. 2021.
54. Karakonstantis S, Rousaki M, Kritsotakis EI. Cefiderocol: systematic review of mechanisms of resistance, heteroresistance and in vivo emergence of resistance. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(6):723.
55. Flynn J, Ryan A, Hudson SP. Pre-formulation and delivery strategies for the development of bacteriocins as next generation antibiotics. *Eur J Pharm Biopharm.* 2021;165:149-163.
56. Czaplewski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA, Foster S, et al. Alternatives to antibiotics-a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(2):239-251.
57. Ghosh C, Sarkar P, Issa R, Haldar J. Alternatives to conventional antibiotics in the era of antimicrobial resistance. *Trends Microbiol.* 2019;27(4):323-338.
58. Torres-Barceló C, Hochberg ME. Evolutionary rationale for phages as complements of antibiotics. *Trends Microbiol.* 2016;24(4):249-256.
59. Łusiak-Szelachowska M, Międzybrodzki R, Drulis-Kawa Z, Cater K, Knežević P, Winogradow C, Amaro K, Jończyk-Matysiak E, Weber-Dąbrowska B, Rękas J, Górski A. Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far. *J Biomed Sci.* 2022;29:23.
60. Singh R, Smitha MS, Singh SP. The role of nanotechnology in combating multi-drug resistant bacteria. *J Nanosci Nanotechnol.* 2014;14(7):4745-4756.
61. Micoli F, Bagnoli F, Rappuoli R. et al. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:287-302.

62. Cabral MP, Correia A, Vilanova M, Gärtner F, Moscoso M, García P, Vallejo JA, Pérez A, Francisco-Tomé M, Fuentes-Valverde V, Bou G. A live auxotrophic vaccine confers mucosal immunity and protection against lethal pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. PLoS Pathog. 2020;16(2):e1008311.
63. Martín C, Marinova D, Aguiló N, Gonzalo-Asensio J. MTBVAC, a live TB vaccine poised to initiate efficacy trials 100 years after BCG. Vaccine. 2021;39(50):7277-7285.

*Intervención del presidente
de la Academia de Farmacia
“Reino de Aragón”*

EXCMO. SR. D. SANTIAGO ANDRÉS MAGALLÓN

Excmos. e Ilmos. Sres:

Rector Magnífico de la Universidad de Zaragoza, Presidentes de la Real Academia de Nobles y Bellas Artes de S. Luis, de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza y de la Academia Aragonesa de Jurisprudencia y Legislación,
Señoras y Señores. Académicos,
Presidentes y representantes del resto de Academias de España,
Autoridades civiles y militares,
Colegios Profesionales,
Señoras y Señores.

Quisiera en primer lugar dar las gracias al Rector Magnífico de la Universidad de Zaragoza, por presidir y acoger a las Academias Aragonesas en la inauguración del curso en este emblemático y bello Paraninfo, con el mismo cariño y dedicación que su antecesor y primer presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”, el recordado Manuel José López Pérez.

La mayor parte de los Académicos, hemos pertenecido o pertenecen a la Universidad o a sus centros satélites de investigación, por lo que la relación entre Universidad y Academias es patente.

Las Academias se crearon para preservar y difundir las diversas Ciencias y como ÓRGANOS DE CONSULTA de las Administraciones. A modo de ejemplos: En un desván de la calle del Temple, aparece un viejo lienzo muy deteriorado que por los trazos que se adivinan, podrían datar de la época de Goya. ¿A quién acudir?: A La Real de Bellas Artes de S. Luis, pues seguro que entre sus académicos hay varios expertos en Goya, que harán un primer dictamen sobre la obra. La Real de Nobles y Bellas Artes de San Luis, por su especial idiosincrasia, si que es requerida como órgano de consulta, pues tiene un convenio especial con el Gobierno de Aragón.

- Se necesita un estudio sobre un nuevo nanomaterial, la Real de Ciencias puede ofrecer la opinión de uno de sus académicos especialista en el tema.
- La interpretación de un texto legislativo nos lo facilitarán en la Academia de Jurisprudencia y Legislación.

Y si se trata de un tema de salud pública como el que hoy exponemos, la grave, compleja y de difícil solución “resistencia a los antibióticos”, La Real de Medicina (que entre sus miembros alberga a los tres profesionales sanitarios tradicionales, médicos, farmacéuticos y veterinarios), o en este caso la de Farmacia, con estrechos vínculos entre las dos Academias Sanitarias, pueden dar luz sobre el tema.

La Prof. Carmen Torres Manrique, Académica de Número de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”, nos ha ofrecido una visión magistral sobre la resistencia a los antimicrobianos, que cada día mata en el mundo a más de 4.000 personas (cifra que va en aumento).

Dos pinceladas sobre la trayectoria investigadora y docente de la Profesora Carmen Torres: Doctora en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid, especialista en Microbiología Clínica por el sistema FIR (Farmacéutico Interno Residente), Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de La Rioja, Coordinadora del grupo de investigación de Resistencia a Antibióticos, Miembro del Consejo Científico Asesor de la Fundación Gadea por la Ciencia, Miembro de trabajo PRAN-medioambiente (Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos), analizando los mecanismos de resistencia en diferentes ecosistemas (humano, animal, alimentario y ambiental), autora de más de 450 publicaciones, muchas de ellas de alto nivel de impacto, directora de más de 30 tesis doctorales, coautora de una patente, premio en 2022 del PRAN (Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos), entre otros muchos méritos.

Todos los antibióticos han desarrollado bacterias resistentes a los mismos, desde la penicilina hasta el más moderno de ellos. En unos casos se desarrollaron resistencias en menos de un año y algunos tardaron más de 20 en producirse.

La Dra. Carmen Torres, experta en el tema a nivel internacional y conocedora de la problemática de las bacterias resistentes a los antibióticos en gran parte de los países del mundo y en todos los ecosistemas, ha desgranado los mecanismos de resistencia de las bacterias y las estrategias para su control, nuevos antimicrobianos y alternativas terapéuticas.

Pero, ¿cómo hemos llegado hasta aquí?... A “Ojo de Boticario de a pie con oficina de farmacia”, debo confesar que a finales de los 70, llegué a creer, como muchos, que habíamos acabado con las bacterias (las resis-

tencias a los antibióticos eran escasas y se circunscribían a ámbitos muy específicos, como el hospitalario). Sólo nos crearían problemas los virus y otros agentes patógenos. Esto último era cierto: Zoonosis víricas como el SIDA, la Covid-19 (que aún está con nosotros) o la Viruela del mono, entre otras virosis, nos seguirán causando patologías.

En el pasado, en España, el mal uso y abuso de los antibióticos en humanos durante años aumentó la aparición de bacterias resistentes. A modo de ejemplos de antibióticos que se usaron: Tetraciclina + anti-histamínico + ac. acetilsalicílico (...3 A), indicaba en el prospecto para procesos gripales (virus?). Supositorios que contenían cloranfenicol a pequeñas dosis (se ha dejado de utilizar por vía sistémica por sus efectos secundarios), indicados para amigdalitis. Ampicilina utilizada masivamente y con cortos periodos de tratamiento por lo que a día de hoy está en desuso, al no ser efectiva contra prácticamente ninguna bacteria. Personas subsaharianas demandan todavía ampicilina en las farmacias (seguramente a ellos si que les haría efecto, por haber sido utilizada muy poco en sus Países).

Parece claro que países en los que se utilizan poco los antibióticos, como los países nórdicos, se crean menos resistencias. Lo mismo ocurre en los países anglosajones con mayor control en las dispensaciones, además de ser necesarias dosis menores para controlar la misma infección que en los países mediterráneos como el nuestro (caso de la amoxicilina).

La sociedad empieza a estar más concienciada sobre la gravedad de la resistencia bacteriana, pero debemos continuar alertando, desde todos los estamentos sanitarios, de la importancia de seguir las siguientes directrices:

- Sólo deben utilizarse cuando son necesarios y bajo prescripción médica (médicos y odontólogos).
- Se seguirán escrupulosamente las pautas de dosificación, horario de las tomas y duración del tratamiento.
- Se desecharán los sobrantes, utilizando los contenedores SIGRE existentes en todas la oficinas de farmacia (“nunca almacenar en botiquines caseros”).
- Evitar la exposición de los antibióticos a las fuentes alimentarias y acuíferos.
- Controlar los fármacos de uso animal, bajo prescripción de veterinarios y en depósitos gestionados por farmacéuticos.
- Instar a las administraciones a ayudar a los laboratorios farmacéuticos en la investigación de nuevos antimicrobianos, al ser dicha investigación muy larga, costosa y con posibilidades de que, una

vez aprobado el fármaco, puedan desarrollarse resistencias en un periodo corto de tiempo.

Sólo de esta manera podremos controlar la lacra de las bacterias resistentes a los antibióticos y tener una sociedad más sana.

Muchas gracias por su atención.

He dicho.

Elenco de Académicos



**Real Academia de Nobles y Bellas Artes
de San Luis**

Historia

La Real Academia de Nobles y Bellas Artes de San Luis, asociada al Instituto de España desde 1995, tiene por misión promover y fomentar el estudio de las Bellas Artes, atendiendo en particular a la defensa, conservación y restauración de toda clase de monumentos y obras de arte, especialmente las situadas en el ámbito territorial de la Comunidad Autónoma de Aragón.

Fue creada por Real orden del S.M. el Rey de España, don Carlos IV, emitida en el Real Sitio de Aranjuez el 17 de abril de 1792, y fue propuesta bajo la advocación de San Luis en honor de la reina doña María Luisa de Parma.

La Real Academia que tuvo como principales promotores al Conde de Aranda y a la Real Sociedad Económica Aragonesa de Amigos del País, atendió desde el principio a la formación de artistas y arquitectos, supervisando los proyectos de obras, de acuerdo con los nuevos criterios arquitectónicos y controlando la calidad de la producción artística. Creó una Escuela de Dibujo y se preocupó por conservar y estudiar los restos artísticos del pasado, creando el Museo de Bellas Artes de Zaragoza, donde mantiene su sede social ubicada en el Museo de Zaragoza y en cuyo edificio conserva sus colecciones artísticas, su archivo documental y la rica biblioteca.

Para cumplir con estos fines, se organiza actualmente en ocho secciones (Arquitectura, Escultura, Pintura, Música y Danza, Literatura, Grabado y Artes Suntuarias, Artes de la Imagen e Historia que albergan un total de 35 Académicos de Número que son bien profesionales de las Bellas Artes o estudiosos y eruditos de ese Patrimonio Cultural. Junto a ellos están los 15 Académicos delegados que representan a las ciudades aragonesas, los

Académicos de Honor, y los Académicos Correspondientes que representan a la Real Academia incluso en países extranjeros.

La empresa de la Academia, timbrada por la Corona Real, consiste en la encina de Sobrarbe surmontada con la cruz, figurando al pie de la misma las alegorías de las Bellas Artes y, sujeto a la mitad de su tronco, el lema “florece fomentando”.

Académicos

Junta de Gobierno

Presidente: Excmo. Sr. D. Domingo J. Buesa Conde
Vicepresidente Primero: Ilmo. Sr. D. Fernando Alvira Banzo
Vicepresidente Segundo: Ilmo. Sr. D. Miguel Caballú Albiac
Secretario General: Ilmo. Sr. D. Armando Serrano Martínez
Archivero: Ilmo. Sr. D. Wifredo Rincón García
Bibliotecario: Ilmo. Sr. D. José Luis Melero Rivas
Censor: Ilmo. Sr. D. Javier Sauras Viñuales
Conservador de las colecciones de la Academia:
Ilmo. Sr. D. Juan Carlos Lozano López
Tesorero: Ilmo. Sr. D. Armando Serrano Martínez

Académicos numerarios por secciones y medalla correspondiente

Sección de Arquitectura

1 Ilmo. Sr. D. Javier Ibarguén Soler
3 Ilmo. Sr. D. Joaquín Soro López
4 Ilmo. Sr. D. Miguel Beltrán Lloris
5 Ilma. Sra. D.^a María del Carmen Lacarra Ducay

Sección de Escultura

- 7 Ilmo. Sr. D. Javier Sauras Viñuales
- 9 Ilmo. Sr. D. Wifredo Rincón García

Sección de Pintura

- 11 Ilmo. Sr. D. Jorge Gay Molins
- 12 Ilma. Sra. D.^a María Ángeles Cañada Peña
- 13 Ilmo. Sr. D. Fernando Alvira Banzo
- 14 Ilmo. Sr. D. Juan Carlos Lozano López
- 15 Excmo. Sr. D. Domingo Buesa Conde

Sección de Música y Danza

- 16 Ilmo. Sr. D. Ángel Millán Esteban
- 17 Ilmo. Sr. D. José Luis González Uriol
- 18 Ilmo. Sr. D. Emilio Reina González
- 19 Ilmo. Sr. D. Luis Antonio González Marín
- 20 Ilmo. Sr. D. Santiago Sánchez Jericó

Sección de Literatura

- 22 Ilmo. Sr. D. Juan Antonio Frago Gracia
- 23 Ilmo. Sr. D. José Luis Melero Rivas
- 24 Ilma. Sra. D.^a Irene Vallejo Moreu
- 25 Ilmo. Sr. Ramón Acín Fanlo

Sección de Grabado y Artes Suntuarias

- 27 Ilmo. Sr. D. José Luis Pano Gracia
- 28 Ilma. Sra. D.^a Concepción Lomba Serrano
- 29 Ilmo. Sr. D. José Cerdá Escar

Sección de Artes de la Imagen

- 31 Ilmo. Sr. D. Luis Alegre Saz
- 32 Ilmo. Sr. D. Eugenio Monesma Moliner
- 33 Ilmo. Sr. D. Rafael Navarro Garralaga
- 34 Ilmo. Sr. D. Alfredo Romero Santamaría
- 35 Ilmo. Sr. D. Antonio García Omedes

Académicos numerarios delegados por las ciudades históricas de Aragón

- 36 Ilmo. Sr. D. Rafael de Miguel González. Zaragoza
- 38 Ilmo. Sr. D. Alejandro Cañada Peña. Teruel
- 39 Ilmo. Sr. D. Alejandro Rincón González de Agüero.
Tarazona (Zaragoza)
- 40 Ilmo. Sr. D. Armando Serrano Martínez. Fraga (Huesca)
- 41 Ilmo. Sr. D. Javier Ferrer Bailo. Jaca (Huesca)
- 43 Excmo. Sr. D. Juan Antonio Cremades Snaz-Pastor.
Barbastro (Huesca)
- 47 Ilmo. Sr. D. Miguel Caballú Albiac. Caspe (Zaragoza)
- 48 Ilmo. Sr. D. Manuel Gracia Rivas. Borja (Zaragoza)
- 49 Ilmo. Sr. D. Alberto Sabio Alcutén. Monzón (Huesca)

Académicos de Honor

- Excma. Sra. Dolores Albiac Blanco
- Excma. Hna Sor Isabel Guerra Pérez Peñamaría
- Excmo. Sr. D. Guillermo Fatás Cabeza

Académicos Supernumerarios

- Ilma. Sra. D.^a Aurora Egido Martínez
- Ilmo. Sr. D. Joaquín Ferrer Dueso
- Ilmo. Sr. D. Ángel Peropadre Muniesa
- Ilma. Sra. D.^a Rosa Tabernero Sala

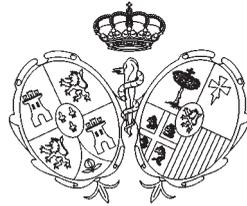
Académicos Correspondientes

- Sr. D. José Luis Acín Fanlo
- Sr. D. Isidro Aguilera Aragón
- Sr. D. Joaquín Albareda Albareda
- Sr. D. Agustín Alegre Monferrer
- Sr. D. Andrés Álvarez Gracia
- Sra. D.^a Esperanza Altuzarra Sierra

Sr. D. Jaime Ángel Cañellas
Sr. D. Jaime Angulo Sainz de Varanda
Sr. D. Arturo Ansón Navarro
Sr. D. Antonio Astorgano Abajo
Sra. D.^a Elena Barlés Báguena
Sr. D. Juan Manuel Barredo Cahue
Sr. D. Natalio Bayo Rodríguez
Sra. D.^a Aurora Bernardos Allepuz
Excmo. Sr. D. Joaquín Callabed Carracedo
Sr. D. Pedro Calahorra Martínez
Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado
Sr. D. José Ignacio Calvo Ruata
Sr. D. Francisco Javier Cañada Sauras
Ilmo. Sr. D. Alfonso de Ceballos Escalera y Gila
Sr. D. Ricardo Centellas Salamero
Sr. D. Luis Francisco Cercós García
Sr. D. Roberto Ciria Castán
Excmo. Sr. D. Joaquín Criado Costa
Ilmo. Sr. D. Jesús Criado Mainar
Ilmo. Sr. D. Carlos Corbera Tobeña
Ilmo. Sr. D. Ramón Corzo Sánchez
Sr. D. José Domingo Dueñas Lorente
Sr. D. Bernardo Ebrí Torné
Excmo. Sr. D. Jaime Esaín Escobar
Excmo. Sr. D. José Antonio Falção
Ilmo. Sr. D. Ernesto Fernández-Xesta Vázquez
Sra. D.^a Celia Fontana Calvo
Sr. D. Mario Gállego Bercero
Ilmo. Sr. D. Manuel Fuertes de Gilbert Rojo
Ilmo. Sr. D. Fernando García-Mercadal y García-Laygorri
Sr. D. Miguel García Landa
Sr. D. Fernando García Grúas
Sr. D. José Antonio Gascón Sánchez
Sr. D. Santiago Gimeno Llop
Sr. D. Pedro Giralt Crespo

Sr. D. Roque Gistau Gistau
Sra. D.^a Mercedes Gómez-Pablos
Excmo. Sr. D. Manuel Gómez de Valenzuela
Sr. D. Agustín Hernando Rica
Sr. D. Gustavo de Huélamo y Ortiz
Sr. D. Frédéric Jiménez
Sr. D. Ricardo Lamenca Espallargas
Sra. D.^a Magdalena Lasala Pérez
Sra. D.^a Julia Lera Tricas
Ilmo. Sr. D. Jesús Lizalde Jiménez
Excmo. Sr. D. Francisco López de Solé y Martín de Vargas
Sra. D.^a Amelia López Yarto
Sra. D.^a Ángela Madrid y Medina
Sr. D. Rafael Fernando Maneros López
Sr. D. Ricardo Marco Fraile
Ilmo. Sr. D. Isidoro Miguel García
Sr. D. Manuel Monterde Hernández
Sra. D.^a Pilar Moré Almenara
Sra. D.^a Carmen Morte García
Sr. D. Antonio Mostalac Carrillo
Sr. D. José M.^a Nasarre López
Sr. D. Luis Navarro Agustín
Ilmo. Sr. D. Hugo O'Donnell y Duque de Estrada
M.I. Sra. D.^a Casilda Olazábal Churruca
Excma. Sra. D.^a M.^a Isabel Clara Eugenia Oliván Jarque
Sr. D. Francisco Palá Laguna
Sr. D. Félix Palacios Remondo
Sr. D. Álvaro Pascual Chenel
Sr. D. Sandro Pazzi
Sr. D. Luis Felipe de Pou Riesco
Sr. D. Emilio Quintanilla Martínez
Sra. D.^a Teresa Ramón Jarne
Sr. D. Ricardo Ramón Jarne
Sra. D.^a Cristina Remacha Escolano
Sr. D. Ignacio del Río Torcal

Sr. D. Pedro Rújula López
Sra. D.^a Elena Sainz Magaña
Ilma. Sra. D.^a Almudena Salamanca Suelves
Sra. D.^a M.^a Teresa Sánchez Trujillano
Excmo. Sr. D. Pedro de Sancristóval y Murúa
Sra. D.^a M.^a Cruz Sarvisé
Ilma. Sra. D.^a M. Isabel Sepúlveda Sauras
Sr. D. Luis Sorando Muzás
Sr. D. Joan Sureda Pons
Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio
Sr. D. Luis Toro Nadal
Sr. D. Pascal Torres Guardiola
Sr. D. Sandro Trotti
Sr. D. Ricardo Usón García
Sra. D.^a Pilar Utrilla Miranda
Sr. D. José M.^a Valero Suárez
Sra. D.^a M.^a Eugenia Vall Saiz
Sr. D. Juan Villalba Sebastián
Sra. D.^a Ana Pilar Zaldívar Gracia
Ilmo. Sr. D. Álvaro Zaldívar Gracia



**Real Academia de Medicina
de Zaragoza**

Historia

La Real Academia de Medicina de Zaragoza, se crea, mediante Real Decreto del Rey Fernando VII. El día 12 de febrero de 1831, se constituye, siendo presidida por el Dr. D. Eusebio Lera, cesando el Protomedicato de Aragón.

La Real Academia de Medicina de Zaragoza es una Corporación de Derecho Público tutelada por el Ministerio de Educación y Ciencia que forma parte del Instituto de España y tiene el Alto Patronazgo de S. M. El Rey.

Tiene como ámbito territorial las Comunidades Autónomas de Aragón, La Rioja, Navarra y la Provincia de Soria. Está asociada al Instituto de España con las prerrogativas que ello conlleva. Su sede se fija en Zaragoza, en Plaza Basilio Paraíso, 4, en donde se celebran sus actividades ordinarias.

Las funciones principales de esta Real Academia son cumplir en su ámbito territorial las que señalan los Estatutos de las Reales Academias de Medicina de España, y en concreto, las siguientes:

1. Cultivar y estimular el estudio y la investigación de las ciencias médicas y afines.
2. Celebrar sesiones científicas sobre el progreso, desarrollo y aplicación de las ciencias médicas y la sanidad.
3. Colaborar con las Autoridades nacionales, autonómicas, provinciales y locales sanitarias o universitarias, evacuando las consultas y elevando dictámenes relacionados con asuntos de interés médico-sanitario.
4. Emitir informes a particulares sobre temas de su competencia.
5. Impulsar y premiar el progreso de las ciencias médicas.

6. Organizar cursos, conferencias y seminarios dirigidos a la formación permanente en las ciencias médicas y sobre la situación sanitaria.
7. Conservar y cultivar una biblioteca especializada.

Vida corporativa

La Real Academia de Medicina de Zaragoza se integra por cinco clases de Académicos: Honor, de Número, Honorarios, Eméritos y Correspondientes. En la actualidad pertenecen a esta Corporación: 5 Académicos de Honor, 29 Académicos de Número, 2 Académicos Honorarios y 204 Académicos Correspondientes (españoles y extranjeros).

La Real Academia de Medicina de Zaragoza programa y prepara su actuación institucional a través de las siguientes Secciones:

- a) Ciencias Fundamentales.
- b) Medicina y Especialidades.
- c) Cirugía y Especialidades.
- d) Medicina Física y afines.
- e) Medicina Preventiva y Microbiología.
- f) Farmacología y Terapéutica.
- g) Psiquiatría, Historia de la Medicina y Medicina Legal.
- h) Ciencias afines.

La Real Academia de Medicina de Zaragoza tiene para su dirección y gobierno una Junta Directiva formada por: El Presidente, el Vicepresidente, el Secretario General, el Tesorero, el Vicesecretario Contador y el Bibliotecario.

Los Académicos Numerarios usan como distintivo una medalla de oro numerada, cuyo pasador tiene las armas de la población donde la Academia reside. Estas medallas son propiedad de la Corporación. En el anverso, el emblema de Medicina, y a su alrededor figura la siguiente leyenda: ARS CUM NATURA AD SALUTEM CONSPIRANS, y en reverso dice: REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA, y el número de la medalla.

Esta Corporación dispone de un nuevo Reglamento de Régimen Interior aprobado en el año 2004.

Académicos

Junta Directiva

Presidente: Excmo. Sr. D. Luís Miguel Tobajas Asensio

Vicepresidente: Ilmo. Sr. D. Gregorio García Julián

Secretario general: Ilmo. Sr. D. Mariano Mateo Arrizabalaga

Vicesecretario: Ilmo. Sr. D. José Ángel Cristóbal Bescós

Tesorero: Ilmo. Sr. D. Francisco J. Gaudó Gaudó

Bibliotecaria: Ilma. Sra. D.^a Caridad Sánchez Acedo

Académicos de Honor Españoles

Excmo. Sr. D. Enrique Moreno González

Excmo. Sr. D. Luis A. Oro Giral

Excmo. Sr. D. Carlos López Otín

Académicos de Honor electo

Excmo. Sr. D. Mateo Valero Cortés

Académicos de Honor Extranjeros

Excmo. Sr. D. Julian E. Davies

(Canadá)

Excmo. Sr. D. José María Ordovás Muñoz

(EEUU)

Académicos de número

1. Ilmo. Sr. D. Ignacio Ferreira Montero	Medalla n° 22
2. Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado	Medalla n° 12
3. Ilmo. Sr. D. José Manuel Gómez Beltrán	Medalla n° 11
4. Ilmo. Sr. D. Carlos Val-Carreres Guinda	Medalla n° 9
5. Ilma. Sra. D. ^a Caridad Sánchez Acedo	Medalla n° 20
6. Ilmo. Sr. D. Heraclio Martínez Hernández	Medalla n° 8
7. Ilmo. Sr. D. José Manuel Martínez Lage	Medalla n° 10
8. Ilmo. Sr. D. Francisco José Gaudó Gaudó	Medalla n° 40
9. Ilmo. Sr. D. Eduardo Coscolín Fuertes	Medalla n° 31
10. Ilmo. Sr. D. José Antonio Bascuas Asta	Medalla n° 34
11. Excmo. Sr. D. Luís Miguel Tobajas Asensio	Medalla n° 37
12. Ilmo. Sr. D. Gregorio García Julián	Medalla n° 39
13. Ilmo. Sr. D. Héctor Vallés Varela	Medalla n° 27
14. Ilmo. Sr. D. Fco. José Carapeto y Márquez de Prado	Medalla n° 30
15. Ilmo. Sr. D. José Ángel Cristóbal Bescós	Medalla n° 4
16. Ilmo. Sr. D. José María Civeira Murillo	Medalla n° 25
17. Ilmo. Sr. D. Alfredo Milazzo Estefanía	Medalla n° 6
18. Ilmo. Sr. D. Miguel Andériz López	Medalla n° 21
19. Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas	Medalla n° 26
20. Ilmo. Sr. D. José Ignacio Castaño Lasasa	Medalla n° 7
21. Ilmo. Sr. D. Feliciano J. Ramos Fuentes	Medalla n° 23
22. Ilmo. Sr. D. Mariano Mateo Arrizabalaga	Medalla n° 1
23. Ilmo. Sr. D. Arturo Vera Gil	Medalla n° 32
24. Ilmo. Sr. D. Javier Martínez Ubieto	Medalla n° 38
25. Ilmo. Sr. D. Juan Pié Juste	Medalla n° 33
26. Ilmo. Sr. D. Francisco J. Castillo García	Medalla n° 13
27. Ilmo. Sr. D. Carlos Martín Montañés	Medalla n° 14
28. Ilma. Sra. D. ^a Gloria Bueno Lozano	Medalla n° 19
29. Ilmo. Sr. D. Francisco Javier García Tirado	Medalla n° 5

Académicos Honorarios

Ilmo. Sr. D. Antonio Piñero Bustamante
Excma. Sra. Dña. María Castellano Arroyo

Académicos Correspondientes Españoles

**Por derecho propio todos los Académicos Numerarios
de todas las Reales Academias de Medicina Españolas**

Por derechos propios y méritos profesionales

Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado

Excmo. Sr. D. Joaquín Poch Broto

Académicos por premios y elección

D. Manuel Becana Crusellas

D. Francisco Del Río Marco

D. Jesús Cebollada Muro

D. Ramón Sansebastián Vicioso

D. Juan Escrivá Pla

D. Juan Díaz Yanguas

D. Jose L. Bermejo Zapatero

D. Tomás Antona Leal

Ilma. Sra. D.^a Carmen Rubio Calvo

D. Alfonso Del Río Ligorit

D. Antonio Moliner Tarragó

D. Emilio García Ibañez

D. Luís García Ibañez

D. Javier Valero Martínez

D. Jesús Escanero Marcen

D. Miguel Horno González

D. Armando Giner Soria

D. Ramón Zubiri de Salinas

D. Francisco Hernandez Altemir

D. Antonio Clavel Parrilla

D. Francisco Javier Romero Fernandez

D. José Manuel Pérez García

D. Antonio Val-Carreres Guinda

D. Mariano Martínez Díez

D. Julio Knaster del Olmo
D. Pedro Cía Gómez
D. Luis Larrad Mur
D. Juan Mansilla Martínez
D. Fernando Gilsanz Rodríguez
Dña. Ana María Torres del Puerto
D. Miguel López- Franco Pérez
D. Galó Elía Casanova
D.^a Lourdes Zubiri Ara
D. José Fereres Castiel
D. Bernardo Ebri Torne
D. Jose Luis Nieto Amada
D.^a Maria Luisa Gómez-Lus Centelles
D. Carlos Dante Heredia García
D. Javier Benito Mora
D. Ciriaco Aguirre Errasti
D. Francisco Javier Bosch
D. Jose Angel García Rodriguez
D. Alfonso González Cruz Cervellera
D. Joaquín Aznar Costa
D. Juan José Artigas Cortés
D.^a Nelida Sarrat Torrequitart
D. Carlos Romeo Casabona
D. Jesús María Garagorri Otero
D. Antonio Casasnovas Lenguas
Excmo. Sr. D. Juan José Badiola Díez
D. Antonio Brugarolas Masllorens
D.^a María Jesús Abadía Anadón
D.^a María Teresa Cuchí Alfaro
D. José Ramón Ricoy Campo
D. Rafael Velillas Milán
D. Julio Lázaro Castillo
D. Luis Humberto Ros Mendoza
D.^a Asunción Fernández Doctor
D.^a Remedios Moralejo Alvarez

D. José Luis Marqués Insa
D.^a Mercedes Zubiri de Salinas
D. Jaime Whye Orozco
D. Victor Longás Vilellas
D.^a M.^a del Carmen Calatayud Pinuaga
D. Jesús García-Foncillas López
D. Jorge Mallol Mirón
D.^a Cecilia Martín Bourgon
D. Ramón Gracia Marco
D.^a Carmen Pelaz Antolín
D.^a Marta Calatayud Pinuaga
D. Fausto García Hegardt
D. Alberto Casas González
D. José Mariano Velilla Picazo
D. Jesús Fleta Zaragozano
D.^a Milagros Bernal Pérez
D.^a Pilar Díaz Herrera
Excmo. Sr. D. Alberto Larraz Vileta
D. Ramón Cisterna Cáncer
D. Manuel Carrasco Mallén
Excmo. Sr. D. Felipe Petriz Calvo
D. Juan Manuel Ruíz Liso
D. Santiago Hernández Fernández
D. Martín Laclaustra Gimeno
D. Luís Gómez López
D. Enrique Gómez Barrrena
D.^a María Teresa Estevan Bolea
D. José Prieto Prieto
Excmo. Sr. D. José Fernando Val Bernal
D. Celso Mostacero Miguel
D. Alfonso Vicente Barra
D. Javier Lanuza Jiménez
D. Víctor García Carcellé
D.^a Cristina Seral García
D. Juan Antonio Cobo Plana

Excma. Sr. Dña. Dolores Serrat Moré
D. Gabriel Delgado Bona
Excmo. Sr. D Sebastián Celaya Pérez
Ilmo. Sr. D. José Ramón Huerta Blanco
D. Ignacio Cobeta Marco
Excmo. Sr. D. Alberto Ramos Cormenzana
Ilmo. Sr. D. José Luis Olivares López
D. José Antonio Cuchí Oterino
D. José M. Miguelena Bobadilla
D. Javier Azúa Romeo
Excmo. Sr. D. José Luis Merino Hernández
D. Miguel Ángel Nalda Felipe
D. Miguel Ángel de Gregorio Ariza
D. Lorenzo López Bescós
Excmo. Sr. D. Fernando Zubiri de Salinas
D. Víctor Palomar García
Ilmo. Sr. D. Roque Gistau Gistau
Dña. Reyes Ibáñez Carreras
Dña. Pilar Val-Carreres Rivera
D. Juan B. Calatayud Pérez
D. Fernando Comuñas González
Excmo. Sr. D. Joaquín Callabed Carracedo
D. Santiago Guelbenzu Morte
D. Antonio Lechuga Álvaro
Excmo. Sr. D. Alfredo Boné Pueyo
D. Javier López del Val
D. Antonio Portolés Suso
D. Gregorio Tiberio López
D. Ramiro Álvarez Alegret
D. José Aso Escario
D. Pedro González Ramos
Excmo. Sr. D. Juan Luís Arsuaga Ferreras
D. Fernando Civeira Murillo
D. Antonio Gascón Sánchez
D. José Pac Sa

Ilmo. Sr. D. Manuel A. Villa Vigil
D. Antonio Carrascosa Lezcano
D. Manuel Casal Román
Dña. Pilar Bosqued Lacambra
D. Nicolás Fayed Miguel
Dña. Raquel Crespo Esteras
D. Luís Fernández-Vega Sanz
D. Jesús Manuel Cantoral Fernández
D. Jesús Argente Oliver
Dña. M.^a Pilar Tobajas Morlana
D. Pedro Marquina Sola
D. Carlos Soler Licerias
D. Manuel Moros García
D. José Argemí Renom
Ilmo. Sr. D. Alberto Gómez Alonso
D. Pablo de Unamuno Pérez
D. Pablo Martínez-Lage Álvarez
Ilmo. Sr. D. Miguel Pocoví Mieras
D. José Luís Balibrea Cantero
D. José Manuel García Aznar
D. Pedro Pablo Medina Vico
D. Carlos Mur de Viu Bernad
D. Ángel Lanás Arbeloa
D. Ángel Carracedo Álvarez
D. Ernesto Fabre González
D. Javier Ascaso Puyuelo
D. José Antonio Salido Valle
Ilmo. Sr. D. Acisclo Pérez Martos
D. Elías Campo Güerri
Excmo. Sr. D. Jesús Rubio Izquierdo
D. Hugo Liaño Martínez
D. Germán Jorge Gómez Bernal
D. Juan Bustamante Munguira
D.^a María Isabel Adiego Leza
D. Javier Longás Valien

Excmo. Sr. D. Miguel Alcañiz Comas
D.^a M.^a Victoria Arruga Laviña
Ilmo. Sr. D. Antonio Ballesta Gimeno
D. Rafael Bernabeu Pérez
Excmo. Sr. D. Pedro Clarós Blanch
D. Pedro Corona Virón
D. Vicente Ferreira González
D. Alberto Jiménez Schumacher
D. Manuel Lahoz Gimeno
Ilmo. Sr. D. Julio Montoya Villarroya
Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García
Ilmo. Sr. D. Jesús Usón Gargallo
Excmo. Sr. D. Mateo Valero Cortés
D. Manuel Valiente Cortés
D. Julio Virseda Rodríguez
D. Jesús Joaquín Hijona Elósegui
D. Antonio Antón Torres
D. Salvador Bello Dronda
Excmo. Sr. D. José Antonio Mayoral Murillo
D. Juan Ignacio Aguiló Anento
Ilmo. Sr. D. José Ramón Azanza Perea
Excmo. Sr. D. Albert Biete Sola
Dr. D. Ignacio Ferreira González
Dr. D. Juan José Araiz Burdío
Dr. D. Rafael Benito Ruesca

Académicos Correspondientes Extranjeros

Prof. J. Dureix
D. Patrice Couvalin
D. Giuseppe Nicoletti
D.^a Brigitte Gicquel
D. Maurizio Luca Moretti
D. Fabio Andrés Cabrera Polanco
D.^a Anna Grandi Pietra

D. Ramón Alonso

Su Eminencia D. Nicolás de J.S. López Rodríguez

D. Gianni Capelli

D. Francisco J. Adrián Cabestré

Dña. Paloma Cuchí Alfaro

Dña. Alejandra Rabadán

D. Bernard Le Guen



**Real Academia de Ciencias Exactas,
Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza**

Historia

La Real Academia de Ciencias de Zaragoza celebró su sesión inaugural el 28 de mayo de 1916 con 21 académicos de número fundadores presididos por D. Zoel García de Galdeano.

A lo largo de sus más de cien años de trayectoria se han sucedido 11 presidentes, incluido el actual, y 122 académicos de número de los que 34 están en activo.

Entre sus académicos de número han figurado importantes figuras del saber aragonés y nacional, como Zoel García de Galdeano, Pedro Ramón y Cajal, Antonio de Gregorio Ricasolano, Manuel Martínez-Risco, Pedro Ayerbe Allué, Juan Bastero Lerga, Longinos Navás Ferrer, Antonio Lasierra Purroy, Manuel Lorenzo Pardo, Justiniano Casas Peláez y Luis Oro Giral, entre otros.

Entre sus miembros correspondientes encontramos nombres de ilustres investigadores españoles como el premio Nobel Santiago Ramón y Cajal, Blas Cabrera, Esteban Terradas, Julio Rey Pastor, Leonardo Torres Quevedo, Julio Palacios, Alberto Galindo Texeira y entre los extranjeros destaca Jacques Hadamard, cuatro Premios Nobel; Albert Einstein, Jean Baptiste Perrin, Paul Sabatier, Richard Adolf Zsigmondy, y un medalla Fields: Efim Zelmanov.

Académicos

Junta de Gobierno

Presidente: D. Antonio Elipe Sánchez
Vicepresidente: D. Fernando Lahoz Díaz
Secretario: D. Alberto Elduque Palomo
Tesorero: D. Miguel Ángel Rebolledo Sanz
Editor y bibliotecario: D. Enrique Artal Bartolo

y por los presidentes de las cuatro secciones:

Exactas: D. Mariano Gasca González
Físicas: D. Pablo Javier Alonso Gascón
Químicas: D. D. Luis Oro Giral
Naturales: D. María Victoria Arruga Laviña

**La lista completa de académicos de número,
por secciones es la siguiente:**

Sección de Exactas

D. Mariano Gasca González
D.^a M.^a Teresa Lozano Imízcoz
D. Manuel Calvo Pinilla
D. Eladio Domínguez Murillo

D. Antonio Elipe Sánchez
D. Jesús Bastero Eleizalde
D. Alberto Elduque Palomo
D. Enrique Artal Bartolo
D. Manuel Silva Suárez
D. José Esteban Galé Gimeno

Sección de Físicas

D. Miguel Ángel Rebolledo Sanz
D. José F. Cariñena Marzo
D. Pablo Javier Alonso Gascón
D. Juan Bartolomé Sanjoaquín
D. Manuel Ricardo Ibarra García
D. Manuel Asorey Carballeira
D. Luis Martín Moreno

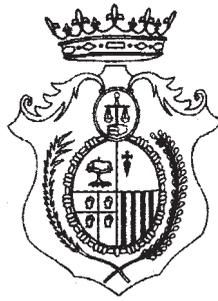
Sección de Químicas

D. Luis Oro Giral
D. José S. Urieta Navarro
D. Carlos Gómez-Moreno Calera
D. Juan Forniés Gracia
D. Ángel García de Jalón Comet
D. Juan F. Cacho Palomar
D. Miguel Pocoví Mieras
D. José L. Marqués Insa
D. José Luis Serrano Ostáriz
D. Fernando Lahoz Díaz

Sección de Naturales

D. Juan A. Marín Velázquez
D.^a Caridad Sánchez Acedo
D. Juan Pablo Martínez Rica
D.^a María Luisa Peleato Sánchez

D.^a María Victoria Arruga Laviña
D. Andrés Pocoví Juan
D. José Luis Simón Gómez



**Academia Aragonesa
de Jurisprudencia y Legislación**

Historia

El desenlace de la Guerra de Sucesión española, con la conquista bélica del Trono de España por la Casa de Borbón, habría de traer una serie de consecuencias —no todas ellas tan negativas, como tantas veces se ha pretendido— en todos los órdenes de la vida española. Con Felipe V de España y IV de Aragón se iniciaba una nueva era que, especialmente en lo jurídico, habría de provocar una serie de cambios muy importantes en el devenir de nuestra actual Comunidad Autónoma.

Es verdad que el nuevo monarca español —por cierto directamente influido por algunos aragoneses centralistas, como Macanaz (cuyo permanente homenaje en Zaragoza no ha sido nunca revisado)— dictó aquellos conocidos Decretos de Nueva Planta, en virtud de los cuales primero suprimía los históricos Fueros aragoneses (29 de junio de 1707), y luego los restablecía, aunque sólo en el ámbito del Derecho privado y, lo que es más importante, con la supresión de su genuina fuente de producción, las Cortes de Aragón (3 de abril de 1711).

Sin embargo, y como es habitual en la Historia de los pueblos, frente a las normas impuestas, contrarias al espíritu y la tradición con la que éstos han vivido a lo largo de los siglos, la realidad de los hechos sociales, más fuerte que los dictados autoritarios, acaba por imponerse.

Y esa es una constante histórica que también en Aragón se dio respecto a la problemática de nuestros viejos Fueros. Un territorio —país entonces— que fue capaz de generar y sostener todo un imperio —la Corona de Aragón—, y de crear, anticipadamente en siglos, un conjunto de instituciones, públicas y privadas, en muchos aspectos modélicas —las propias Cortes, la Diputación del Reyno, el Justiciazgo, la primera ley sobre

nacionalidad—, un pueblo como ese no podía sucumbir ni doblegarse a los nuevos aires de una Administración real centralista.

Por ello, ya desde el primer Decreto abolicionista los juristas aragoneses inician una andadura que, doscientos setenta y cinco años después, culmina nada menos que con el reconocimiento constitucional de esa singularidad aragonesa que representa su foralidad. La Constitución española de 1978 (art. 149.1.8º) rinde homenaje a esa realidad histórica, y para todos aquellos pueblos que, como Aragón, han sabido mantener viva la llama de su juridicidad —desde luego con gran precariedad y denodados esfuerzos— formula el expreso reconocimiento de sus peculiares ordenamientos privados, a los que permite, para el futuro, su más amplio desarrollo mediante el “restablecimiento” de su genuina fuente de producción: en nuestro caso, las históricas Cortes de Aragón.

Pero ese largo camino andado por nuestros juristas de todas las épocas tuvo un inicio, lamentablemente poco conocido y menos aún recordado. Me refiero a la llamada “Academia Jurídico-Práctica de Zaragoza”, fundada por Real Acuerdo de 21 de agosto de 1733.

Los aires ilustrados franceses que la nueva monarquía borbónica arrasaba tras de sí, produjeron, entre otros muchos efectos, el nacimiento y proliferación de las Academias: de la Lengua, de las Artes, de Medicina, de Derecho. Centros de estudio que reunían a lo más granado de los profesionales y especialistas de las diferentes ramas del saber humano. Renacidos “monasterios medievales”, en los que la cultura y el conocimiento, su mantenimiento y difusión, se erigían en verdaderos “credos vivientes”, en “profesión de fe” de quienes se sabían depositarios de una parte importante del Saber Humano, que había que mantener y hacer partícipe de él al resto de la sociedad.

Para los aragoneses de leyes, los decretos abolicionistas de Felipe V, lejos de representar un freno y un valladar insalvable, supusieron un acicate y un reto. Para ellos el derecho aragonés seguía vivo, había que mantenerlo vivo; y frente a la imparable ola de centralismo que en aquellos momentos invadía España, con gran sentido práctico, haciendo uso precisamente de los resortes ilustrados que la propia monarquía brindaba, supieron hallar el instrumento y el camino a través de los cuales nuestra histórica juridicidad iba a mantenerse: soterrada en un principio, para resurgir imparable dos siglos y medio después.

La Academia Jurídico-Práctica de Zaragoza fue precisamente eso. El esfuerzo y tesón de un reducido grupo de juristas aragoneses que permitió su fundación: Don José Manuel de Gaspar y Segovia, Don Pedro Juan Bergua, Don Francisco Casimiro de Milagro o Don Miguel Francisco Arbeláiz son nombres que que quedan ya indisolublemente unidos al nacimiento de la

Academia. Con los años, hasta trescientos juristas más; cifra que da idea del prestigio que la Academia llegó a tener en su momento. El siempre ambicionado apelativo de Real lo conseguiría bastantes años después de su creación, en 1772, mediante una Real Cédula dictada al efecto por Carlos III.

Después de más de medio siglo de pujanza, como tantas otras instituciones aragonesas, la Academia Jurídico-Práctica fue decayendo, y con la Guerra de la Independencia tuvo que ser clausurada. Y aunque se conoce de algún nuevo intento de revitalización en 1841, lo cierto es que aquel instrumento ilustrado del saber jurídico dejó de estar presente en el devenir de la foralidad aragonesa.

Casi trescientos años después de aquella primera Academia, nuestra Comunidad vuelve a contar con un foro jurídico de similares características, si bien que adaptado al momento socio-político actual.

En 1989 diversas instituciones aragonesas, públicas y privadas, conmemoraban el centenario del nacimiento de uno de los más ilustres juristas aragoneses de este siglo: Don José Castán Tobeñas. Resultado de aquellas celebraciones, y merced al empeño del hijo del homenajeado, mi siempre buen amigo Don José María Castán Vázquez, se daban en Zaragoza los primeros pasos para lo que, casi seis años después, iba a ser la fundación de la rediviva Academia Aragonesa de Jurisprudencia y Legislación. Un reducido grupo de juristas aragoneses pusimos en marcha tamaño empeño mediante la constitución de una Comisión Gestora, la cual, tras su correspondiente acta fundacional, elaboró unos estatutos que fueron sometidos a todas las instancias preceptivas: Real Academia de Jurisprudencia y Legislación, Instituto de España y Ministerio español de Educación y Ciencia.

Seis largos años de tesonero empeño, durante los que la Gestora contó, desde el principio y en todo momento, con el aliento y el apoyo incondicional de nombres tan ilustres como Don Antonio Hernández Gil, Don Juan Vallet de Goytisolo o Don José María Castán Vázquez. Para todos ellos la Academia Aragonesa mantendrá un imborrable deber de gratitud, y todos, de una manera u otra, tendrán un lugar permanente en ella.

La labor de la Gestora culminó felizmente con la creación de la Academia por Real Decreto 2191/1995, de 28 de diciembre (publicado en B.O.E. del 17 de enero siguiente), por el que igualmente se aprobaban sus Estatutos.

Unos Estatutos que, en un nuevo intento de adaptación y modernización, fueron reformados por Real Decreto 1413/2001, de 14 de diciembre.

Como estos mismos prescriben, la Academia Aragonesa de Jurisprudencia y Legislación, con personalidad jurídica propia, tiene como fines

principales la investigación, promoción y difusión del Derecho, con especial dedicación al tradicional Derecho civil o foral aragonés. En su plena composición, deberá estar integrada por un máximo de 30 Académicos de Número, y un número indeterminado de Correspondientes y de Honor.

Pueden acceder a la categoría de Académicos de Número cualesquiera juristas de reconocido prestigio, que lleven más de quince años en el ejercicio de una profesión jurídica y que, salvo dispensa, residan en el territorio de la Comunidad Autónoma de Aragón.

Pueden ser Correspondientes esta misma clase de juristas, que hayan favorecido de forma especial los objetivos de la Academia o los intereses de la Comunidad Autónoma de Aragón, y habitualmente residan fuera de ella. En la práctica esta figura está sirviendo para aglutinar en torno a la Academia, e involucrar en una actividad jurídico aragonesa, a un elenco de importantes juristas aragoneses que su profesión les ha llevado a vivir fuera de nuestra Comunidad, pero con la que se sienten afectiva e intelectualmente vinculados.

En la década de los 90 del siglo pasado, la Academia Aragonesa, en unión de todas las demás españolas, se ha integrado en una suerte de federación con sus homónimas iberoamericanas, en un intento de que la cultura jurídica en todos los países de habla hispana mantenga unos importantes puntos de conexión y de intercambio de ideas. Con ello se intuye una renovación funcional y de objetivos, que necesariamente ha de redundar en beneficio de la juridicidad en los territorios en los que cada una de las Academias desarrolla su labor.

Académicos

Mesa de Gobierno

Presidente: Excmo. Sr. D. José Luis Merino Hernández
Secretario General: Excmo. Sr. D. Francisco Mata Rivas
Tesorero: Excmo. Sr. D. Julio Arenere Bayo
Vocal: Excmo. Sr. D. Luis-Alberto Gil Nogueras
Vocal: Excmo. Sr. D. Adolfo Calatayud Sierra

Académicos de Número

Excmo. Sr. Dr. D. José Luis Merino Hernández
Excmo. Sr. D. Ambrosio Aranda de Pastor
Excmo. Sr. D. José Manuel Bandrés y Sánchez-Cruzat
Excmo. Sr. D. Manuel Pizarro Moreno
Excmo. Sr. Dr. D. Fernando García Vicente
Excmo. Sr. Dr. D. Francisco Mata Rivas
Excma. Sra. Dra. D.^a Rosa María Bandrés y Sánchez-Cruzat
Excma. Sra. Dra. D.^a Elena Zabalo Escudero
Excmo. Sr. Dr. D. Antonio Blanc Altemir
Excmo. Sr. D. Luis Alberto Gil Nogueras
Excmo. Sr. D. Juan Antonio Cremades Sáenz-Pastor
Excmo. Sr. Dr. D. Ángel Bonet Navarro
Excmo. D.^a María Pilar Palazón Valentín

Excmo. D. Fermín Francisco Hernández Gironella,
Excmo. Sr. Dr. D. Agustín Luna Serrano (Barcelona)
Excmo. Sr. D. Felipe Zazurca González
Excmo. Sr. D. Julio Arenere Bayo
Excmo. Sr. Dr. D. José Antonio Escudero López
Excmo. Sr. Dr. D. Adolfo Calatayud Sierra
Excmo. Sr. Dr. D. Ramón Salanova Alcalde
Excmo. Sr. D. Francisco de Asís Pozuelo Antoni
Excmo. Sr. D. Isaac Tena Piazuelo
Excmo. Sr. Dr. D. Carlos Ramón Fernandez Liesa
Excmo. Sr. D. Juan Carlos Zapata Híjar
Excma. Sra. Dña. María Cristina Charlez Arán
Excmo. Sr. Dr. D. Rafael Bernad Mainar
Excmo. Sr. D. José Luís Artero Felipe
Excmo. Sr. D. Juan Ignacio Medrano Sánchez

Académicos Electos

Excma. Sra. D.^a María de los Ángeles Parra Lucán
Excmo. Sr. D. Francisco Serrano Gil de Albornoz
Excmo. Sr. D. Javier López Sánchez
Excmo. Sra. Dña. Aurora López Azcona

Académicos correspondientes

Excmo. Sr. Dr. D. José Castán Pérez-Gómez
Excmo. Sr. Dr. D. Rodrigo Javier Ruiz
Excma. Sra. Dña. Ana Clara Belío Pascual
Exmo. Sr. D. Manuel López-Medel Bascones
Excmo. Sr. D. Enrique D. Gross
Excma. Sra. Dña. Carmen Gay Cano
Excmo. Sr. D. Eladio José Mateo Ayala

Académicos de honor

Excmo. Sr. D. Ambrosio Aranda de Pastor



**Academia de Farmacia
“Reino de Aragón”**

Historia

Aragón ha sido, por su privilegiada situación geográfica, un territorio adelantado en todas las ramas del saber y en especial en las ciencias sanitarias. La magnífica aportación científica de la farmacia aragonesa a las ciencias farmacéuticas y de la salud viene desde muy antiguo, siendo una aportación constante y fructífera.

En 1933 la Junta directiva de la Academia Nacional de Farmacia proponía la constitución en la capital aragonesa una Academia filial, la primera de las filiales provinciales que tenía planteado establecer. La imposibilidad de presentar a la Academia Nacional los estatutos fundacionales de la Academia de Farmacia de Aragón, por falta material de tiempo, dio como resultado el aplazamiento de la constitución de la delegación académica, demora que se convertiría finalmente en un primer intento frustrado.

La Academia de Farmacia “Reino de Aragón” nace setenta años después. De nuevo es por impulso del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. En el año 2004 la Junta de Gobierno del COFZ crea una Comisión encaminada a la creación de una Academia de Farmacia en Aragón. Tras múltiples reuniones y contactos con todos los estamentos de la farmacia, tanto en Aragón como en el resto de España, el Consejo del Gobierno de Aragón aprobaba su creación a propuesta del Departamento de Ciencia, Tecnología y Universidad, por el decreto 140/2008, 8 de julio de 2008, BOA 18 de julio, se crea la Academia de Farmacia «Reino de Aragón» y se aprueban sus Estatutos.

El día 2 de abril de 2009 se celebró el solemne acto de constitución de la Academia de Farmacia Reino de Aragón, en el Paraninfo de la Universidad de Zaragoza.

La Academia de Farmacia “Reino de Aragón”, de acuerdo con el decreto por el que se rige, gozará de la naturaleza de corporación de Derecho público y tendrá como finalidad esencial el fomento de la investigación y el estudio de la ciencia farmacéutica, junto con las actividades que podrá realizar para alcanzarla, tales como la promoción de avances científicos, el asesoramiento a entidades públicas y privadas, la formación permanente y el impulso del estudio, la revalorización y el aprovechamiento del patrimonio histórico relativo a las ciencias de la salud y la lucha con la enfermedad.

Académicos

Junta Directiva

Presidente: Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón.
Vicepresidente: Ilmo. Jesús de la Osada García.
Secretario: Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas.
Tesorero: Ilma. Sra. Doña M.^a del Tránsito Salvador Gómez.
Vicesecretario: Ilmo. Sr. D. Pedro Roncalés Rabinal
Vicetesorero: Ilmo. Sr. D. Julio Montoya Villarroya.

Académicos de Número

Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón.
Ilmo. Sr. D. Julio Montoya Villarroya.
Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas.
Ilmo. Sr. D. Pedro Roncalés Rabinal.
Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García.
Ilmo. Sr. D. Fausto García Hegardt.
Ilma. Sra. Doña Carmen Torres Manrique.
Excma. Sra. Doña María del Carmen Francés Causapé.
Ilma. Sra. Doña María del Tránsito Salvador Gómez.
Ilmo. Sr. D. Manuel Gómez Barrera Académico.

Ilma. Sra. Doña Maria Reyes Abaz Sazatornil.
Ilma. Sra. Doña Doña María Luisa Bernal Ruiz.
Ilmo. Sr. D. Daniel Tabuenca Navarro.
Ilmo. Sr. D. Juan Carlos Mayo Martínez.
Ilma. Sra. Amelia Martí del Moral.
Ilma. Sra. Doña Esperanza Torija Isasa.

Académico de Número Emérito

Ilmo. Sr. D. Acisclo Pérez Martos.

Académicos Correspondientes

Dra. Doña Ángela Idoipe Tomás.
Dra. Doña Herminia Navarro Aznárez.
Dra. Doña Daría Bermejo Ramos.
Dra. Doña Francisca Muñoz Espílez.
Dr. D. Diego Marro Ramón.
Dr. D. Benito del Castillo García.
Dr. D. Alberto Herreros de Tejada y López Coterilla.
Dra. Doña María Ángeles Sanz García.
Dr. D. Vicente Vilas Sánchez.
Dr. D. Oriol Vals Planells.
Dr. D. José María de Jaime Lorén.
Dr. D. José María Ventura Ferrero.
Dr. D. Víctor López Ramos.
Dra. Dña. Mercedes Aza Pascual-Salcedo.
Dra. Dña Noelí Muñoz Giménez.
Dr. D. Agustín García Asuero

Académico de Honor Electo

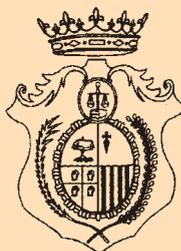
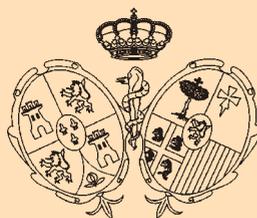
Ilmo. Sr. D. José María Ordovás Muñoz

Académica de Número Electa

Dra. Cristina Seral García

Académica Correspondiente Electa

Dra. Lorena Fuentes Broto



Colegio
Oficial
Farmacéuticos
Zaragoza



**Universidad
Zaragoza**