



Informes Anticipando
**ESTRATEGIAS
ANTIMICROBIANAS
EN LA MEDICINA DEL FUTURO**



Informe Anticipando coordinado por:

María Teresa Coque González

Investigadora Titular del Instituto de Investigación Biomédica Ramón y Cajal (IACYCIS), Área de Microbiología, Infección e Inmunidad. Investigadora del CIBER de enfermedades Infecciosas del Instituto Carlos III de Madrid (CIBERINFEC).



Expertos colaboradores:

Antonio Oliver Palomo

Jefe de Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Son Espases de Palma de Mallorca. Investigador Principal del Grupo "Resistencia antibiótica y patogénesis de las infecciones bacterianas" del Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears. Profesor asociado de microbiología de la Universidad de las Islas Baleares. Subdirector científico del CIBERINFEC.

María Cruz Soriano Cuesta

Jefa de Sección del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. Facultativo Especialista en Medicina Intensiva, especializada en enfermedades infecciosas.

María del Mar Tomás Carmona

Facultativa Especialista del Servicio de Microbiología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Coordinadora del Grupo de investigación de Microbiología Traslacional y Multidisciplinar del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña.



Comité Asesor del Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro:

Joaquín Arenas

Investigador Consultor del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12) de Madrid.

Ángel Carracedo

Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud). Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).

Pablo Lapunzina

Profesor Titular de Genética Humana y Jefe de grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del IdiPaz de Madrid y Director científico del CIBERER.

Fernando Martín-Sánchez

Subdirector Gerente del Área de Informática Médica, Estrategia Digital e Innovación del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

N.º de depósito legal: M-25387-2025

ISBN edición online: 978-84-09-79638-0

©2025 del contenido: Fundación Instituto Roche. Se permite la reproducción parcial, sin fines lucrativos, indicando la fuente y la titularidad de la Fundación Instituto Roche sobre los derechos de la obra.

www.institutoroche.es

Cómo citar este informe: Fundación Instituto Roche. Informe Anticipando Estrategias Antimicrobianas en la Medicina del Futuro. 2025. ISBN: 978-84-09-79638-0

Con la colaboración de SILO Company.

Contenidos

PRESENTACIÓN.....	5
RESUMEN EJECUTIVO	7
INTRODUCCIÓN.....	9
Abordaje de las enfermedades infecciosas	9
EL PAPEL DE LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN EN LAS ESTRATEGIAS ANTIMICROBIANAS.....	15
Investigación.....	15
Prevención y predicción de riesgos	20
Salud pública de precisión y salud global.....	21
Diagnóstico de precisión.....	22
Terapias antimicrobianas personalizadas y de precisión	25
RETOS.....	31
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	35

Informes Anticipando

ESTRATEGIAS ANTIMICROBIANAS EN LA MEDICINA DEL FUTURO





PRESENTACIÓN

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro impulsado por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común de los avances en áreas de conocimiento incipiente relacionadas con la Medicina Personalizada de Precisión y que formarán parte de la Medicina del Futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el Dr. Ángel Carracedo, el Dr. Joaquín Arenas, el Dr. Pablo Lapunzina y el Dr. Fernando Martín-Sánchez. Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este informe que versa sobre ***Estrategias antimicrobianas en la Medicina del Futuro*** está coordinado por la **Dra. María Teresa Coque**, y en su elaboración han participado como expertos el Dr. Antonio Oliver, la Dra. María Cruz Soriano y la Dra. María del Mar Tomás.

La **Dra. María Teresa Coque** es investigadora titular del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS) de Madrid, investigadora del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), y Fellow de la *International Society of Antimicrobial Chemotherapy* (FISAC). Doctora en Farmacia y especialista en Análisis Clínicos por la Universidad Complutense de Madrid, y Microbiología Médica por la Universidad de Texas (Houston, EEUU), dirige su propio grupo de investigación desde el año 2000. Su investigación se centra en comprender la ecología y evolución de patógenos bacterianos oportunistas y el papel de los elementos genéticos móviles en la diseminación de resistencias. Lidera estudios basados en genómica y metagenómica para analizar la dinámica poblacional microbiana y la adaptación de bacterias en distintos entornos, especialmente en el ámbito hospitalario. Ha participado

en consorcios de investigación europeos desde 2000 y en comités de organismos internacionales, como la *Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance* (JPIAMR), el programa medioambiental de Naciones Unidas (UNEP), la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y el *Joint Research Centre* (JRC), contribuyendo a agendas estratégicas de investigación y a dictámenes científicos para políticas globales en resistencia antimicrobiana. Amplia experiencia en evaluación científica para agencias financieras nacionales e internacionales, destacando el *European Research Council* (ERC-CoG, ERC-SyG), el *European Innovation Council* (EIC Pathfinder) y agencias de investigación de más de diez países de la Unión Europea, así como de Norteamérica, Sudamérica e Israel.

El **Dr. Antonio Oliver** es Jefe de Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Son Espases y Profesor Asociado de Microbiología en la Universidad de las Islas Baleares. Doctor en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid y especialista en Microbiología y Parasitología, dirige desde 2002 el Laboratorio de Investigación en Microbiología del hospital. Lidera el grupo Resistencia Antibiotíca y Patogénesis de las Infecciones Bacterianas, reconocido como grupo altamente competitivo del IdISBa e integrado en el CIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), del que es subdirector científico. Es coordinador del área de Enfermedades Infecciosas e Inmuno-lógicas del IdISBa y preside la Comisión de Investigación del Hospital Son Espases desde 2011. Ha presidido el Comité Español del Antibiograma (2020–2024), el Comité Científico de la SEIMC (2023–2024) y el Grupo ESGARS de la ESCMID (2021–2024). Miembro del grupo coordinador del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) desde 2014 y presidente del Plan de

Resistencia Antibiótica en Baleares, su actividad científica se centra en los mecanismos de adaptación y resistencia a los antibióticos, con especial interés en *Pseudomonas aeruginosa*, y en el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas de precisión.

La **Dra. María Cruz Soriano** es especialista en Medicina Intensiva con especialización en el área de enfermedades infecciosas en pacientes críticos y Jefa de Sección del Servicio de Medicina Intensiva en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Realizó su residencia en Medicina Intensiva en el Hospital Universitario La Paz de Madrid. Experta en Enfermedades Infecciosas por la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), es miembro de la Coordinación del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis de la SEMICYUC (GTEIS-SEMICYUC) y forma parte del Grupo de Enfermedades Infecciosas en el Paciente Crítico de la Sociedad Española de Microbiología Clínica (GEIPC), así como de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID). También es miembro del Consejo Editorial de la revista Medicina Intensiva. Además, pertenece al Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) hospitalario y coordina el PROA-UCI del Hospital Ramón y Cajal. Sus intereses de investigación se centran en la interacción entre el microbioma y el resistoma ambiental, el microbioma y el resistoma humano y su relación con las enfermedades

infecciosas en pacientes críticos. En este ámbito, forma parte del equipo de investigación multidisciplinar BIOMETASEPSIS del IRYCIS en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, donde participa en diversos proyectos de investigación financiados por organismos públicos y privados a nivel local, nacional y europeo.

La **Dra. María del Mar Tomás** es facultativa especialista del Servicio de Microbiología del Hospital A Coruña y coordinadora del grupo de investigación Microbiología Traslacional y Multidisciplinar del Instituto de Investigaciones Biomédicas de A Coruña. Colaboradora externa de la red CIBER de Infecciosas y Vocal de Comunicación de la Sociedad Española de Microbiología y Enfermedades Infecciosas. Sus líneas de investigación se centran en el estudio e innovación de la fagoterapia, así como en el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico molecular de las enfermedades infecciosas, como el CRISPR-Cas. Actualmente coordina dos líneas de investigación e innovación asociadas a Fagoterapia. La primera, junto con el Instituto de Salud Carlos III a nivel nacional, en el Proyecto MePRAM (Medicina Precisión contra las bacterias resistentes), proyecto que agrupa a 31 grupos de investigación y 76 investigadores de nueve comunidades autónomas. Y la segunda, el proyecto internacional JPIAMR Phages Anti-PERS, consorcio multidisciplinar, integrado por centros de España, Polonia, Bélgica, Reino Unido e Israel, incluyendo al ISCIII y al Centro Nacional de Microbiología.



RESUMEN EJECUTIVO

La Medicina Personalizada de Precisión está adquiriendo un papel clave en las estrategias antimicrobianas al introducir un modelo basado en la integración de datos no solo de los agentes infecciosos, sino también de los pacientes, gracias al uso de tecnologías ómicas, inteligencia artificial y el desarrollo de terapias avanzadas, para el abordaje de las enfermedades infecciosas. Este enfoque supone un cambio de paradigma en la **investigación**, la **prevención y predicción de riesgo**, la **salud pública**, el **diagnóstico** y el **tratamiento** de las enfermedades infecciosas en un contexto en el que la rápida aparición de patógenos emergentes, el impacto de las infecciones graves y la expansión de las **resistencias antimicrobianas**, continúan planteando desafíos para la salud global.

De esta manera, la Medicina Personalizada de Precisión, en el ámbito de la **investigación**, contribuye a **profundizar en el conocimiento sobre los agentes infecciosos**, ya que permite caracterizar con mayor exactitud a los patógenos y las **interacciones patógeno-huésped**, al desarrollo de **nuevos modelos de ensayos clínicos**, así como al **desarrollo de nuevos antimicrobianos**. En cuanto a la **prevención y predicción de riesgo**, el papel de la Medicina Personalizada de Precisión consiste fundamentalmente en **adaptar las estrategias preventivas poblacionales a las características individuales**, y estratificar e identificar aquellos perfiles de pacientes con

un mayor riesgo de infección. Desde el punto de vista de la **Salud Pública de Precisión y la Salud Global**, es posible diseñar **modelos de vigilancia basados en el análisis masivo de datos**, el desarrollo de la **Epidemiología de Precisión** y el **análisis filogenético** de los agentes infecciosos. En cuanto al **diagnóstico de precisión**, es posible realizar una **detección más precisa de los agentes causales de infecciones**, la identificación de **biomarcadores tempranos de infección**, y el **diagnóstico acompañante** que permite guiar el tratamiento. Respecto a las terapias antimicrobianas personalizadas, se trata de **adaptar las intervenciones farmacológicas a las particularidades de cada paciente**, la incorporación de **nuevas estrategias no farmacológicas** como el **trasplante fecal de microbiota**, el **modelado de variables con valor pronóstico**, la **monitorización de la respuesta a antimicrobianos** y el **abordaje de las resistencias antimicrobianas** con el desarrollo de terapias innovadoras como la **fagoterapia**, la **edición génica**, el desarrollo de **estrategias combinadas** o la **inmunoterapia**.

A pesar de estos avances, persisten **retos** que dificultan la plena integración de la Medicina Personalizada de Precisión en la práctica clínica en el entorno de las enfermedades infecciosas. Estos retos son de carácter **científico-técnicos**, relativos a **infraestructuras y recursos**, **éticos** y **regulatorios**.

Informes Anticipando

ESTRATEGIAS ANTIMICROBIANAS EN LA MEDICINA DEL FUTURO





INTRODUCCIÓN

Las **enfermedades infecciosas** son aquellas causadas por la presencia o multiplicación de microorganismos patógenos, que pueden ser **bacterias, virus, hongos o parásitos**, y la interacción entre los agentes infecciosos (o sus factores de patogenicidad o virulencia^a) con el huésped. De esta manera, el desarrollo de una enfermedad infecciosa depende tanto del microorganismo como del huésped y su capacidad de desarrollar una respuesta inmune que pueda erradicar la infección.¹

Este tipo de enfermedades representan un **importante problema para la salud** ya que pueden afectar de manera generalizada o específica a subgrupos de la población, propagarse rápidamente más allá de sus áreas geográficas originales en cuestión de días o semanas, y alcanzar altas tasas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.¹ De hecho, según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), estas patologías son **responsables de más de 17 millones de muertes anuales en todo el mundo**, cifra que se mantiene en ascenso debido a los patógenos emergentes^b y reemergentes^c y, especialmente, al incremento de las resistencias antimicrobianas.²

Por ello, resulta esencial definir **estrategias antimicrobianas**, entendidas como el conjunto de medidas y acciones diseñadas para el abordaje de las enfermedades infecciosas, incluyendo la **prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el abordaje de las resistencias a antimicrobianos^d**, con el objetivo mejorar los resultados clínicos de los pacientes.

ABORDAJE DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Actualmente, el **abordaje de las enfermedades infecciosas consiste** fundamentalmente en tres pilares: el

diagnóstico; las **medidas preventivas** higiénicas, como el lavado de manos o la limpieza de superficies, y el empleo de vacunas (para más información, ver [Informe Anticipando sobre Vacunas de Precisión](#)), y **terapéuticas**, como la administración de fármacos antimicrobianos; y la **vigilancia epidemiológica**.

El diagnóstico del agente causal de una enfermedad infecciosa se basa en la historia clínica del paciente, que debe ser rigurosa para identificar factores de riesgo epidemiológicos^e y signos o síntomas que sugieran una posible infección. Dado el amplio espectro de signos y síntomas que pueden presentarse en las enfermedades infecciosas, es necesario realizar pruebas complementarias microbiológicas que permitan determinar o confirmar la etiología y guiar las decisiones terapéuticas. Entre ellas se encuentran:¹

- La **visualización directa** del microorganismo en muestras clínicas empleando técnicas de microscopía en fresco o después de una tinción.
- Las **pruebas serológicas** que emplean anticuerpos para la detección de componentes específicos de los patógenos.
- La **detección de anticuerpos** del paciente en suero, saliva o líquido cefalorraquídeo dirigidos frente a los antígenos del agente infeccioso.
- La **detección de ácidos nucleicos** empleando técnicas de amplificación, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) para identificar regiones específicas del microorganismo, que posteriormente se secuencian y comparan con bases de datos.
- El **crecimiento de microorganismos en métodos de cultivo** y su posterior identificación por métodos bioquímicos, inmunológicos, moleculares o

^a Los factores de virulencia son moléculas o estructuras producidas por microorganismos patógenos que contribuyen a su capacidad para invadir, colonizar y causar daño en el huésped. Estos factores incluyen proteínas, lípidos, polisacáridos y ácidos nucleicos que desempeñan funciones específicas en la interacción patógeno-huésped. ^b Agentes infecciosos recientemente identificados, capaz de causar problemas de salud pública a nivel local, regional o mundial. ^c Agente infeccioso ya conocido, que había dejado de considerarse un problema de salud pública pero que reaparece o provoca un aumento en número de infecciones. ^d Un antimicrobiano es un medicamento (antibiótico, antivírico, antifúngicos o antiparasitarios) que se utiliza para prevenir y tratar infecciones en los seres humanos, los animales y las plantas. ^e Los factores de riesgo epidemiológicos pueden incluir: viajes a zonas con determinadas enfermedades endémicas, ingesta de agua o alimentos sospechosos, historia ocupacional y contacto con animales, prácticas sexuales de riesgo, uso de tóxicos; transfusiones, exposición a vectores (insectos o artrópodos), o contactos con pacientes con enfermedades transmisibles.

automatizados. Estos medios de cultivo pueden ser líquidos o sólidos, y a su vez selectivos y diferenciales (para el aislamiento específico de patógenos o grupos de patógenos o su reconocimiento diferencial), o no selectivos y no diferenciales.

- El empleo de **antibiogramas** o **antifungigramas** para la determinación de la sensibilidad *in vitro* de un microorganismo a diferentes antimicrobianos con el fin de orientar el tratamiento. Existen varios métodos para realizar un antibiograma, pero el más utilizado en la práctica clínica es la microdilución, que consiste en emplear diluciones a concentraciones crecientes de antimicrobiano para calcular la **concentración mínima inhibitoria (CMI)**^f de dicho antibiótico.

Algunas de estas pruebas pueden contribuir, además de a la identificación del agente causal de una enfermedad infecciosa, a la **evaluación de su sensibilidad a agentes antimicrobianos**. De esta manera, es posible identificar si un agente infeccioso presenta mecanismos de resistencia a antimicrobianos, poniéndolos de manifiesto por métodos **fenotípicos**, por ejemplo, como el antibiograma; o **genotípicos**, con técnicas para el análisis y detección de mutaciones o genes de resistencia (ver apartado sobre Resistencias antimicrobianas).

A partir de los resultados de estas pruebas, que permiten identificar el agente causante y su patrón de sensibilidad o resistencia, es posible realizar la selección del antimicrobiano más apropiado para el tratamiento de la infección. Sin embargo, los tiempos necesarios para realizar estas pruebas pueden ser prolongados, especialmente cultivos y antibiogramas, o la falta de disponibilidad de pruebas rápidas obliga al inicio de **tratamientos empíricos**^g en determinados contextos clínicos.^{3,4} Excepcionalmente, en pacientes críticos se administran tratamientos antes de disponer resultados confirmatorios del laboratorio, lo que conlleva riesgos, como retrasos en la administración del tratamiento óptimo para un patógeno o el favorecimiento de la aparición de resistencias.

En la práctica clínica, el tratamiento de las enfermedades infecciosas se basa fundamentalmente en el uso de **antimicrobianos dirigidos**. Es decir, la selección del agente terapéutico, la dosis y la duración del tratamiento se ajustan en función del agente identificado, la respuesta

clínica y la presencia de resistencias. No obstante, siempre es necesario tener en cuenta otros aspectos, como el contexto del paciente, aspectos farmacológicos, la localización de la infección o el tipo de patología.¹

En el caso de las **infecciones bacterianas**, la principal estrategia terapéutica son los antibióticos, que pueden clasificarse según diversos criterios, como su mecanismo de acción o su espectro de actividad. Así, según su mecanismo de acción se encuentran los inhibidores de la síntesis de la pared celular (como los β -lactámicos^h), los inhibidores de la síntesis proteica (como los aminoglucósidosⁱ o los macrólidos^j), los inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos (como las fluoroquinolonas^k), o los inhibidores de la síntesis del ácido fólico (como las sulfamidas). Además, se diferencian entre los antibióticos de amplio espectro (aquellos activos contra múltiples bacterias), o de espectro reducido (actúan sobre un número limitado de bacterias).^{5,6}

Para los **hongos**, se emplean antifúngicos, que actúan interfiriendo en diferentes procesos vitales del hongo, como la síntesis de la pared celular o la integridad de la membrana plasmática, lo que provoca su muerte o impide su reproducción. Los antifúngicos más empleados son los azoles^m, las equinocandinasⁿ y los polienos^o.⁶

En las **infecciones virales**, los antivirales actúan inhibiendo etapas específicas del ciclo de vida de los virus, como la transcripción inversa o la replicación del genoma, destacando los análogos de nucleósidos y los inhibidores de proteasa o polimerasa.⁷

Por último, el tratamiento de las **enfermedades parásitarias** también depende del ciclo vital y del tipo de parásito implicado, y existen antiprotozoarios^p (como metronidazol^q), y antihelmínticos, frente a parásitos gusanos (como el albendazol^r, ivermectina^s).⁶

En todos los casos es fundamental respetar la pauta prescrita ya que una administración incorrecta por retrasos, subdosificación o uso inadecuado del espectro antimicrobiano, implica exponer a los microorganismos a concentraciones por debajo de la CMI o ejercen una presión selectiva que favorece la selección de microorganismos resistentes, comprometiendo el tratamiento futuro de las infecciones.^{1,8}

^fEs la cantidad más baja de un antimicrobiano que logra detener el crecimiento visible de un microorganismo tras un periodo de incubación en el laboratorio. Su determinación permite evaluar la potencia y eficacia de un antimicrobiano frente a un microorganismo específico, de modo que cuanto menor es la CMI, más efectivo resulta el fármaco. ^gEl tratamiento antibiótico empírico es aquel que se inicia antes de disponer de información completa y/o definitiva sobre la infección que se desea tratar y es, por tanto, un tratamiento de probabilidad. ^hAntibióticos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana al unirse a las proteínas fijadoras de penicilina. Actúan uniéndose al ribosoma bacteriano 30S, interfiriendo con la síntesis proteica. ⁱSe unen a la subunidad 50S ribosomal e inhiben la elongación de la cadena peptídica. ^jInhiben las enzimas ADN-girasas y topoisomerasas, bloqueando la replicación del ADN bacteriano. ^kInhiben de forma competitiva la conversión de ácido p-aminobenzoico en dihidropteroato, que las bacterias necesitan para sintetizar folato y, en última instancia, purinas y ADN. ^mInhiben la síntesis de ergosterol en la membrana celular. ⁿBloquean la síntesis de β -glucano de la pared de los hongos. ^oAlteran la permeabilidad de la membrana fúngica. ^pInterferen en el metabolismo energético o en la síntesis de ácidos nucleicos. ^qInhibición de síntesis de ADN o proteínas. ^rActúan alterando la función neuromuscular del parásito. ^sBloquean la absorción de nutrientes del parásito.



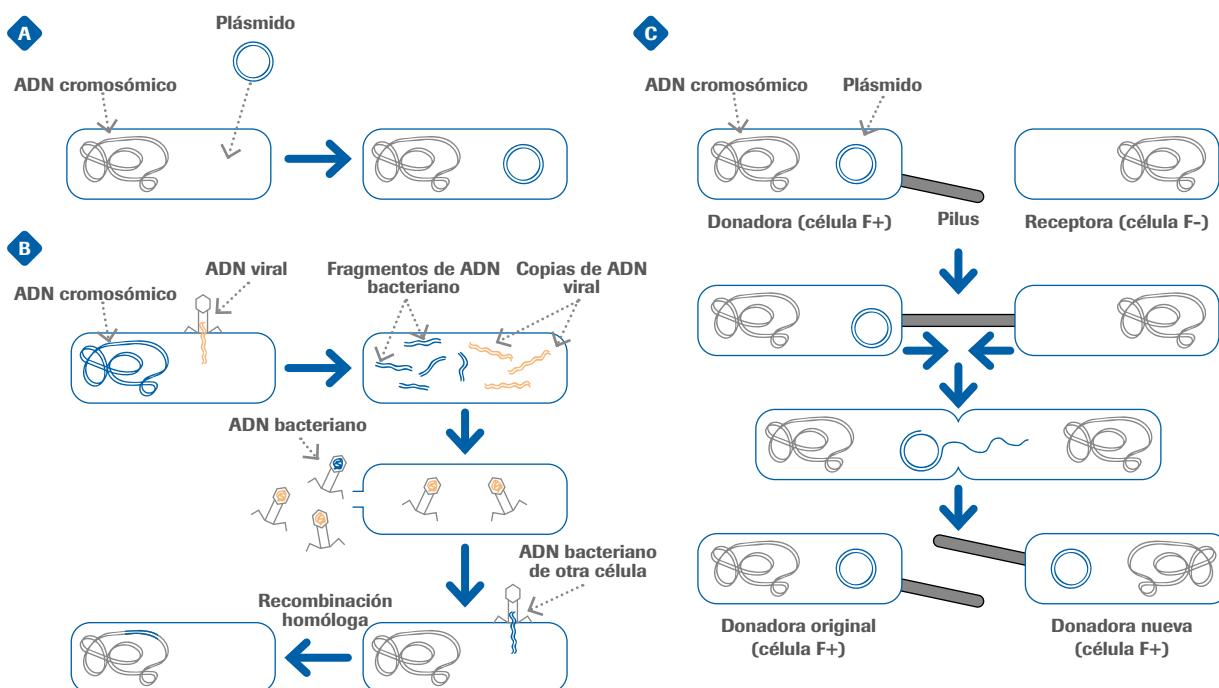
RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS

Los microorganismos pueden presentar **mecanismos para evadir la acción de fármacos** empleados en el tratamiento de infecciones, denominadas **resistencias antimicrobianas**. Determinados agentes infecciosos pueden presentar estas **resistencias de manera intrínseca** (es decir, que son características de los propios microorganismos que les confieren resistencia a determinados fármacos), **o adquirida** como consecuencia del uso inadecuado de antimicrobianos, el control insuficiente de infecciones en entornos sanitarios, la deficiente higiene y

saneamiento, así como la falta de acceso a tratamientos adecuados, entre otros, a través de:⁸⁻¹¹

- **Mutaciones genéticas espontáneas** que alteran las dianas de los antimicrobianos o que reducen su entrada en el microorganismo. Este proceso puede darse en bacterias, hongos, parásitos y virus.
- **Adquisición de genes de resistencia**, mediante la transferencia horizontal de genes. Esto sucede especialmente en bacterias por procesos de transformación, transducción y conjugación (ver **Figura 1**).

Figura 1. Procesos de adquisición de genes en bacterias



1A. Transformación: captación e integración por parte de una bacteria de fragmentos de ADN libre del entorno, generalmente procedentes de otras bacterias.

1B. Transducción: proceso de transferencia de ADN entre bacterias mediada por un virus que actúa como vector de transferencia. Cuando un virus infecta una célula bacteriana y durante el proceso de replicación, algunos virus pueden incorporar por error fragmentos del ADN bacteriano que puede contener genes de resistencia antimicrobiana. Al liberar estos nuevos virus, pueden injectar en otra bacteria ese ADN e integrarse en su genoma, generando una transferencia estable de genes.

1C. Conjugación: proceso de transferencia directa de ADN, generalmente plásmidos¹, entre dos bacterias mediante contacto físico. Las bacterias donantes (denominadas F+ por poseer el "factor de la fertilidad") poseen un plásmido que contiene el gen que codifica para la formación del pilus, un puente citoplasmático, por el cual se transfiere el plásmido a bacterias receptoras (F-). Estos plásmidos además de la información necesaria para formar el pilus pueden incluir genes de resistencia a antimicrobianos. Adaptado de (12).

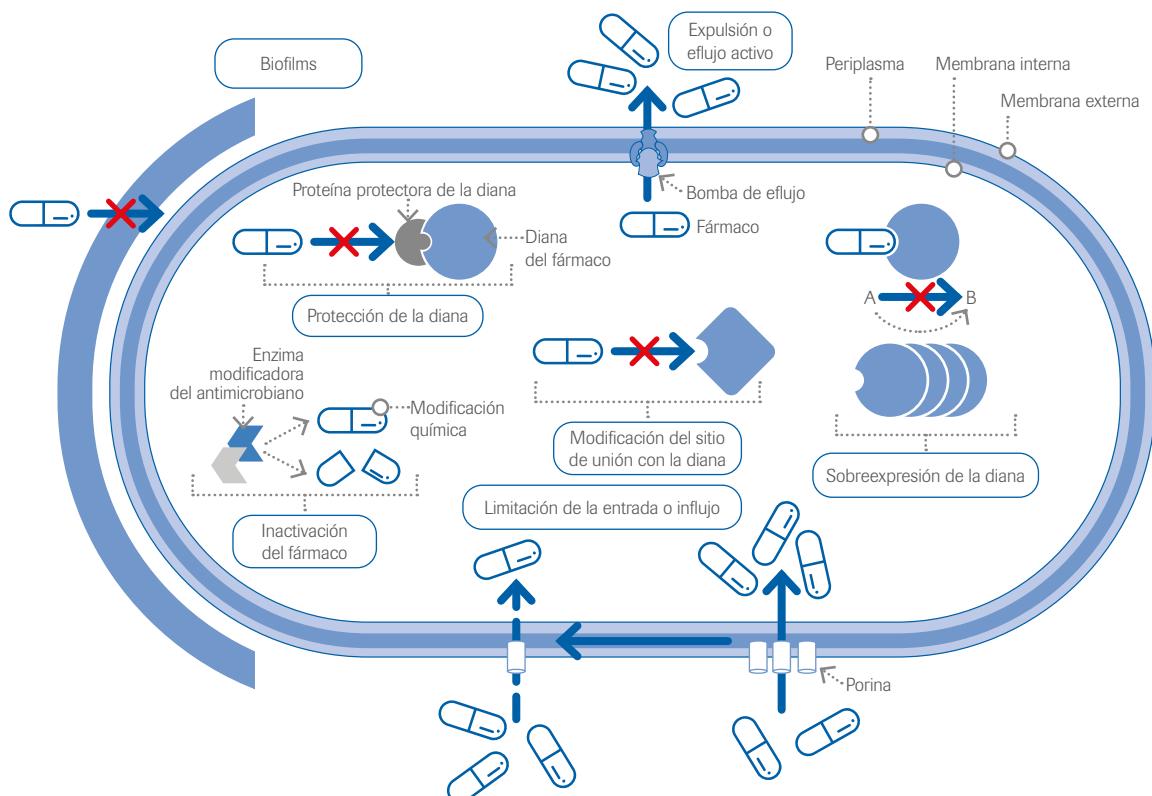
¹ Pequeña molécula de ADN circular y extracromosómico que se encuentra en bacterias y otros organismos. Se replican de manera autónoma, es decir, de forma independiente del ADN cromosómico. A menudo llevan genes que confieren ventajas adaptativas al microorganismo, como de resistencia a antibióticos.

A continuación, se especifican los **principales mecanismos** identificados de **resistencia a fármacos de los microorganismos**:^{13,14}

- **Modificación de la diana terapéutica.** Estas modificaciones reducen la capacidad de unión del antimicrobiano a su diana molecular. Pueden deberse a la acción de enzimas que modifican molecularmente el sitio de unión de la diana con el fármaco, o por alteraciones genéticas en el gen que codifica a la diana.
- **Protección de la diana terapéutica.** Consiste en la expresión de genes para la producción de proteínas protectoras específicas que se asocian físicamente a la diana e impiden su unión con el antimicrobiano de tres maneras: desplazan temporalmente al fármaco al competir con él por el sitio de unión a la diana, inducen cambios conformacionales en la diana que reducen la afinidad del fármaco, o restauran la actividad del complejo diana-antibiótico una vez formado (es decir, aún en presencia del fármaco, la proteína diana mantiene su función).
- **Sobreexpresión de la diana.** Como consecuencia de alteraciones genéticas o la adquisición de genes, ante la presencia de un fármaco se sobreexpresa la proteína diana para que la cantidad de fármaco no sea suficiente para inhibirla.
- **Inactivación del antibiótico.** Los microorganismos, especialmente las bacterias o los hongos, disponen de enzimas que pueden degradar o modificar fármacos, como las β -lactamasas, que hidrolizan el grupo funcional de los antibióticos, inactivándolos. Por otro lado, las enzimas modificadoras transfieren grupos químicos al fármaco, impidiendo que se una a su diana.
- **Limitación de la entrada o influjo.** Los microorganismos pueden modificar la estructura de su membrana o pared celular, por ejemplo, disminuyendo la expresión de proteínas de transporte. En el caso de las bacterias, las porinas son proteínas transmembrana que permiten el transporte pasivo de compuestos, incluyendo antibióticos, al interior de la célula bacteriana. Al reducir su capacidad de captar compuestos del exterior, también disminuyen la entrada del fármaco y, por tanto, reducen su efecto.
- **Expulsión activa o eflujo.** Consiste en un aumento de la expresión de transportadores y bombas de expulsión, que transportan a los antimicrobianos fuera de los microorganismos, reduciendo así su concentración intracelular y, al igual que en el caso anterior, esto reduce su efecto sobre el microorganismo.
- **Formación de biopelículas (*biofilms*).** Conformación de una matriz extracelular que protege a un grupo de microorganismos, principalmente es un mecanismo propio de bacterias y hongos. Esta matriz limita la penetración de los antimicrobianos, reduciendo su concentración en el interior del *biofilm*, que no alcanzan a los microorganismos y por lo tanto favorece la persistencia de la infección.



Figura 2. Principales mecanismos de resistencia a antimicrobianos



Para simplificar, en la figura se representan los mecanismos de resistencia a antibióticos en una célula bacteriana. Adaptado de (13).

Los microorganismos pueden presentar uno o más de estos mecanismos de resistencia frente a uno o más antimicrobianos, convirtiéndose en lo que se conoce como microorganismos multirresistentes. La aparición y propagación de los microorganismos resistentes a los agentes antimicrobianos constituye una de las principales prioridades a nivel de **Salud Global**¹⁴, ya que compromete la capacidad de tratar enfermedades infecciosas en un contexto globalizado, en el que la distancia ya no supone una barrera a su dispersión.^{9,15} Además, numerosos agentes infecciosos afectan tanto a humanos como a animales, y un uso inadecuado de los antimicrobianos en la agricultura y la ganadería puede tener consecuencias sobre la aparición y diseminación de microorganismos resistentes. Por ello, el abordaje de las resistencias antimicrobianas requiere un enfoque integral de **One Health**, que coordine

acciones para garantizar un uso responsable de los antimicrobianos y preservar su eficacia como recurso esencial en la Medicina del Futuro,¹⁶ y en este contexto cobra especial relevancia la **vigilancia epidemiológica** de las enfermedades infecciosas. Esta vigilancia consiste en un proceso sistemático y continuo de **recolección, análisis** e **interpretación** de datos relacionados con la salud de la población, que permiten la toma de decisiones para **aplicar intervenciones de salud pública**.

En este sentido, la Medicina Personalizada de Precisión puede contribuir al diseño de nuevas estrategias antimicrobianas que permitan aumentar la eficacia de los antimicrobianos, así como la adaptación de distintos abordajes en función, no solo de las características de los microorganismos, sino también de los pacientes.

¹⁴ La salud global se centra en los factores directos o indirectos que afectan a la salud tales como el cambio climático, la urbanización, la migración, o los determinantes sociales de la salud que no tienen en cuenta las fronteras nacionales.

Informes Anticipando

ESTRATEGIAS ANTIMICROBIANAS EN LA MEDICINA DEL FUTURO





EL PAPEL DE LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN EN LAS ESTRATEGIAS ANTIMICROBIANAS

La Medicina Personalizada de Precisión está contribuyendo a un [cambio de paradigma en las estrategias antimicrobianas](#) gracias fundamentalmente a la disponibilidad de [nuevas tecnologías](#), como la [nanomedicina](#) o la [edición génica](#), al conocimiento generado a partir de las [ciencias ómicas](#) y, más recientemente, a las [herramientas de computación](#) y análisis de grandes volúmenes de datos, como la [inteligencia artificial](#) (para más información ver los Informes Anticipando sobre [Nanomedicina](#), [Terapias Avanzadas](#), [Ciencias ómicas](#), [Los datos en la era de la Medicina Personalizada de Precisión](#) y [Aplicaciones de la Inteligencia Artificial en la Medicina del Futuro](#)). Su aplicación en investigación, en las distintas fases del abordaje de las enfermedades infecciosas (prevención, diagnóstico y tratamiento), así como en el diseño de estrategias frente a las resistencias a antimicrobianos está permitiendo evolucionar de un modelo centrado únicamente en el patógeno hacia una visión más amplia, que incorpora tanto la caracterización genómica y funcional de los microorganismos como las particularidades individuales de cada paciente.¹⁷

A continuación, se desarrollan los principales ámbitos en los que la investigación y la aplicación de la Medicina Personalizada de Precisión están transformando el abordaje de las enfermedades infecciosas. Este enfoque impulsa avances significativos en la prevención y la predicción de riesgos, el desarrollo de una Salud Pública de Precisión, el diagnóstico de precisión, las estrategias terapéuticas

antimicrobianas personalizadas y el abordaje innovador de las resistencias antimicrobianas.

INVESTIGACIÓN

En el marco de la [investigación](#), el papel de la Medicina Personalizada de Precisión consiste en la aplicación de diferentes herramientas o tecnologías para [profundizar en el conocimiento sobre los agentes infecciosos y comprender mejor la interacción entre patógeno-huésped](#). Este enfoque permite generar evidencia más robusta sobre los determinantes biológicos, genómicos, inmunológicos y ambientales de la infección y su evolución clínica. Asimismo, impulsa el desarrollo de [nuevos modelos de investigación traslacional y ensayos clínicos](#), así como el desarrollo de [nuevos antimicrobianos y terapias](#) dirigidas a perfiles específicos de infección y resistencia.

PROFUNDIZAR EN EL CONOCIMIENTO SOBRE AGENTES INFECCIOSOS

La aplicación en investigación de [tecnologías ómicas](#) en el campo de las enfermedades infecciosas está permitiendo una mejor [caracterización molecular de los microorganismos](#) al ofrecer [información sobre los mecanismos de virulencia o de resistencia a los fármacos](#).

La **secuenciación del genoma completo** (WGS, por las siglas en inglés de *Whole Genome Sequencing*) representa un avance respecto a las técnicas convencionales para la caracterización genética de los microorganismos, ya que permite explorar el conjunto de su material genético, e identificar la presencia de genes que codifican para factores de virulencia, como la producción de cápsulas, enzimas o toxinas, o de resistencia antimicrobiana. Por ejemplo, estudios de WGS han permitido identificar nuevas cepas de mayor virulencia de bacterias como *Streptococcus pyogenes* resistentes a la fagocitosis y con una mayor producción de toxinas como la estreptolisina O.¹⁸

Una línea de investigación muy relevante es el estudio del **resistoma**, es decir el conjunto total de genes en una población microbiana específica o en un **microbioma** (para más información ver [Informe Anticipando sobre Microbioma](#)), que confieren resistencia a antimicrobianos¹⁹. Los **estudios de asociación del genoma completo** (GWAS, por las siglas en inglés de *Genome-Wide Association Studies*) y de metagenomas han surgido como una herramienta eficaz para identificar variantes genéticas asociadas con esta resistencia a los antibióticos en diferentes muestras clínicas. Estos estudios analizan grandes conjuntos de datos de genomas y metagenomas, proporcionando información sobre la abundancia, diversidad, y tipos de genes y mecanismos de resistencia. De esta manera, los GWAS en poblaciones de bacterias han permitido identificar mutaciones puntuales, inserciones y delecciones genómicas, así como genes o elementos móviles implicados en la resistencia de patógenos incluidos en la lista de patógenos bacterianos y fúngicos prioritarios de la Organización Mundial de la Salud como *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Staphylococcus aureus*.²⁰ En general, los GWAS tienen un gran potencial para mejorar nuestra comprensión de la resistencia bacteriana y las estrategias para combatir las enfermedades infecciosas.²¹

En esta línea, se ha realizado un estudio genético de más de 40.000 **plásmidos**, vectores de genes de resistencia en muestras de bacterias obtenidas entre 1917 hasta la actualidad. En este estudio se ha visto cómo los plásmidos han ido evolucionando e incorporando en su secuencia genes de resistencia antimicrobiana a medida que aumentaba el uso de estos fármacos y cómo se han propagado a nivel global. A partir de esta información, ha sido posible comprender mejor la evolución desde el punto de vista

genético de estos plásmidos y desarrollar un modelo predictivo que podría emplearse para predecir brotes y patrones de enfermedades infecciosas, y utilizarse para fundamentar estrategias de salud pública destinadas a detener su propagación.²²

Por otro lado, la aplicación de otras ómicas, como la **transcriptómica**, la **proteómica** y la **metabolómica**, permiten caracterizar la respuesta integral y dinámica de los patógenos a los antibióticos al medir la expresión de proteínas o la presencia de metabolitos concretos. Por ejemplo, la combinación de datos transcriptómicos y metabolómicos se ha empleado para estudiar la respuesta de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a polimixina. Esto es especialmente relevante porque la *P. aeruginosa* es una bacteria oportunista que causa infecciones graves en pacientes inmunocomprometidos o con fibrosis quística. Estas bacterias tienen una gran capacidad de resistencia a los antibióticos, y en la actualidad las polimixinas^v (como la polimixina B y la colistina) se utilizan como último recurso terapéutico, si bien el número de cepas resistentes está en aumento. Se ha visto que, en distintos tiempos de exposición (1, 4 y 24 horas), hay diferencias en el metabolismo de los lípidos en las cepas sensibles respecto de las resistentes, lo que sugiere la existencia de un mecanismo protector frente al medicamento; y, en tan solo una hora, más de 550 genes estaban expresados diferencialmente. Entre estos genes destacan la expresión en las cepas resistentes del sistema regulador PmrAB y del operón arnBCADTEF^w, responsables de la síntesis de 4-amino-4-desoxi-L-arabinosa (L-Ara4N), un azúcar que reduce la carga negativa del lípido A^x, lo que disminuye la afinidad de la polimixina por la membrana bacteriana y, por lo tanto, confiere resistencia a la bacteria.²³

ESTUDIO DE INTERACCIONES PATÓGENO-HUÉSPED

El estudio de las interacciones entre el patógeno y el huésped constituye un importante desafío ya que muchas infecciones tienen un curso clínico agudo y requieren el inicio precoz del tratamiento para evitar complicaciones graves. Esta necesidad asistencial limita la ventana temporal disponible para la obtención de muestras biológicas y la realización de ensayos o estudios para comprender las interacciones patógeno-huésped. Además, los modelos experimentales tradicionales, como cultivos celulares



bidimensionales y modelos animales, no logran reproducir fielmente la complejidad fisiológica y las interacciones que se producen en el organismo humano, lo que dificulta la extrapolación de los resultados preclínicos a la biología humana y limita la capacidad de desentrañar con precisión los procesos que regulan la patogénesis y la respuesta del huésped.²⁴

En este sentido, la investigación en enfermedades infecciosas avanza hacia nuevos modelos experimentales gracias a las **tecnologías de bioimpresión** (para más información ver informe *Anticipando sobre Bioimpresión en la Medicina del Futuro*), que pueden ser empleadas para el desarrollo de organoides o plataformas *Organ-on-a-chip*, que superan las limitaciones de los cultivos celulares y de los modelos animales tradicionales.

Los **organoides**, reproducen con alta fidelidad la estructura y función de tejidos humanos, ofreciendo una herramienta innovadora para estudiar la interacción patógeno-huésped, el tropismo viral, los mecanismos de evasión inmune y la respuesta a tratamientos. Existen diferentes modelos como, por ejemplo:²⁵

- **Organoides cerebrales**, que han permitido modelar la microcefalia causada por el virus del Zika, la neurodegeneración inducida por SARS-CoV-2 y la neuroinflamación asociada al VIH-1, el neurotropismo de virus herpes (HSV-1), el impacto neurológico del virus del Nilo Occidental y los mecanismos de infección del virus de la rabia.
- **Organoides intestinales**, claves para analizar la replicación de virus entéricos (como Norovirus o Rotavirus), la toxicidad gastrointestinal inducida por bacterias como *Clostridium difficile* o *E. coli* productora de toxina Shiga, *Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni* y SARS-CoV-2, así como el ciclo intracelular de parásitos como *Cryptosporidium spp.*
- **Organoides hepáticos** que reproducen modelos de infecciones persistentes por los virus de la hepatitis B y C, la fase hepática del parásito *Plasmodium falciparum*, y el tropismo hepático de virus emergentes como el dengue y el virus del Nilo Occidental.
- **Organoides pulmonares** que se utilizan para estudiar la respuesta frente al SARS-CoV-2 o *M. tuberculosis*, el ciclo de infección de virus de la influenza, virus respiratorio sincitial (VRS), adenovirus respiratorios

y *Aspergillus fumigatus* como modelo para infección fungica pulmonar.

- **Organoides vasculares y renales** que permiten explorar la disfunción endotelial y la nefrotoxicidad causadas por toxinas bacterianas e infecciones virales (como SARS-CoV-2). Adicionalmente, los organoides renales se han utilizado para investigar la patogénesis del virus BK y del hantavirus.

Por otro lado, los ***organ-on-a-chip*** permiten integrar flujo sanguíneo, barreras funcionales y componentes inmunes, ofreciendo un modelo más completo y dinámico para el estudio de la infección y el desarrollo de terapias antimicrobianas de precisión.²⁵

Otra estrategia para el estudio de la reacción inmune son las **plataformas ómicas con resolución a nivel unicelular**, que permiten la caracterización integral de los componentes inmunitarios de los pacientes a múltiples escalas, mediante el análisis de cada célula de forma individual. Este abordaje, que incluye técnicas como la secuenciación de ARN de célula única (scRNA-seq, por las siglas en inglés de *single-cell RNA sequencing*)²⁷, citometría de masas²⁸, ATAC-seq unicelular (por las siglas en inglés de *Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing*)²⁹ y aproximaciones multi-ómicas, proporciona una visión completa y detallada de los estados celulares, fenotipos inmunitarios, trayectorias de diferenciación y circuitos reguladores implicados en la respuesta del sistema inmunitario frente a infecciones. Para comprender su complejidad, su capacidad de cambio y la variedad de funciones que desempeña, se necesitan enfoques de **biología de sistemas**³⁰ (para más información, ver Informe *Anticipando sobre Biología de sistemas*) que analicen cómo interactúan todos sus componentes entre sí pudiendo decodificar la complejidad celular, la plasticidad y su diversidad funcional.²⁶

NUEVOS MODELOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

La integración del conocimiento derivado de las tecnologías ómicas y el desarrollo de herramientas analíticas avanzadas está permitiendo el diseño de **nuevos modelos de ensayos clínicos** en el campo de las enfermedades infecciosas, como los ensayos adaptativos.

²⁴Se usa "spp." para indicar que el nombre se refiere a un género de microorganismos que incluye múltiples especies, sin especificar cuál de ellas. ²⁵Técnica de laboratorio que permite analizar la expresión génica a nivel de una sola célula individual en lugar de un tejido completo. ²⁶Técnica que combina la citometría de flujo con la espectrometría de masas para analizar simultáneamente más de 40 parámetros en células individuales de manera muy precisa. ²⁷Técnica de secuenciación que analiza la accesibilidad de la cromatina en miles de células individuales al mismo tiempo. ²⁸La biología de sistemas es una rama de la biología que se encarga de entender el funcionamiento de un sistema biológico natural a partir del modelado de redes y su análisis mediante el uso de sistemas matemáticos.

Los **ensayos clínicos adaptativos** son diseños experimentales caracterizados por su flexibilidad metodológica ya que permiten modificar aspectos del estudio como el tamaño de la muestra, los regímenes de dosificación, la asignación de tratamientos o los criterios de inclusión, en función de los datos intermedios obtenidos durante su desarrollo, sin comprometer la validez estadística ni la integridad científica. En estos ensayos se incorporan análisis bayesianos y algoritmos predictivos que ajustan las probabilidades de éxito terapéutico en tiempo real y de esta manera, es posible focalizarse o reorientar el estudio hacia las estrategias o líneas de estudio más prometedoras, optimizando la eficiencia del proceso de investigación clínica y acelerando la obtención de evidencia clínica. Este enfoque es especialmente relevante en contextos dinámicos, como brotes epidémicos o infecciones emergentes, facilitando decisiones basadas en evidencia durante emergencias sanitarias y mejorando la asignación de recursos clínicos, logísticos, y farmacológicos. De hecho, durante la pandemia de COVID-19, este tipo de estudios demostraron su utilidad, como el estudio REMAP-CAP/COVID para evaluar múltiples terapias en paralelo frente a SARS-CoV-2, adaptando progresivamente los brazos de tratamiento según la evidencia acumulada en cada fase.^{27,28}

DESARROLLO DE NUEVOS ANTIMICROBIANOS

Ante el problema que suponen las resistencias frente al arsenal terapéutico disponible actualmente, se están dirigiendo grandes esfuerzos al **desarrollo de nuevos antimicrobianos**. La integración de la información derivada de la aplicación de tecnologías de alto rendimiento, de los nuevos modelos para el estudio de las enfermedades infecciosas, y de las herramientas de computación o inteligencia artificial para el análisis de grandes cantidades de datos, permite el descubrimiento de **nuevas dianas moleculares**, como proteínas esenciales o rutas metabólicas críticas para la supervivencia de los agentes infecciosos o factores de virulencia específicos.²⁹

En este contexto, se están desarrollando múltiples **programas y proyectos de investigación** colaborativa que combinan datos clínicos, genómicos y modelos experimentales para generar nuevos antimicrobianos más eficaces y dirigidos, como prioridad para prevenir y mitigar la aparición y propagación de resistencias y garantizar opciones terapéuticas sostenibles. Estos enfoques representan un paso clave hacia la Medicina Personalizada de Precisión en enfermedades infecciosas, al permitir el desarrollo de terapias optimizadas para perfiles moleculares específicos de infección y resistencia (Tabla 1).

Tabla 1. Programas e iniciativas para el abordaje de las resistencias a antimicrobianos, ordenados cronológicamente.

INICIATIVA (AÑO)	OBJETIVO
Proyecto resistencia Zero (2001-actualidad)³⁰	Proyecto para identificar a los pacientes portadores de bacterias resistentes e implementar medidas para el control de la infección nosocomial evitando la diseminación de estas bacterias y tratando adecuadamente a los pacientes afectados. Entre las estrategias empleadas destaca la descolonización selectiva digestiva (que consiste en la administración de una pasta antibacteriana con el fin de reducir la carga bacteriana) especialmente en pacientes ingresados en UCI y la administración de antibióticos por vía nasofaríngea.
AMR Accelerator Programme (2021-2027)³¹	Iniciativa europea financiada por la <i>Innovative Medicines Initiative</i> (IMI) en el marco de Horizonte Europa 2021-2027, cuyo objetivo es acelerar el desarrollo de nuevos medicamentos y herramientas para prevenir o tratar infecciones bacterianas resistentes. Con la colaboración y participación de socios de la academia, la industria, organizaciones de pacientes y autoridades regulatorias, se estructura en tres pilares: <i>Capability Building Network</i> , con proyectos como PrIMAveRa (<i>Predicting the Impact of Monoclonal Antibodies and Vaccines on Antimicrobial Resistance</i>) para coordinar actividades, mejorar modelos animales y promover el acceso a datos ³² ; <i>Tuberculosis Drug Development Network</i> , enfocado en el desarrollo de fármacos para tuberculosis; y <i>Portfolio Building Networks</i> , para el avance de nuevos activos antibacterianos. Todo ello, con el objetivo de entregar candidatos preclínicos o clínicos y activos listos para fases avanzadas de ensayos clínicos.



Tabla 1. Programas e iniciativas para el abordaje de las resistencias a antimicrobianos, ordenados cronológicamente.

INICIATIVA (AÑO)	OBJETIVO
UEproSalud (2021-2027)³³	Programa europeo de financiación en salud, creada como respuesta a la pandemia de COVID-19, para fortalecer la preparación frente a amenazas sanitarias, incluida la resistencia a los antimicrobianos, y construir sistemas sanitarios más resilientes, accesibles y sólidos en Europa. Entre sus iniciativas destacan EU-JAMRAI2 (<i>European Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections</i>), que impulsa la puesta en marcha de planes de acción nacionales y mejora la coordinación en prevención de infecciones, uso responsable de antimicrobianos y vigilancia bajo el enfoque One Health ³⁴ , y EU-WISH (<i>European - Wastewater Integrated Surveillance for Public Health</i>) que refuerza la vigilancia de aguas residuales con fines de salud pública y colabora con EU-JAMRAI2 para fortalecer el componente medioambiental de las estrategias de vigilancia de la resistencia antimicrobiana en Europa. ³⁵
Global Health EDCTP3 (2021 -2031)³⁶	Asociación público-privada entre la Unión Europea y países europeos y africanos enfocada en acelerar el desarrollo clínico de tecnologías sanitarias para la identificación, el tratamiento y la prevención de enfermedades infecciosas, mediante desarrollo tecnológico, formación y fortalecimiento institucional.
Proyecto MePRAM (2023-2025)³⁷	Proyecto centrado en el estudio de las resistencias a los antimicrobianos mediante un enfoque de medicina de precisión, con la aplicación de tecnologías ómicas, algoritmos de inteligencia artificial y <i>machine-learning</i> , cuyo objetivo es diseñar un abordaje integral que permita personalizar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de pacientes afectados por microorganismos multirresistentes. Busca anticipar la aparición de resistencias, optimizar terapias (incluyendo fagoterapia) y desarrollar un ecosistema colaborativo para abordar la RAM.
Proyecto PHAGES-AntiPERS (2025-2028)³⁸	Proyecto que busca abordar el problema de las infecciones crónicas por bacterias que sobreviven a tratamientos antimicrobianos sin ser genéticamente resistentes (denominadas “persister”) mediante el uso de virus bacterianos líticos, enzimas fagales y agentes anti-persister. Este proyecto, llevado a cabo por un consorcio multidisciplinar internacional, desarrollará estrategias para combinar fagos, antibióticos y compuestos anti-persister frente a causadas por <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter baumannii</i> .
PHASEK (2025-2028)³⁹	Proyecto cuyo objetivo es generar información sobre cómo combinar de manera óptima el uso de fagos y antimicrobianos y definir pautas para su uso en la práctica clínica. En el marco del proyecto también se estudiará la aparición de resistencia a los fagos y el desarrollo de anticuerpos en animales sometidos a tratamiento a largo plazo con fagos.
EUP OHAMR (2025-2035)⁴⁰	Consorcio que reúne a 53 organizaciones de 30 países para impulsar proyectos de investigación e innovación en el marco de <i>One Health</i> , mejorar la vigilancia de patógenos resistentes, lograr mejores diagnósticos y tratamientos eficaces para las infecciones, así como para implementar medidas de prevención que reduzcan el uso de antimicrobianos y la propagación de la resistencia antimicrobiana.

Además de estos programas e iniciativas, cabe destacar que en España está vigente el **Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (2025-2027)** para mitigar los efectos de la resistencia a los antibióticos, reduciendo su impacto en personas, animales y medioambiente y promoviendo un uso sostenible de estos fármacos. Este plan estratégico ha sido impulsado por todas las comunidades autónomas, 10 ministerios, más de 70 entidades y 300 expertos, e incluye acciones clave como los **Programas de Optimización del Uso de Antibióticos (PROAs)** en hospitales y Atención Primaria, para mejorar los resultados en los

pacientes, reducir efectos adversos, prevenir resistencias y asegurar tratamientos coste-efectivos.⁴¹

En este contexto, está cobrando relevancia el uso de nuevas herramientas que permitan acelerar el descubrimiento de compuestos y la priorización aquellos con mayor probabilidad de éxito en fases preclínicas y clínicas de investigación. La aplicación de **técnicas de minería de datos (data mining)** y de inteligencia artificial, como el **aprendizaje automático (machine learning)**, permite integrar grandes volúmenes de información

genética, clínica y ambiental para identificar genes y patrones de resistencia, rastrear su propagación entre poblaciones y descubrir nuevas dianas terapéuticas (para más información, ver [Informe Anticipando sobre aplicaciones de la inteligencia artificial en Medicina Personalizada de Precisión](#)). Esta capacidad de análisis no solo refuerza la vigilancia epidemiológica bajo el enfoque *One Health*,⁴² sino que abre la puerta al desarrollo de antimicrobianos innovadores y al diseño de estrategias terapéuticas más eficaces y sostenibles.⁴³

Así, el uso combinado de *data mining* y algoritmos de *machine learning* está acelerando la **predicción de nuevos genes y la identificación de péptidos con potencial antimicrobiano**. Se han diseñado herramientas que permiten analizar bases de datos de secuencias biológicas y compuestos químicos, optimizando la identificación de moléculas activas frente a patógenos resistentes y priorizando aquellas con mayor probabilidad de éxito en fases preclínicas. Algunos ejemplos son AlphaFold, un algoritmo que predice la estructura en 3D de las proteínas a partir de su secuencia lineal de aminoácidos, o AtomNet, una plataforma de *deep learning* enfocada en el diseño estructural de fármacos, que predice cómo las moléculas encajan en sitios específicos de proteínas para identificar posibles candidatos antimicrobianos o terapéuticos.^{44,45}

En este campo, también se está trabajando en técnicas de *machine learning*, como las **redes neuronales profundas**^{dd}, capaces de analizar enormes bibliotecas moleculares y secuencias biológicas para predecir con alta precisión la actividad antimicrobiana, facilitando la priorización de moléculas y compuestos candidatos prometedores para el desarrollo de nuevos antimicrobianos. Gracias a ellas, se han identificado compuestos activos frente a bacterias como *P. aeruginosa* o *S. aureus*. En este contexto, las **redes neuronales generativas**^{ee} pueden crear de *novo* secuencias peptídicas con propiedades optimizadas, acelerando el descubrimiento de péptidos antimicrobianos sintéticos con funciones específicas, desde acción antibacteriana hasta antiviral o antifúngica.^{44,45}

PREVENCIÓN Y PREDICCIÓN DE RIESGOS

El papel de la Medicina Personalizada de Precisión en la **prevención** de las enfermedades infecciosas consiste

fundamentalmente en **adaptar las estrategias dirigidas a la población** de manera general, a las características individuales, como los antecedentes familiares, biomarcadores, datos genéticos o patrones de exposición ambiental, dirigiendo iniciativas concretas a quien verdaderamente se beneficiará de ellas. En este sentido, una de las principales estrategias de prevención de las enfermedades infecciosas es la **vacunación de precisión**. Este tema se abordó ampliamente en el [Informe Anticipando sobre Vacunas de Precisión](#), por lo que no se tratará en el presente informe.

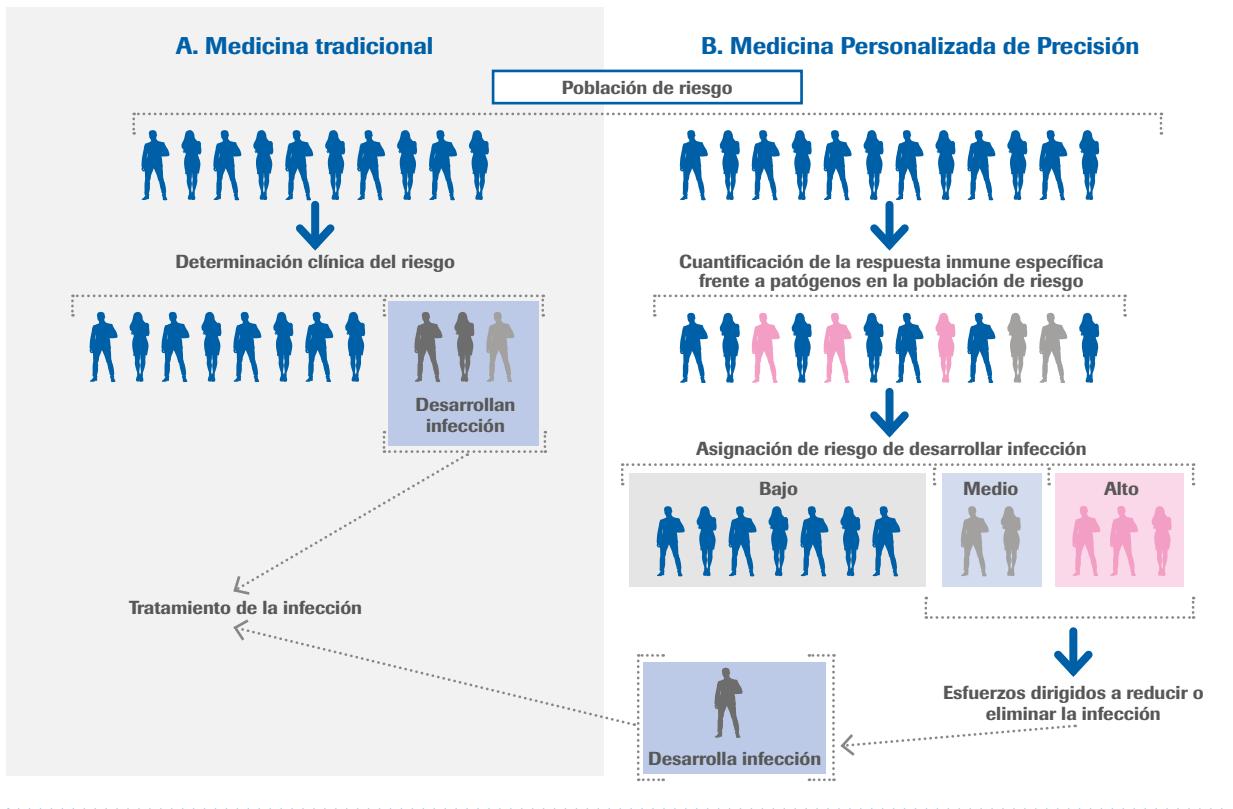
En cuanto a la predicción de riesgos, ciertas poblaciones, como las personas inmunodeprimidas o trasplantadas, presentan mayor **riesgo de infección**, diferentes herramientas pueden contribuir a identificar factores que definen con precisión el riesgo individual real (para más información, ver Informe Anticipando sobre [Predicción de riesgo de enfermedad en poblaciones en la era de la Medicina Personalizada de Precisión](#)). En este sentido, la **Medicina Personalizada de Precisión** permite emplear los datos derivados de las ómicas para **estratificar a la población en base al riesgo de padecer una enfermedad infecciosa**, identificando individuos vulnerables (ver [Figura 3](#)).

Estudios de GWAS han identificado loci genéticos relacionados con la **susceptibilidad a infecciones** como VIH, tuberculosis o malaria, lo que ha permitido avanzar hacia una estratificación genética del riesgo.⁴⁶ Por otro lado, de forma complementaria, las **plataformas ómicas unicelulares**, como la citómica, permiten estudiar la complejidad y plasticidad de la respuesta del sistema inmunitario frente a las infecciones, permitiendo distinguir perfiles celulares y moleculares asociados a respuestas inmunes protectoras o deficientes.⁴⁷

Además, el estudio del **microbioma intestinal** ha revelado un vínculo directo entre la **disbiosis**^{ff} y la predisposición a infecciones nosocomiales. Alteraciones en la composición del microbioma, acompañadas de una respuesta inmune innata desregulada, se asocian con un riesgo hasta seis veces mayor de infección, especialmente en pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI).⁴⁸ Este hallazgo consolida la utilidad del estudio de la composición del microbioma como biomarcador temprano de riesgo de infección y, potencialmente, orientar intervenciones personalizadas para restaurar la salud intestinal y



Figura 3. Identificación de poblaciones vulnerables. Adaptado de (26)



mejorar la función inmune con el fin de prevenir infecciones mortales, guiando el diseño de estrategias preventivas personalizadas.

Por otro lado, también se están desarrollando **modelos de estratificación dinámica** que combinen datos genómicos, transcriptómicos y clínicos mediante algoritmos de aprendizaje automático. Estos modelos ya se han aplicado con éxito en la predicción de la gravedad de la COVID-19, identificando subgrupos de pacientes con respuestas biológicas diferentes ante esta enfermedad a partir del análisis bioinformático de ARN y micro-ARNs circulantes de pacientes ingresados en UCIs por infección del SARS-CoV-2. Así, es posible, desde las primeras 24-48 horas de ingreso, identificar a pacientes que podrían beneficiarse de terapias específicas, lo que contribuirá a evitar tratamientos innecesarios y mejorar la asignación de recursos en UCI.⁴⁹

SALUD PÚBLICA DE PRECISIÓN Y SALUD GLOBAL

La **Salud Pública de Precisión** aplica conocimientos y tecnologías avanzadas para dirigir de forma más eficaz las acciones de salud pública. A través de la integración de información genómica, biomédica, sociodemográfica y ambiental, es posible **caracterizar a las poblaciones con mayor detalle y diseñar estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas mejor adaptadas**.

El auge de los **datos digitales**, junto con el aumento de la **capacidad computacional**, ha impulsado la aplicación de **inteligencia artificial y aprendizaje automático**, y el desarrollo de herramientas que permiten estratificar riesgos con mayor precisión y predecir la eficacia de distintas intervenciones sanitarias.^{50,51} Estas herramientas

ayudan a identificar amenazas emergentes y a evaluar con precisión la distribución de enfermedades y factores de riesgo en tiempo real. Un ejemplo es **SENTINEL o HealthMap**,^{52,53} un sistema de vigilancia diseñado para la detección temprana y continua de la resistencia a los antimicrobianos mediante el uso avanzado de tecnologías como el procesamiento de lenguaje natural y redes neuronales, permitiendo analizar grandes volúmenes de datos provenientes de múltiples fuentes, incluyendo tanto registros clínicos como redes sociales. Para ello, se generan “sitios centinela”, puntos estratégicos en sistemas de salud o comunidades, donde se recopila y monitorea representativamente la información para detectar la aparición y evolución de resistencias. Esta vigilancia continua puede anticipar brotes y ayudar en la toma de decisiones para control y prevención.⁵⁴ Además, cabe destacar que la pandemia de COVID-19 impulsó la modernización de los sistemas de datos en salud pública y el uso de enfoques predictivos e inteligencia artificial. Esto facilitó la implementación de herramientas innovadoras como la telemedicina y las pruebas o *kits* diagnósticos de uso doméstico.

En el ámbito de la **Epidemiología de Precisión**, la secuenciación genómica ha revolucionado la respuesta frente a epidemias tanto causadas por virus como los coronavirus SARS-CoV (vinculado al síndrome respiratorio agudo severo) y MERS (vinculado al Síndrome respiratorio de Oriente Medio)^{55,56}, el virus de la influenza H1N1/A (o “gripe porcina”)⁵⁷, el virus del Ébola⁵⁸ y el virus del Zika,⁵⁹ así como patógenos bacterianos.^{18,60,61} A diferencia de los métodos tradicionales, la secuenciación en tiempo real permite rastrear mutaciones como marcadores de transmisión y reconstruir la dinámica de los brotes. Estos análisis han servido, por ejemplo, para enfocar intervenciones específicas contra el VIH o determinar la contribución de viajeros en la expansión del virus del Zika,⁶² así como reconocer, investigar y reducir el impacto de brotes alimentarios, brotes hospitalarios, o evolución dentro de hospedadores.^{18,60,61}

El **análisis filogenético** de bacterias y virus permite estimar parámetros epidémicos clave y diseñar respuestas adaptadas a las distintas estructuras poblacionales de los microorganismos y su distribución geográfica. Además, se ha observado que una misma especie patógena puede mostrar diferentes perfiles de resistencia según la región, lo que obliga a ajustar algoritmos diagnósticos y guías terapéuticas a los contextos locales. La vigilancia genómica

en tiempo real se consolida como una herramienta esencial para anticipar variantes, detectar nuevos patógenos y fortalecer una salud pública basada en datos, capaz de prevenir y responder eficazmente ante amenazas sanitarias globales.^{18,61}

DIAGNÓSTICO DE PRECISIÓN

Gracias al impulso de las tecnologías moleculares de alta resolución, la disponibilidad de grandes volúmenes de datos clínicos y la aplicación de herramientas de inteligencia artificial, es posible integrar la información clínica, microbiológica, inmunológica y molecular, e identificar biomarcadores que permitan una detección temprana de las enfermedades infecciosas y la personalización del tratamiento en tiempo real. De este modo la Medicina Personalizada de Precisión facilita el diagnósticos y posibilita intervenciones más eficaces y ajustadas a las necesidades de cada persona.

DETECCIÓN PRECISA DEL AGENTE CAUSAL

Paneles sindrómicos

Existen enfermedades que pueden cursar con un cuadro de signos y síntomas similares pero que pueden estar causadas por diferentes agentes infecciosos. Por ejemplo, las infecciones respiratorias, como la gripe, el resfriado común o la COVID-19, incluyen síntomas comunes como tos, dificultad para respirar, dolor de garganta, congestión nasal, fatiga o fiebre. Identificar de manera precisa el agente causal en este tipo de cuadros es especialmente relevante en poblaciones vulnerables, como pueden ser la población pediátrica o de edad avanzada, o con el sistema inmune comprometido.

En este sentido, se han desarrollado paneles sindrómicos, **herramientas moleculares basadas en PCR múltiple para el análisis genético de manera rápida (1-2 horas) y simultánea, para la identificación del patógeno que puede ser responsable de una infección**.⁶³ La aplicación de estos paneles en la práctica clínica puede tener un valor diagnóstico significativo en pacientes críticos, inmunodeprimidos o con infecciones



de difícil diagnóstico, y se han desarrollado para el diagnóstico de precisión en casos de sepsis y bacteriemias, infecciones respiratorias, meningitis y encefalitis, que permiten comenzar un tratamiento dirigido hacia el patógeno concreto.^{26,64-66}

SECUENCIACIÓN METAGENÓMICA DE NUEVA GENERACIÓN

La secuenciación metagenómica de nueva generación permite identificar con precisión, en un único análisis, todos los agentes infecciosos presentes en una muestra, ya sea sangre, saliva o líquido cefalorraquídeo. A diferencia de los métodos convencionales de culturomática⁶⁹ y/o secuenciación genómica (gNGS) que están dirigidos a identificar patógenos individuales y específicos, la secuenciación metagenómica de nueva generación permite identificar virus, bacterias, hongos o parásitos conocidos, e incluso descubrir microorganismos nuevos, lo que ha revolucionado el diagnóstico de infecciones de etiología desconocida o de enfermedades emergentes.⁶⁷ La aplicación de la secuenciación metagenómica de nueva generación se ha probado en el diagnóstico de infecciones respiratorias^{68,69} y de hecho, su aplicación clínica ha demostrado sensibilidad y especificidad elevadas para infecciones respiratorias, permitiendo el diagnóstico rápido en menos de 24 horas, lo que es esencial en pacientes críticos o inmunosuprimidos.⁶⁹

SECUENCIACIÓN POR NANOPOROS

Si bien la genómica y la metagenómica se han convertido en herramientas relevantes para el estudio de enfermedades infecciosas emergentes, hay determinados microorganismos que es difícil o imposible detectar con estas técnicas. En este sentido, la **secuenciación por nanoporos** se plantea como una opción para **identificar agentes infecciosos que no se pueden cultivar o que su tiempo de crecimiento es muy elevado, como es el caso de algunos virus (ébola, gripe, poxvirus, Zika), bacterias (N. gonorrhoeae y M. tuberculosis) o parásitos (P. falciparum)**. También se usa para la secuenciación de bacterias y parásitos resistentes a antimicrobianos, el rastreo de la transferencia de plásmidos resistentes, y la evolución de brotes hospitalarios. Esta tecnología consiste en un nanoporo (un diminuto canal biológico) insertado en una membrana a través de la cual atraviesa una cadena de ADN. A medida que va pasando la cadena, en función

de la base nitrogenada (A, T, C o G) que atraviese el poro se genera una corriente eléctrica que el dispositivo mide en tiempo real, **permitiendo generar secuencias de lectura larga de manera rápida, con alto rendimiento y con poco material, lo que permite también su utilización fuera de en un laboratorio**.⁷⁰

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO BASADAS EN CRISPR-CAS

Las bacterias disponen de un sistema natural de defensa frente a la infección por virus compuesto por regiones altamente repetitivas del genoma, denominado, **CRISPR-Cas** (por sus siglas en inglés de “Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas Regularmente Interespaciadas” y por endonucleasas Cas). Este sistema combina dos elementos clave: las secuencias repetitivas de CRISPR, que actúan como una memoria genética capaz de reconocer virus previamente encontrados, y las proteínas Cas, que funcionan como “tijeras moleculares”. De este modo, un virus invade la bacteria, la información almacenada en CRISPR permite reconocerlo y guiar a las proteínas Cas para localizar y cortar el ADN del virus, deteniendo el ciclo de la infección.

Tomando de referencia este sistema, **se ha desarrollado un modelo para la detección rápida de patógenos que causan infecciones del torrente sanguíneo**, como *S. aureus* sensible y resistente a la meticilina, *E. coli* y el virus de la hepatitis B. Este modelo, denominado **CRISPR-Cascade**, consiste en emplear endonucleasas Cas junto con moléculas de ARN guía diseñadas para reconocer secuencias específicas del genoma del patógeno que se quiere detectar, y con moléculas indicadoras fluorescentes, formadas por un fluoróforo^{hh} unido por un fragmento de ADN o ARN a un quencherⁱⁱ. Cuando el ARN se une con su diana, la enzima Cas se activa y corta ese fragmento de material genético. Al activarse, se desencadena una actividad colateral inespecífica, por la cual corta cualquier molécula de ADN o ARN que se encuentre, incluyendo la secuencia que une al fluoróforo con el quencher, separándolos. Esto provoca que la muestra emita una señal visible que indica que el patógeno está presente. Todo este proceso puede completarse en menos de una hora, sin necesidad de equipos complejos de laboratorio, y con una precisión similar a la PCR. Gracias a su rapidez, sensibilidad y bajo coste, CRISPR se está consolidando como una herramienta de

⁶⁹Técnica de alta capacidad de cultivo de bacterias que busca cultivar y aislar el mayor número posible de especies de una muestra compleja para identificarlas. ^{hh}Molécula que emite luz. ⁱⁱMolécula que interactúa con un fluoróforo, disminuyendo o eliminando su fluorescencia.

diagnóstico prometedora para detectar infecciones de forma temprana y en distintos entornos clínicos.⁷¹

IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES

Las diferentes nuevas aproximaciones metodológicas (ómicas, *data mining*, *machine learning*, inteligencia artificial) están proporcionando información valiosa sobre las primeras etapas del proceso de una infección y los cambios a nivel molecular e inmunológico que se producen en el huésped. Esta información puede emplearse para la identificación de **biomarcadores en el diagnóstico temprano**, incluso antes de que comiencen los primeros síntomas de enfermedad.⁷²

DETECCIÓN DE HUELLAS MOLECULARES

La **metabolómica** tiene un gran potencial para la identificación de biomarcadores diagnósticos gracias a su capacidad para **detectar huellas metabólicas características de cada infección**. Estas huellas resultan de las alteraciones que las infecciones provocan en el metabolismo del huésped, como la glucólisis, el ciclo del ácido cítrico, la biosíntesis de aminoácidos o el metabolismo lipídico. Por ejemplo, en el caso de la tuberculosis, modificaciones en el perfil de aminoácidos, lípidos y metabolitos derivados del triptófano en suero y orina se han asociado con la activación inmunitaria y el estrés oxidativo por la infección de la bacteria que la causa. Estas alteraciones permiten distinguir no solo entre individuos sanos e infectados, sino también entre tuberculosis activa y latente, lo que representa un avance clave frente a las pruebas microbiológicas tradicionales.⁷²

Esta capacidad de detectar de manera temprana **infecciones puede resultar de especial relevancia en los casos de sepsis, cuando el sistema inmune del paciente responde de manera desproporcionada ante una infección**. Si la sepsis no se detecta e interviene de inmediato puede causar daños en los tejidos, e incluso la muerte. En este contexto, se han estudiado diferentes moléculas candidatas a ser los biomarcadores para el reconocimiento temprano de la sepsis, entre las que destacan, por ser las que mayor evidencia científica les respalda, la proteína transportadora de heparina, la amplitud de distribución de monocitos, la presepsina, la procalcitonina la proteína C reactiva y la interleucina-10 (IL-10).⁷³

IDENTIFICACIÓN DE PERFILES DIAGNÓSTICOS

La **aplicación de inteligencia artificial** y, en particular, los **algoritmos de clustering** en el diagnóstico de precisión de enfermedades infecciosas **permiten la clasificación automática de pacientes y muestras**. El *clustering* es un método de aprendizaje no supervisado⁷⁴ con el que se pueden realizar análisis avanzados de grandes volúmenes de datos clínicos, genéticos y epidemiológicos para agrupar elementos con características similares y detectar patrones complejos difíciles de identificar por métodos tradicionales. De esta manera, es posible identificar subgrupos de pacientes con perfiles clínicos, inmunológicos o genéticos y realizar un diagnóstico más preciso.⁷⁴

En este sentido, se han desarrollado **herramientas como Mal-ID** (siglas en inglés de *machine learning for immunological diagnosis*), un sistema de inteligencia artificial capaz de analizar grandes cantidades de datos inmunológicos y distinguir con alta precisión entre infecciones virales, bacterianas, enfermedades autoinmunes, e incluso respuestas a la vacunación. Este tipo de herramienta facilita el diagnóstico diferencial en casos complejos y permite adaptar el tratamiento al tipo específico de patología infecciosa.^{74,75}

DIAGNÓSTICO ACOMPAÑADO

El **diagnóstico acompañado** (*companion diagnostic*, en inglés) consiste en la **combinación del diagnóstico de precisión mediante la detección de biomarcadores, con la adaptación de la estrategia terapéutica en función de la respuesta al tratamiento en tiempo real** (para más información, ver Informe Anticipando sobre [Investigación Farmacológica en la Era de la Medicina Personalizada de Precisión](#)). Aunque el diagnóstico acompañado surgió en el ámbito del cáncer, su uso se está extendiendo a otras áreas, como las enfermedades infecciosas, gracias a la identificación de biomarcadores relacionados con la respuesta inmune, la sensibilidad a infecciones, las interacciones entre el huésped y la microbiota, o la respuesta a los antimicrobianos. Por ejemplo, hay disponibles dispositivos de diagnóstico acompañado basados en NGS que permiten analizar múltiples genes o mutaciones de forma simultánea tanto del paciente como del agente infeccioso, capaces de detectar genes de resistencia o mutaciones que ayuden a adaptar el tratamiento de manera rápida y precisa.⁷²



TERAPIAS ANTIMICROBIANAS PERSONALIZADAS Y DE PRECISIÓN

El papel de la Medicina Personalizada de Precisión en el tratamiento de las enfermedades infecciosas se centra fundamentalmente en identificar el abordaje más preciso en cada situación y adaptar la estrategia terapéutica tanto a las características individuales de los pacientes como a las particularidades de los patógenos implicados. Este enfoque permite mejorar la eficacia y la seguridad de las intervenciones, favoreciendo decisiones clínicas más informadas y ajustadas a cada persona.

El desarrollo de tecnologías moleculares de alta resolución, junto con herramientas de inteligencia artificial y sistemas de monitorización en tiempo real, está facilitando la identificación de biomarcadores con valor pronóstico, así como un seguimiento más preciso de la respuesta a los tratamientos.⁷⁶

En este marco, los **programas de optimización del uso de antibióticos** son intervenciones coordinadas que buscan promover el uso adecuado y eficiente de los antimicrobianos, principalmente antibióticos. Su implementación, ha demostrado mejorar los resultados clínicos, reducir costes hospitalarios y limitar la propagación de resistencias antimicrobianas.⁷⁷ Además del establecimiento de estrategias basadas en el uso de fármacos, incorporando los nuevos avances en inteligencia artificial y aprendizaje automático en la gestión y predicción de resistencias, nuevas estrategias no farmacológicas como el trasplante fecal de microbiota resultan clave para afrontar el creciente impacto de las enfermedades infecciosas y avanzar hacia una Medicina del Futuro, más personalizada y precisa.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DIRIGIDO

Los **tratamientos antimicrobianos dirigidos (TAD)** consisten en administrar fármacos específicos, en este caso como antibióticos, antivirales o antifúngicos, una vez identificado el microorganismo causante de la infección y conocido su perfil de sensibilidad. Para ello, se sigue empleando la información obtenida de antibiogramas para la personalización del tratamiento en función del agente infeccioso, como se ha visto en el apartado

sobre el “*abordaje de las enfermedades infecciosas*”, y en el contexto de la Medicina Personalizada de Precisión se emplea además la información sobre perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos para la selección del medicamento más adecuado, su dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento.

Este enfoque no solo mejora la eficacia, sino que también reduce los efectos adversos y limita la aparición de resistencias en **diferentes situaciones clínicas**.⁷⁸ Por un lado, cuando se inicia un tratamiento con un antimicrobiano de amplio espectro y, una vez obtenidos los resultados microbiológicos, es posible realizar un **ajuste o desescalado del tratamiento**, que consiste en sustituir el tratamiento inicial por un fármaco más específico y seguro. Por otro lado, en **pacientes no tratados**, los diagnósticos rápidos permiten comenzar directamente con un tratamiento dirigido, evitando el uso innecesario de antibióticos generales. Finalmente, en casos de infecciones complejas, polimicrobianas o con alto riesgo de resistencia, se emplean **tratamientos combinados dirigidos** que refuerzan la eficacia y reducen el riesgo de fracaso terapéutico.⁷⁸

Los avances en Medicina Personalizada de Precisión están impulsando la evolución de los TAD hacia estrategias más individualizadas y precisas. Los avances en biología molecular hacen posible diagnósticos moleculares más rápidos, la utilización de biomarcadores, análisis ómicos y modelos predictivos basados en las características clínicas y genéticas del paciente que permiten identificar con mayor rapidez y exactitud el patógeno, seleccionar el fármaco más específico y monitorizar el tratamiento en tiempo real. Asimismo, el mayor conocimiento en farmacocinética y farmacodinámica posibilita ajustar la dosis y la vía de administración para garantizar concentraciones efectivas en el lugar de la infección y minimizar la toxicidad. En conjunto, estas herramientas están transformando el desarrollo y la administración los TAD, garantizando **un enfoque más preciso, seguro y adaptado tanto al microorganismo como al paciente, contribuyendo a preservar la eficacia de los antimicrobianos y mitigando la aparición de resistencias**.^{79,80}

TRASPLANTE FECAL DE MICROBIOTA

La **colonización de la microbiota intestinal por patógenos oportunistas** es uno de los principales factores

de riesgo para la adquisición de infecciones, ya que facilita su translocación^{kk} a través de la barrera intestinal y su diseminación al aparato urinario o al torrente circulatorio. Además, puede servir de reservorio de genes de resistencia a otras bacterias del microbioma.

En este marco, el **traspante fecal** es una opción terapéutica que **busca restaurar el equilibrio saludable de la microbiota intestinal de un paciente mediante la transferencia de microbiota de un donante**, capaz de inhibir el crecimiento de ciertos microorganismos y mejorar la función del intestino.⁸¹ Esta terapia ha demostrado eficacia en la prevención y tratamiento de infecciones recurrentes por *C. difficile*, especialmente en el ámbito hospitalario, reduciendo la recurrencia y mejorando el estado general del paciente. Aunque se considera un tratamiento seguro, aún se requiere más investigación para estandarizar protocolos, evaluar la seguridad a largo plazo y explorar su aplicación para el tratamiento de pacientes hospitalizados críticos colonizados por bacterias multirresistentes.⁸²

MODELADO DE VARIABLES CON VALOR PRONÓSTICO

El **modelado de variables con valor pronóstico** en terapias antimicrobianas consiste en el **uso de modelos matemáticos o estadísticos, como regresión logística o machine learning, para analizar datos de salud (clínicos, de laboratorio y ómicos) e identificar fenotipos o subgrupos de pacientes con diferentes perfiles biológicos que permiten predecir resultados relevantes**, como la respuesta al tratamiento, los riesgos de efectos adversos, la aparición de resistencias o la mortalidad del paciente. Por ejemplo, mediante algoritmos de *clustering* es posible agrupar pacientes con sepsis según su perfil de expresión genética, identificando subgrupos con distinta respuesta al tratamiento y diseñando protocolos adaptados a sus características. En conjunto, estas herramientas permiten clasificar a los pacientes según su perfil fenotípico y construir modelos pronósticos que orientan la personalización de la atención.^{74,83,84}

Estos modelos tienen múltiples aplicaciones en la práctica asistencial. Por un lado, **facilitan la predicción del riesgo de complicaciones**, integrando signos vitales, biomarcadores inflamatorios y perfiles genéticos para

identificar, por ejemplo, qué pacientes con sepsis tienen mayor probabilidad de desarrollar *shock* o fallo multiorgánico, lo que permite priorizar cuidados intensivos y aplicar medidas tempranas. Por otra parte, el análisis conjunto de las características del huésped y del patógeno permite **anticipar qué pacientes responderán mejor** a antibióticos específicos o a terapias inmunomoduladoras, evitando tratamientos innecesarios o ineficaces.⁸³ Asimismo, permiten **la monitorización y el ajuste preciso de las pautas terapéuticas en infecciones crónicas**, anticipando recaídas o aparición de resistencias y guiando ajustes tempranos en medicamentos y dosis. A su vez, estos modelos **optimizan el uso de recursos**, ayudando a definir subgrupos con distinto pronóstico y orientando decisiones sobre hospitalización, intensidad terapéutica o seguimiento ambulatorio, mejorando la eficiencia y los resultados clínicos.⁸³ Finalmente, su aplicación permite la **selección de pacientes en ensayos clínicos**, identificando aquellos con fenotipos específicos que son candidatos ideales para nuevos tratamientos antimicrobianos o inmunológicos, aumentando la probabilidad de éxito de los estudios.

En conjunto, el modelado de variables con valor pronóstico se perfila como una herramienta clave de la Medicina del Futuro, capaz de adaptar la atención a las características individuales de cada paciente, optimizando resultados clínicos y recursos sanitarios.

MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA A ANTIMICROBIANOS

Los avances en las ciencias ómicas, especialmente en metabolómica, junto con el desarrollo de tecnologías innovadoras, como la nanomedicina o el análisis de datos, han mejorado significativamente la monitorización de la respuesta a los antimicrobianos. A continuación, se describen algunas de las herramientas con mayor potencial para la monitorización de la respuesta a antimicrobianos.

ANÁLISIS DE METABOLITOS

La metabolómica se ha consolidado como una técnica clave para evaluar la respuesta biológica a los antimicrobianos. El **análisis de metabolitos en fluidos biológicos como sangre, orina o tejidos** permite identificar alteraciones en rutas metabólicas asociadas a inflamación,



daño tisular o disfunción inmunológica, en tiempo real o incluso antes de la aparición de síntomas clínicos. En infecciones virales crónicas como VIH o hepatitis, así como en COVID-19, la metabolómica facilita el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, incluso cuando no se observan cambios en la carga viral. Estos biomarcadores metabólicos ofrecen una visión integral de la interacción huésped-patógeno, permitiendo ajustar la terapia de manera más precisa y oportuna.⁷²

NANOBIOSENSORES Y NANOTECNOLOGÍA

Los nanobiosensores representan una innovación en la detección rápida y específica de antimicrobianos y biomarcadores asociados. Estos dispositivos combinan materiales a escala nanométrica, como nanopartículas de oro o nanotubos de carbono, con elementos biológicos de reconocimiento, como anticuerpos o pequeñas moléculas de ADN o ARN. Esta integración mejora la sensibilidad y selectividad de la medición, permitiendo la monitorización de fármacos en tiempo real, en muestras biológicas como la sangre, la saliva o el sudor. Por ejemplo, se han desarrollado biosensores capaces de medir niveles de antimicrobianos como la vancomicina en el sudor, lo que facilita la monitorización continua y personalizada del tratamiento. Además, la integración de estos dispositivos con tecnologías móviles permite un seguimiento en tiempo real, optimizando la dosificación y mejorando la seguridad del paciente.

Asimismo, los nanobiosensores ofrecen múltiples ventajas frente a técnicas convencionales como la cromatografía o los inmunoensayos, ya que proporcionan una mayor sensibilidad y selectividad en la detección de metabolitos o moléculas específicas, aportando resultados de manera mucho más rápida. Asimismo, resultan menos costosos y son fácilmente aplicables en puntos de atención cercana (*point-of-care*).⁸⁵⁻⁸⁷

DOSIFICACIÓN DE PRECISIÓN INFORMADA POR MODELOS

La dosificación de precisión informada por modelos (MIPD, por las siglas en inglés de *Model-Informed Precision Dosing*) es un enfoque avanzado que integra modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos con datos específicos del paciente para personalizar la

administración de antimicrobianos. Esta metodología permite ajustar las dosis de forma individualizada, teniendo en cuenta factores como la edad, el peso, la función renal y hepática, comorbilidades y características genéticas, con el objetivo de alcanzar concentraciones terapéuticas óptimas y minimizar riesgos de toxicidad o fracaso terapéutico.⁸⁸ La implementación de MIPD ha demostrado ser especialmente beneficiosa en poblaciones vulnerables, como neonatos, pacientes pediátricos, personas mayores y aquellos con enfermedades críticas u oncológicas.⁸⁹ Su integración en sistemas de salud y plataformas de monitorización en tiempo real permite actualizar continuamente los modelos farmacocinéticos basados en datos clínicos actuales, facilitando ajustes dinámicos de dosis y mejorando la eficacia del tratamiento.⁹⁰

ABORDAJE DE LAS RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS

El uso inadecuado de antibióticos ha sido uno de los principales factores responsables del aumento de las resistencias antimicrobianas, reduciendo progresivamente la eficacia de los tratamientos disponibles y convirtiéndose en una amenaza global para la salud pública. En este escenario, además del desarrollo de nuevos antimicrobianos desarrollado en el apartado de “Investigación”, la Medicina Personalizada de Precisión también abre nuevas oportunidades en el desarrollo de alternativas no-antibióticas frente a agentes infecciosos resistentes, avanzando hacia estrategias más eficaces y sostenibles frente a situación con implicación a nivel global.¹⁵

Aunque estas terapias no tradicionales se enfrentan a retos similares a los de los antibióticos convencionales, y a obstáculos adicionales para demostrar su seguridad y eficacia clínica, su desarrollo ofrece oportunidades prometedoras. En un futuro cercano, es probable que muchas de estas estrategias se utilicen de forma complementaria a los antibióticos, reforzando su eficacia y reduciendo la aparición de resistencias.⁹¹ A continuación, se presentan las principales terapias no-antibióticas que se están desarrollando.

FAGOTERAPIA Y DERIVADOS

La fagoterapia se basa en el empleo de virus bacteriófagos o fagos, para tratar infecciones resistentes a los

antibióticos. Los fagos son virus que infectan específicamente bacterias ya que reconocen receptores específicos en la superficie bacteriana, inyectan su material genético y destruyen a la bacteria mediante lisis, en el que enzimas conocidas como endolisinias rompen la pared celular.

En este sentido, se están diseñando estrategias basadas en **cócteles de fagos**, que consisten en combinaciones de diferentes cepas de bacteriófagos, seleccionadas por su capacidad de atacar y destruir una o varias especies o cepas bacterianas específicas. Su objetivo es ampliar el espectro de acción para cubrir una mayor diversidad de patógenos y reducir la posibilidad de que las bacterias desarrollen resistencia a los fagos usados.⁹²

Por otro lado, entre los **derivados de fagos**, destacan las **endolisinias** y las **bacteriocinas con cola de fago (PTLBs)**, por las siglas en inglés de *phage tail-like bacteriocins*, que consisten en proteínas bactericidas sin material genético, que eliminan el riesgo de transferencia de genes de resistencia. Gracias a su acción directa y baja capacidad de inducir resistencias, se perfilan como una alternativa clínica atractiva, priorizada en los programas de investigación europeos (Tabla 1). Actualmente, la investigación se centra en optimizar su producción, caracterización y formulación para emplearlas en tratamientos eficaces y seguros contra bacterias resistentes.^{93,94}

EDICIÓN GÉNICA

Los sistemas **CRISPR-Cas** permiten eliminar de forma selectiva, mediante la edición genética, los genes relacionados con resistencia o virulencia en bacterias. Este conjunto de tecnologías utiliza **enzimas guiadas por ARN** para reconocer y cortar secuencias específicas de ADN o ARN en bacterias, re-sensibilizando cepas resistentes y modulando el microbioma con gran precisión.⁹⁵ Se pueden administrar mediante vectores como bacteriófagos, plásmidos o nanopartículas, posibilitando aplicaciones *in situ* en infecciones complejas, como las causadas por **bacterias resistentes como *E. coli* y *S. aureus*.**⁹⁶

Si bien es cierto que todavía es necesario disponer de una mayor evidencia clínica para validar su eficacia y seguridad en la práctica clínica, los avances en ingeniería molecular y vectores de entrega están transformando estas terapias como potencial herramienta frente a infecciones resistentes y complementar o reemplazar a los antibióticos tradicionales en el futuro cercano.⁹⁵

ESTRATEGIAS COMBINADAS

Las estrategias combinadas buscan potenciar la eficacia de los tratamientos mediante sinergias entre fagoterapia y diferentes otras alternativas antimicrobianas.

Una de las principales estrategias que se están desarrollando son las **sinergias fago-antibiótico**, que consisten en la aplicación de terapias combinadas entre bacteriófagos y antibióticos. Los antibióticos pueden aumentar la replicación de fagos, mejorando la eficacia antimicrobiana general, y reduciendo así las dosis necesarias y la probabilidad de aparición de nuevas resistencias. Los estudios más recientes muestran que la sinergia depende del tipo de antibiótico y su mecanismo de acción, así como de la proporción y concentración relativa entre fagos y antibióticos.^{97,98}

También se están explorando la **integración de bacteriófagos con sistemas CRISPR-Cas** para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes. Estas estrategias combinan la ingeniería genética para modificar los fagos y la vehiculización dirigida de moléculas CRISPR-Cas específicas al interior de bacterias patógenas, permitiendo la edición o eliminación precisa de genes responsables de resistencia o virulencia. Si bien es cierto que todavía se encuentran en fases iniciales de investigación se espera que, a medida que avancen la ingeniería molecular y las tecnologías de vectores, estas terapias combinadas se consoliden como opciones clínicas efectivas para combatir la resistencia antimicrobiana, ofreciendo tratamientos más seguros, precisos y personalizados.^{99,100}

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia busca reforzar la capacidad natural del sistema inmune del paciente para controlar o eliminar infecciones. Puede aplicarse junto con antibióticos, permitiendo reducir la dosis y la frecuencia de estos y, por tanto, disminuir la presión selectiva que impulsa la aparición de resistencia.¹⁰¹ Entre los principales tipos de inmunoterapias que se están aplicando para el tratamiento de enfermedades infecciosas, destacan:

- **Anticuerpos monoclonales.** Proteínas diseñadas para reconocer y atacar componentes específicos de bacterias resistentes. Estudios preclínicos muestran que estos anticuerpos pueden proteger eficazmente



contra cepas resistentes de *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*, facilitando la eliminación bacteriana y bloqueo de la infección.^{102,103}

- **Conjugados anticuerpo-antibiótico.** Terapias híbridas que combinan la especificidad de los anticuerpos para reconocer bacterias con la acción directa de antibióticos. Por ejemplo, un conjugado diseñado contra *P. aeruginosa* ha demostrado eficacia en modelos animales, mostrando también sinergias con múltiples antibióticos, lo que potencia su efecto antimicrobiano.¹⁰⁴
- **Terapias CAR-T.** Consisten en células T modificadas genéticamente para reconocer y atacar células infectadas o bacterias específicas. Si bien es cierto que esta estrategia se encuentra en fases iniciales para infecciones bacterianas, ya se están realizando ensayos clínicos en infecciones virales y se espera que su desarrollo permita abordar infecciones bacterianas resistentes en el futuro próximo.¹⁰⁵

En conjunto, estas inmunoterapias representan una nueva frontera en el tratamiento de infecciones, ofreciendo alternativas y complementos a los antibióticos clásicos, y contribuyendo a superar el desafío global que representa la resistencia antimicrobiana.

Informes Anticipando

ESTRATEGIAS ANTIMICROBIANAS EN LA MEDICINA DEL FUTURO





RETOS

A pesar de los avances significativos que se están produciendo en el desarrollo de terapias y abordajes antimicrobianos en el contexto de la Medicina Personalizada de Precisión, persisten retos de distinta naturaleza que deben tenerse en cuenta de cara a garantizar su aplicación en la medicina del futuro. Estos desafíos abarcan desde aspectos científico-técnicos a relacionados con infraestructuras y recursos, pasando por aspectos éticos y regulatorios.

RETOS CIENTÍFICO-TÉCNICOS

- **Falta de estandarización en el uso de los datos ómicos para el abordaje de las enfermedades infecciosas.** La aplicación de la Medicina Personalizada de Precisión en el ámbito de las enfermedades infecciosas depende de la integración de datos genómicos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos, y/o metagenómicos y clínicos para comprender la interacción entre el patógeno y el huésped. Sin embargo, persiste una gran heterogeneidad en los formatos de los datos, la calidad de las muestras biológicas y las metodologías empleadas en la obtención y análisis de estos datos. Esta falta de estandarización impide la interoperabilidad, dificulta la comparación de resultados y limita el desarrollo de bases de datos integradas y reproducibles a nivel internacional. La ausencia de criterios comunes también obstaculiza la validación de biomarcadores y el desarrollo de modelos predictivos que podrían optimizar el diagnóstico, el pronóstico y la selección de tratamientos personalizados.
- **Dificultad para incorporar la evidencia generada en el mundo real sobre enfermedades infecciosas en los ensayos clínicos.** En el ámbito de las enfermedades infecciosas, uno de los principales desafíos es integrar la evidencia generada en el mundo

real (*RWE*, por sus siglas en inglés) en el diseño y desarrollo de ensayos clínicos. En este campo, la disponibilidad de grandes volúmenes de datos en tiempo real, como pueden ser los provenientes de sistemas de vigilancia epidemiológica, registros clínicos electrónicos o dispositivos de monitorización, ofrece una oportunidad sin precedentes para mejorar la comprensión de la efectividad y seguridad de las intervenciones. Sin embargo, los modelos tradicionales de ensayos clínicos no están adaptados para incorporar esta información sin modificar sus protocolos. Los ensayos adaptativos surgen como alternativa al permitir ajustes dinámicos conforme emergen nuevos datos, pero es fundamental garantizar que esta flexibilidad no comprometa la validez científica, la comparabilidad entre grupos ni la solidez de los resultados, especialmente en contextos donde la variabilidad biológica y ambiental es elevada.

- **Ausencia de nuevas dianas terapéuticas.** La mayoría de los antimicrobianos disponibles en la práctica clínica actual se centran en un número limitado de mecanismos de acción, como la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana o de la replicación del ADN. Esto ha favorecido que muchas bacterias adquieran resistencias frente a varios antibióticos de la misma familia, reduciendo drásticamente su eficacia. Por ello, resulta imprescindible descubrir nuevas dianas terapéuticas que abran la puerta a mecanismos de acción innovadores.

RETOS DE INFRAESTRUCTURA Y RECURSOS

- **Falta de financiación estable para la investigación en antimicrobianos.** La investigación en nuevos antimicrobianos y estrategias para combatir la

resistencia a los mismos enfrenta una falta crónica de financiación estable. Actualmente, la mayor parte de los recursos públicos procede de convocatorias competitivas y proyectos de corta duración, lo que genera una fragmentación estructural y limita la continuidad de los equipos de investigación. En el ámbito de las enfermedades infecciosas, esta situación impide avanzar de forma sostenida en el desarrollo de nuevas terapias, diagnósticos rápidos y estrategias de prevención.

- **Falta de recursos para el diagnóstico genómico de enfermedades infecciosas o evaluación de la resistencia.** El diagnóstico microbiológico tradicional y la identificación del perfil de resistencia, basados fundamentalmente en el cultivo, la microscopía y pruebas bioquímicas, siguen un proceso lento y limitado a especies cultivables. El diagnóstico genómico permite identificar genes de resistencia y caracterizar variantes sin necesidad de cultivo. Por otro lado, los avances en técnicas como espectrometría de masas e infrarroja para la identificación rápida de patógenos y paneles de PCR, permiten la detección simultánea de genes y han contribuido a mejorar el diagnóstico clínico. Sin embargo, actualmente estas tecnologías de secuenciación y análisis no están disponibles de manera generalizada en la práctica clínica.

RETOS DE FORMACIÓN Y NUEVOS PROFESIONALES

- **Falta de recursos humanos formados en estas nuevas técnicas.** La aplicación de enfoques de precisión en enfermedades infecciosas requiere competencias avanzadas en biología molecular, bioinformática, análisis de datos masivos y manejo de tecnologías ómicas. Sin embargo, el número de profesionales sanitarios y de laboratorio que no ha recibido formación específica en estas disciplinas es elevado, ya que no forman parte de los programas tradicionales de grado ni de la formación sanitaria especializada. Esta brecha de conocimiento dificulta la implementación práctica de las herramientas diagnósticas y terapéuticas más innovadoras.
- **Dificultad para incorporar nuevos profesionales multidisciplinares en los equipos clínicos.** En línea con el reto anterior, la creciente complejidad del

abordaje de las enfermedades infecciosas, especialmente en el contexto de la Medicina Personalizada de Precisión, requiere la integración de perfiles profesionales que tradicionalmente no forman parte de los equipos clínicos. Expertos en bioinformática, ciencia de datos, biología computacional o ingeniería biomédica son esenciales para interpretar datos ómicos, modelizar dinámicas infecciosas y desarrollar herramientas de apoyo a la decisión clínica.

RETOS ÉTICOS Y REGULATORIOS

- **Ausencia de un marco regulatorio adaptado a los antimicrobianos no tradicionales.** Actualmente la mayoría de los antimicrobianos no tradicionales, como la fagoterapia, la edición génica, las estrategias combinadas, la inmunoterapia o el trasplante fecal de microbiota, deben seguir los mismos procesos de desarrollo y autorización que los antibióticos convencionales. Sin embargo, los marcos regulatorios vigentes se diseñaron para fármacos y procedimientos convencionales, y no contemplan las particularidades biológicas, tecnológicas y de producción de los antimicrobianos no tradicionales que presentan mecanismos de acción radicalmente distintos. Además, hay una la falta de armonización en los requisitos para evaluar estas terapias y la generación de evidencia que permita comparar estos productos, entre ellos y con los fármacos tradicionales, lo que ralentiza su traslación a la práctica clínica.
- **Inequidad en el acceso a las estrategias antimicrobianas innovadoras.** La implementación de estrategias antimicrobianas innovadoras se enfrenta a una marcada inequidad en el acceso, tanto entre países como dentro de los propios sistemas sanitarios. Tecnologías avanzadas como la secuenciación masiva, el análisis metagenómico o las plataformas de diagnóstico molecular tienen costes aún elevados y requieren infraestructuras altamente especializadas. En consecuencia, su aplicación clínica se limita a contextos con mayores recursos, donde se prioriza su uso en función de la gravedad de la enfermedad o del riesgo individual del paciente. Esta desigualdad tecnológica y económica genera una brecha global que amenaza con perpetuar las diferencias en la capacidad de detección, respuesta y control de las enfermedades infecciosas.



CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las ciencias ómicas, la ciencia de datos, y la inteligencia artificial, están transformando las estrategias para abordar las enfermedades infecciosas desde el enfoque de la Medicina Personalizada de Precisión, facilitando una atención médica personalizada basada tanto en la información del paciente como en la de los microorganismos causantes de esa infección. El desarrollo de indicadores diagnósticos y pronósticos basados en la información de individuos (o poblaciones específicas de individuos) y los avances en estrategias no farmacológicas dirigidas a preservar las comunidades microbianas (la fagoterapia, el trasplante fecal o la edición génica), favorecen el tratamiento personalizado de pacientes individuales o el tratamiento dirigido a grupos especialmente vulnerables. Por otro lado, las herramientas de inteligencia artificial, modelado y procesamiento de fuentes de información muy versátiles han delineado una nueva vigilancia epidemiológica a nivel local, regional e internacional con un sistema más eficaz de alertas tempranas y la monitorización en tiempo real de epidemias y pandemias, lo que se conoce como Epidemiología de Precisión. Finalmente, la búsqueda y validación de compuestos con actividad antimicrobiana a escalas y velocidades inimaginables está revolucionando el desarrollo farmacológico, que impacta a diferentes profesionales del ámbito sanitario y no sanitario, por lo que requiere el fortalecimiento del ecosistema de salud a través de la innovación de los recursos existentes y la formación de profesionales a diferentes niveles.

Para poder avanzar en la implementación de los enfoques de Medicina Personalizada de Precisión en el ámbito sociosanitario se ha elaborado una serie de recomendaciones que involucran desde personal clínico asistencial hasta investigadores biomédicos y no biomédicos, así como gestores y administradores de I+D+i y de políticas científicas, pacientes y la ciudadanía en general.

RECOMENDACIONES

- **Fortalecer el apoyo institucional y la inversión para la investigación en estrategias antimicrobianas en el contexto de la Medicina Personalizada de Precisión.** Es esencial aumentar la inversión e impulsar acciones estratégicas I+D+i para el desarrollo de nuevas estrategias antimicrobianas y su validación a través de estudios y ensayos clínicos bajo el enfoque de la Medicina Personalizada de Precisión. En concreto, se debe garantizar la continuidad de los programas nacionales de Medicina Personalizada de Precisión, extendiéndolos al área de enfermedades infecciosas, donde la inversión es aún limitada. Es necesario también impulsar un ecosistema de innovación orientado al valor en salud, dando estabilidad y recursos a las unidades centrales de apoyo de las instituciones (recursos humanos y computacionales y de ciberseguridad).
- **Impulsar una estrategia nacional de datos para la vigilancia de enfermedades infecciosas y resistencias antimicrobianas.** Los riesgos pandémicos por microorganismos emergentes y reemergentes, y la resistencia a antibióticos constituyen Retos Globales de Salud que amenazan la consecución de los objetivos de desarrollo sostenible de Naciones Unidas para 2050. El aumento de poblaciones vulnerables a adquirir y propagar las enfermedades infecciosas debido a factores sociodemográficos y al aumento de la esperanza de vida, aumentarán esos problemas haciendo necesario impulsar un marco colaborativo de interoperabilidad y espacios seguros de datos para integrar información genómica, clínica, microbiológica y poblacional procedente de redes.

locales, regionales y globales, que permitan compartir tecnología de vanguardia y que estén alineadas con los programas de emergencias en salud global. Incorporar la inteligencia artificial y la analítica predictiva para anticipar patrones de resistencia y apoyar la toma de decisiones debe ser una prioridad de seguridad nacional.

- **Impulsar la creación de equipos multi- e interdisciplinares en el ámbito sociosanitario.** Estos equipos deben incluir la figura de investigadores bioinformáticos y especialistas en ciencias de datos junto con otros perfiles (por ejemplo, matemáticos, ingenieros, etc.). La conformación de estos equipos en los institutos de investigación biomédica es esencial para la aplicación e integración de tecnologías ómicas, inteligencia artificial y *machine learning*, así como para la explotación de datos dispares, y así personalizar los procesos diagnósticos, terapéuticos y preventivos dirigidos al control de las enfermedades infecciosas.
- **Revisar y actualizar los programas de formación de microbiólogos e infectólogos en áreas necesarias para la implementación de la Medicina Personalizada de Precisión.** Es esencial incluir las ciencias ómicas, la ciencia de datos, la genómica médica evolutiva, las tecnologías de la salud, y la inteligencia artificial en los programas de formación de profesionales biomédicos para poder aplicar las herramientas de Medicina Personalizada de Precisión. En este sentido, cabe reivindicar una vez más la Especialidad en Enfermedades infecciosas ya que España es el único país europeo que no cuenta con esta especialidad a pesar del su liderazgo internacional en el campo de la microbiología clínica y las enfermedades infecciosas.
- **Potenciar la investigación de biomarcadores diagnósticos y pronósticos de infección y su integración en la práctica clínica.** Es necesario mejorar la sensibilidad y la especificidad de las técnicas metagenómicas, establecer métricas que reflejen la diversidad y abundancia de diferentes grupos taxonómicos en microbiomas (actualmente es cualitativa) asegurando que sean fiables y aplicables en distintas poblaciones y entornos clínicos. Es también necesario desarrollar herramientas de análisis de bases dispares de metadatos (microbiológicos y clínicos, datasets multiómicos, etc.).
- **Actualizar marcos regulatorios y éticos para acompañar la innovación.** Es fundamental adecuar las normativas que regulan el desarrollo, la evaluación y la autorización a las características específicas de las estrategias innovadoras (como la fagoterapia, la inmunoterapia o la edición génica) garantizando su seguridad, eficacia y calidad, pero también favoreciendo una incorporación ágil y transparente a la práctica clínica mediante procedimientos flexibles y basados en la evidencia científica.
- **Garantizar un acceso equitativo y sostenible a tecnologías diagnósticas y terapéuticas avanzadas.** Para ello, es necesario reducir las desigualdades territoriales en infraestructura, capacitación y tecnología, promoviendo una distribución equitativa de los recursos. Asimismo, se debe evaluar el valor clínico, social y económico de la innovación, así como su impacto presupuestario, con el fin de asegurar una implementación escalable y sostenible que permita integrar de manera eficiente las nuevas herramientas en los sistemas de salud y garantizar su acceso a toda la población.
- **Promover la difusión de los avances en el campo de las estrategias antimicrobianas dentro del contexto de la Medicina Personalizada de Precisión.** Diversas investigaciones sobre la percepción pública de la atención médica reflejan que el manejo inadecuado de las enfermedades infecciosas representa una de las principales causas de desconfianza hacia los sistemas de salud. Es esencial elaborar estrategias de comunicación dirigidas a responsables de políticas sanitarias y a la sociedad además del personal médico. Esto contribuirá a una mejor percepción del sistema y también de poblaciones vulnerables o sectores de población estigmatizados al asociarse a la importación de determinadas epidemias o riesgos microbiológicos. Además, impulsa un entorno favorable a la investigación y la formación continuada.
- **Adoptar una visión de Salud Global basada en One Health.** Integrar las políticas de salud humana, animal y medioambiental para abordar de forma conjunta los riesgos de enfermedad, los riesgos de pandemia, y los determinantes de la resistencia antimicrobiana. Impulsar la cooperación local, nacional e internacional para compartir datos, conocimiento y estrategias de contención.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Palomo, J. D., Agüero Balbín, J., Parra Blanco, J. A., & Santos Benito, M. F. (2010). Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 10(49), 3251-3264. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(10\)70027-5](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(10)70027-5)
2. World Health Organization. (2024, agosto 7). The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. Didelot, X., Bowden, R., Wilson, D. J., Peto, T. E. A., & Crook, D. W. (2012). Transforming clinical microbiology with bacterial genome sequencing. Nature Reviews Genetics, 13(9), 601-612. <https://doi.org/10.1038/nrg3226>
4. van Belkum, A., Chatellier, S., Girard, V., Pincus, D., Deol, P., & Dunne, W. M. (2015). Progress in proteomics for clinical microbiology: MALDI-TOF MS for microbial species identification and more. Expert Review of Proteomics, 12(6), 595-605. <https://doi.org/10.1586/14789450.2015.1091731>
5. Tamma, P. D., Heil, E. L., Justo, J. A., Mathers, A. J., Satlin, M. J., & Bonomo, R. A. (2024). Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clinical Infectious Diseases. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>
6. Clínica Universidad de Navarra. (s. f.). Diccionario médico de la Clínica Universidad de Navarra. Recuperado 12 de octubre de 2025, de <https://www.cun.es/diccionario-medico>
7. Kausar, S., Said Khan, F., Ishaq Mujeeb Ur Rehman, M., Akram, M., Riaz, M., Rasool, G., Hamid Khan, A., Saleem, I., Shamim, S., & Malik, A. (2021). A review: Mechanism of action of antiviral drugs. International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 35, 20587384211002620. <https://doi.org/10.1177/20587384211002621>
8. Tang, K. W. K., Millar, B. C., & Moore, J. E. (2023). Antimicrobial Resistance (AMR). British Journal of Biomedical Science, 80. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2023.11387>
9. Organización Mundial de la Salud. (2021, noviembre 17). Resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
10. Martínez-Martínez, L., & Calvo, J. (2010). Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 28(SUPPL. 4), 4-9. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(10\)70035-5](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70035-5)
11. Organización Panamericana de la Salud. (2015, noviembre 13). Causas de la resistencia a los antibióticos. <https://www.paho.org/sites/default/files/2015-cha-resistencia-antibioticos-causas.pdf>
12. Khan Academy. (s. f.). Variación genética en procariontes. Lecciones de biología. Unidad 23. Lección 1: La estructura de los procariontes. Recuperado 27 de octubre de 2025, de <https://es.khanacademy.org/science/biology/bacteria-archaea/prokaryote-structure/a/genetic-variation-in-prokaryotes>
13. Darby, E. M., Trampari, E., Siasat, P., Gaya, M. S., Alav, I., Webber, M. A., & Blair, J. M. A. (2023). Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. Nature Reviews Microbiology, 21(5), 280-295. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00820-y>
14. Devi, N. S., Mythili, R., Cherian, T., Dineshkumar, R., Sivaraman, G. K., Jayakumar, R., Prathaban, M., Duraimurugan, M., Chandrasekar, V., & Peijnenburg, W. J. G. M. (2024). Overview of antimicrobial resistance and mechanisms: The relative status of the past and current. The Microbe, 3, 100083. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.microb.2024.100083>
15. World Health Organization. (2025). Global antibiotic resistance surveillance report 2025: WHO Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS): summary. <https://doi.org/10.2471/B09585>
16. Ahmed, S. K., Hussein, S., Qurbani, K., Ibrahim, R. H., Fareeq, A., Mahmood, K. A., & Mohamed, M. G. (2024). Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. Journal of Medicine, Surgery, and Public Health, 2, 100081. <https://doi.org/10.1016/j.jlmedi.2024.100081>

17. Equils, O., Bakaj, A., Wilson-Mifsud, B., & Chatterjee, A. (2023). Restoring Trust: The Need for Precision Medicine in Infectious Diseases, Public Health and Vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 19(2). <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2234782>
18. Timsit, S., Armand-Lefèvre, L., Le Goff, J., & Salmona, M. (2024). The clinical and epidemiological impacts of whole genomic sequencing on bacterial and virological agents. *Infectious Diseases Now*, 54(2). <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104844>
19. Perry, J. A., Westman, E. L., & Wright, G. D. (2014). The antibiotic resistome: what's new? *Current Opinion in Microbiology*, 21, 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.09.002>
20. WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: Bacterial Pathogens of Public Health Importance, to Guide Research, Development, and Strategies to Prevent and Control Antimicrobial Resistance. (2024). World Health Organization.
21. Mosquera-Rendón, J., Moreno-Herrera, C. X., Robledo, J., & Hurtado-Páez, U. (2023). Genome-Wide Association Studies (GWAS) Approaches for the Detection of Genetic Variants Associated with Antibiotic Resistance: A Systematic Review. *Microorganisms*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11122866>
22. Cazares, A., Figueroa, W., Cazares, D., Lima, L., Turnbull, J. D., McGregor, H., Dicks, J., Alexander, S., Iqbal, Z., & Thomson, N. R. (2025). Pre- and postantibiotic epoch: The historical spread of antimicrobial resistance. *Science*. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ADR1522>
23. Han, M.-L., Zhu, Y., Creek, D. J., Lin, Y.-W., Gutu, A. D., Hertzog, P., Purcell, T., Shen, H.-H., Moskowitz, S. M., Velkov, T., Li, J., & Traxler, M. F. (2019). Comparative Metabolomics and Transcriptomics Reveal Multiple Pathways Associated with Polymyxin Killing in *Pseudomonas aeruginosa*. *mSystems*, 4(1). <https://doi.org/10.1128/mSystems.00149-18>
24. Avraham, R. (2023). Untangling Cellular Host-Pathogen Encounters at Infection Bottlenecks. *Infection and immunity*, 91(4). <https://doi.org/10.1128/IAI.00438-22>
25. Ryu, J.-O., Seong, Y.-J., Lee, E., Lee, S.-Y., & Woo Lee, D. (2025). Applications and research trends in organoid-based infectious disease models. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-07816-7>
26. Ward, R. A., Aghaeepour, N., Bhattacharyya, R. P., Clish, C. B., Gaudillière, B., Hacohen, N., Mansour, M. K., Mudd, P. A., Pasupneti, S., Presti, R. M., Rhee, E. P., Sen, P., Spec, A., Tam, J. M., Villani, A.-C., Woolley, A. E., Hsu, J. L., & Vyas, J. M. (2021). Harnessing the Potential of Multiomics Studies for Precision Medicine in Infectious Disease. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(11). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab483>
27. Ou, F.-S., An, M.-W., Ruppert, A. S., & Mandrekar, S. J. (2019). Discussion of Trial Designs for Biomarker Identification and Validation Through the Use of Case Studies. *JCO Precision Oncology*, 3, 1-10. <https://doi.org/10.1200/PO.19.00051>
28. Berry, D. A. (2025). Adaptive Bayesian Clinical Trials: The Past, Present, and Future of Clinical Research. *Journal of Clinical Medicine*, 14(15), 5267. <https://doi.org/10.3390/JCM14155267>
29. Bulman, Z. P., Wicha, S. G., Nielsen, E. I., Lenhard, J. R., Nation, R. L., Theuretzbacher, U., Derendorf, H., Tångdén, T., Zeitlinger, M., Landersdorfer, C. B., Bulitta, J. B., Friberg, L. E., Li, J., & Tsuji, B. T. (2022). Research priorities towards precision antibiotic therapy to improve patient care. *The Lancet Microbe*, 3(10), e795-802. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00121-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00121-5)
30. Ministerio de Sanidad. (2001). Proyecto Resistencia Zero. Prevención de la emergencia y/o diseminación de bacterias multirresistentes en pacientes críticos mediante la aplicación de un paquete de medidas de intervención. <https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/practicasSeguras/seguridadPacienteCritico/resistenciaZero.htm>
31. The AMR Accelerator Programme. (s. f.). The AMR Accelerator Programme. Recuperado 13 de noviembre de 2025, de <https://amr-accelerator.eu/>
32. The AMR Accelerator Programme. (s. f.). PrIMAveRa (Predicting the Impact of Monoclonal Antibodies and Vaccines on Antimicrobial Resistance. Recuperado 13 de noviembre de 2025, de <https://www.primavera-amr.eu/post/primavera-results-selected-for-eu-innovation-radar-platform>
33. UEPoSALUD 2021-2027. (s. f.). UEPoSALUD 2021-2027. Recuperado 13 de noviembre de 2025, de UEPoSALUD 2021-2027



34. EU-JAMRAI 2. (s. f.). European Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections. Recuperado 13 de noviembre de 2025, de <https://eu-jamrai.eu/>
35. EU-WISH. (s. f.). EU-Wastewater Integrated Surveillance for Public Health (EU-WISH) Joint Action . Recuperado 13 de noviembre de 2025, de <https://www.eu-wish.eu/>
36. Global Health EDCTP3. (s. f.). Global Health European & Developing Countries Clinical Trials Partnership 3 (Global Health EDCTP3). Recuperado 13 de noviembre de 2025, de https://www.global-health-edctp3.europa.eu/index_en
37. CIBER ISCIII. (2023). La Medicina de Precisión contra la Resistencia a Antimicrobianos. (MePRAM). IMPACT. <https://impact.isciii.es/la-medicina-de-precision-contra-la-resistencia-a-antimicrobianos-mepram/>
38. Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance. (2025, abril 1). Phage Therapy Antiper-sister strategy (PHAGES-AntiPERS). Swedish Research Council. <https://www.jpiamr.eu/projects/phages-antipers/>
39. Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance. (2025, abril). PHASEK: Phage-Antimicrobial Synergy targeting Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Swedish Research Council. <https://www.jpiamr.eu/projects/phasek/>
40. European Partnership on One Health Antimicrobial Resistance - EUP OHAMR. (s. f.). Recuperado 12 de noviembre de 2025, de <https://ohamr.eu/about/about-eup-ohamr/>
41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s. f.). Plan Nacional frente a la resistencia a los antibióticos 2025-2027 (PRAN). Recuperado 13 de noviembre de 2025, de <https://resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos-pran-2025-2027>
42. Organización Mundial de la Salud. (s. f.). One health. Recuperado 12 de noviembre de 2025, de https://www.who.int/health-topics/one-health#tab=tab_1
43. de la Lastra, J. M. P., Wardell, S. J. T., Pal, T., de la Fuente-Núñez, C., & Pletzer, D. (2024). From Data to Decisions: Leveraging Artificial Intelligence and Machine Learning in Combating Antimicrobial Resistance – a Comprehensive Review. *Journal of Medical Systems*, 48(1). <https://doi.org/10.1007/s10916-024-02089-5>
44. Jarallah, S. J., Almughem, F. A., Alhumaid, N. K., Fayed, N. AL, Alradwan, I., Alsulami, K. A., Tawfik, E. A., & Alshehri, A. A. (2025). Artificial intelligence revolution in drug discovery: A paradigm shift in pharmaceutical innovation. *International Journal of Pharmaceutics*, 680, 125789. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125789>
45. Shankarnarayan, S. A., Guthrie, J. D., & Charlebois, D. A. (2022). Machine Learning for Antimicrobial Resistance Research and Drug Development. En The Global Antimicrobial Resistance Epidemic - Innovative Approaches and Cutting-Edge Solutions. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.104841>
46. Kwok, A. J., Mentzer, A., & Knight, J. C. (2021). Host genetics and infectious disease: new tools, insights and translational opportunities. *Nature Reviews Genetics*, 22(3), 137-153. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00297-6>
47. Pasupneti, S., Manouvakhova, O., Nicolls, M., & Hsu, J. (2017). Aspergillus-related pulmonary diseases in lung transplantation. *Medical Mycology*, 55(1), 96-102. <https://doi.org/10.1093/mmy/mwy121>
48. Schlechte, J., Zucoloto, A. Z., Yu, I., Doig, C. J., Dunbar, M. J., McCoy, K. D., & McDonald, B. (2023). Dysbiosis of a microbiota-immune metasystem in critical illness is associated with nosocomial infections. *Nature Medicine*, 29(4), 1017-1027. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02243-5>
49. López-Martínez, C., Martín-Vicente, P., Gómez de Oña, J., López-Alonso, I., Gil-Peña, H., Cuesta-Llavona, E., Fernández-Rodríguez, M., Crespo, I., Salgado del Riego, E., Rodríguez-García, R., Parra, D., Fernández, J., Rodríguez-Carrio, J., Jimeno-Demuth, F. J., Dávalos, A., Chapado, L. A., Coto, E., Albaiceta, G. M., & Amado-Rodríguez, L. (2023). Transcriptomic clustering of critically ill COVID-19 patients. *European Respiratory Journal*, 61(1), 2200592. <https://doi.org/10.1183/13993003.00592-2022>
50. Weeramanthri, T. S., Dawkins, H. J. S., Baynam, G., Bellgard, M., Gudes, O., & Semmens, J. B. (2018).

- Editorial: Precision Public Health. *Frontiers in Public Health*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00121>
51. Khoury, M. J., Armstrong, G. L., Bunnell, R. E., Cyril, J., & Iademarco, M. F. (2020). The intersection of genomics and big data with public health: Opportunities for precision public health. *PLOS Medicine*, 17(10), e1003373. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003373>
 52. Freifeld, C. C., Mandl, K. D., Reis, B. Y., & Brownstein, J. S. (2008). HealthMap: Global Infectious Disease Monitoring through Automated Classification and Visualization of Internet Media Reports. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 15(2), 150-157. <https://doi.org/10.1197/jamia.M2544>
 53. Lim, S., Tucker, C. S., & Kumara, S. (2017). An unsupervised machine learning model for discovering latent infectious diseases using social media data. *Journal of Biomedical Informatics*, 66, 82-94. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2016.12.007>
 54. Serban, O., Thapen, N., Maginnis, B., Hankin, C., & Foot, V. (2019). Real-time processing of social media with SENTINEL: A syndromic surveillance system incorporating deep learning for health classification. *Information Processing & Management*, 56(3), 1166-1184. <https://doi.org/10.1016/j.ipm.2018.04.011>
 55. Ksiazek, T. G., Erdman, D., Goldsmith, C. S., Zaki, S. R., Peret, T., & Emery, S. (2003). A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 348(20), 1953-1966. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030781>
 56. Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D. M. E., & Fouchier, R. A. M. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *The New England Journal of Medicine*, 367(19), 1814-1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
 57. Jain, S., Finelli, L., Shaw, M. W., Lindstrom, S., Garten, R. J., Gubareva, L. V., Xu, X., Bridges, C. B., & Uyeki, T. M. (2009). Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *The New England Journal of Medicine*, 360(25), 2605-2615. <https://doi.org/https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903810>
 58. Holmes, E. C., Dudas, G., Rambaut, A., & Andersen, K. G. (2016). The evolution of Ebola virus: Insights from the 2013-2016 epidemic. *Nature*, 538(7624), 193-200. <https://doi.org/10.1038/nature19790>
 59. Grubaugh, N. D., Faria, N. R., Andersen, K. G., & Pybus, O. G. (2018). Genomic Insights into Zika Virus Emergence and Spread. *Cell*, 172(6), 1160-1162. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.027>
 60. Senghore, M., Read, H., Oza, P., Johnson, S., Passarelli-Araujo, H., Taylor, B. P., Ashley, S., Grey, A., Callendrello, A., Lee, R., Goddard, M. R., Lumley, T., Hanage, W. P., & Wiles, S. (2023). Inferring bacterial transmission dynamics using deep sequencing genomic surveillance data. *Nature Communications*, 14(1), 6397. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42211-8>
 61. Ladner, J. T., Grubaugh, N. D., Pybus, O. G., & Andersen, K. G. (2019). Precision epidemiology for infectious disease control. *Nature Medicine*, 25(2), 206-211. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0345-2>
 62. Biek, R., Pybus, O. G., Lloyd-Smith, J. O., & Didelot, X. (2015). Measurably evolving pathogens in the genomic era. *Trends in ecology & evolution*, 30(6), 306-313. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2015.03.009>
 63. Iglesias, M. (2025, septiembre 26). Diagnóstico sindrómico por PCR multiplex en infecciones respiratorias: tiempos de respuesta, impacto en urgencias y papel del TSLC. *Revista Sanitaria de Investigación*. <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/diagnostico-sindromico-por-pcr-multiplex-en-infecciones-respiratorias-tiempos-de-respuesta-impacto-en-urgencias-y-papel-del-tslc/>
 64. Wilson, M. R., Sample, H. A., Zorn, K. C., Arevalo, S., Yu, G., Neuhaus, J., Federman, S., Stryke, D., Briggs, B., Langelier, C., Berger, A., Douglas, V., Josephson, S. A., Chow, F. C., Fulton, B. D., DeRisi, J. L., Gelfand, J. M., Naccache, S. N., Bender, J., ... Chiu, C. Y. (2019). Clinical Metagenomic Sequencing for Diagnosis of Meningitis and Encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2327-2340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803396>
 65. Rader, T. S., Stevens, M. P., & Bearman, G. (2021). Syndromic Multiplex Polymerase Chain Reaction (mPCR) Testing and Antimicrobial Stewardship: Current Practice and Future Directions. *Current*



- Infectious Disease Reports, 23(4), 5. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11908-021-00748-z>
66. Markussen, D. L., Serigstad, S., Ritz, C., Knoop, S. T., Ebbesen, M. H., Faurholt-Jepsen, D., Heggelund, L., Van Werkhoven, C. H., Clark, T. W., Bjørneklett, R. O., Kommedal, Ø., Ulvestad, E., & Grewal, H. M. S. (2024). Diagnostic Stewardship in Community-Acquired Pneumonia With Syndromic Molecular Testing: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 7(3), e240830. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.0830>
67. Shi, T., Lin, Y., Zheng, X., Ruan, H., Zhang, R., Liu, Y., Xu, S., & Wang, H. (2024). Metagenomic next-generation sequencing for the clinical identification of spinal infection-associated pathogens. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1437665. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2024.1437665> BIBTEX
68. Diao, Z., Lai, H., Han, D., Yang, B., Zhang, R., & Li, J. (2023). Validation of a Metagenomic Next-Generation Sequencing Assay for Lower Respiratory Pathogen Detection. *Microbiology spectrum*, 11(1). <https://doi.org/10.1128/SPECTRUM.03812-22>
69. Tan, J. K., Servellita, V., Stryke, D., Kelly, E., Streithorst, J., Sumimoto, N., Foresythe, A., Huh, H. J., Nguyen, J., Oseguera, M., Brazer, N., Tang, J., Ingebrigtsen, D., Fung, B., Reyes, H., Hillberg, M., Chen, A., Guevara, H., Yagi, S., ... Chiu, C. Y. (2024). Laboratory validation of a clinical metagenomic next-generation sequencing assay for respiratory virus detection and discovery. *Nature communications*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/S41467-024-51470-Y>
70. Quick, J., Grubaugh, N. D., Pullan, S. T., Claro, I. M., Smith, A. D., Gangavarapu, K., Oliveira, G., Robles-Sikisaka, R., Rogers, T. F., Beutler, N. A., Burton, D. R., Lewis-Ximenez, L. L., De Jesus, J. G., Giovanetti, M., Hill, S. C., Black, A., Bedford, T., Carroll, M. W., Nunes, M., ... Loman, N. J. (2017). Multiplex PCR method for MinION and Illumina sequencing of Zika and other virus genomes directly from clinical samples. *Nature protocols*, 12(6), 1261-1266. <https://doi.org/10.1038/NPROT.2017.066>
71. Lim, J., Van, A. B., Koprowski, K., Wester, M., Valera, E., & Bashir, R. (2025). Amplification-free, OR-gated CRISPR-Cascade reaction for pathogen detection in blood samples. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 122(11), e2420166122. <https://doi.org/10.1073/PNAS.2420166122>
72. Rahman, M., & Schellhorn, H. E. (2023). Metabolomics of infectious diseases in the era of personalized medicine. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1120376>
73. Bourika, V., Rekoumi, E.-A., & Giannarellou-Bourboulis, E. J. (2025). Biomarkers to guide sepsis management. *Annals of Intensive Care*, 15. <https://doi.org/10.1186/s13613-025-01524-1>
74. Beloso, W. H., Pasterán, F., Burgos, V. L., Díaz, S. A., Ciabis, V., & Risk, M. R. (2023). Inteligencia artificial en enfermedades infecciosas. *Actualizaciones en Sida e Infectología*, 31(112), 77-90. <https://doi.org/10.52226/revista.v31i112.209>
75. Zaslavsky, M. E., Craig, E., Michuda, J. K., Sehgal, N., Ram-Mohan, N., Lee, J.-Y., Nguyen, K. D., Hoh, R. A., Pham, T. D., Röltgen, K., Lam, B., Parsons, E. S., Macwana, S. R., DeJager, W., Drapeau, E. M., Roskin, K. M., Cunningham-Rundles, C., Moody, M. A., Haynes, B. F., ... Boyd, S. D. (2025). Disease diagnostics using machine learning of B cell and T cell receptor sequences. *Science*, 387(6736). <https://doi.org/10.1126/science.adp2407>
76. Blaskovich, M. A. T., & Cooper, M. A. (2025). Antibiotics re-booted—time to kick back against drug resistance. *npj Antimicrobials and Resistance*, 3(1), 47. <https://doi.org/10.1038/s44259-025-00096-1>
77. Watkins, R. R. (2022). Antibiotic stewardship in the era of precision medicine. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 4(3). <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac066>
78. Álvarez Lerma, F., & Egües Lugea, A. (2018). Tratamiento dirigido. Pruebas rápidas para indicar tratamiento dirigido. Bases para la elección de los antibióticos dirigidos. Interpretación clínica de los antibiogramas. Criterios para tratamiento combinado en el tratamiento dirigido. En Sefh & Semicyuc (Eds.), *Curso: "PROA PARA MÉDICOS INTENSIVISTAS"*: Vol. II (Número 5, pp. 1-23). SEFH. <https://formacion.sefh.es/dpc/sefh-curso-proa/modulo2/modulo02-tema05.pdf>
79. Yow, H. Y., Govindaraju, K., Lim, A. H., & Abdul Rahim, N. (2022). Optimizing Antimicrobial Therapy by Integrating Multi-Omics With Pharmacokinetic/

- Pharmacodynamic Models and Precision Dosing. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.915355>
80. Pea, F. (2022). Grand challenge in antibiotic pharmacology: A major step toward tailored antimicrobial treatment in very complex clinical scenarios of infectious risk management. *Frontiers in Antibiotics*, 1. <https://doi.org/10.3389/frabi.2022.1016760>
81. Woodworth, M. H., Hayden, M. K., Young, V. B., & Kwon, J. H. (2019). The Role of Fecal Microbiota Transplantation in Reducing Intestinal Colonization With Antibiotic-Resistant Organisms: The Current Landscape and Future Directions. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(7). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz288>
82. Nwankwo, C. I., Yousaf, S., Oboli, V. N., Sharaf, F., Khalid, K. N., Erhiawarie, F., Tejere, E., Latif, A., Chioma, O. E., Ikekpeazu, C. V., Balogun, T., Chukwuneta, C. P., & Ndubuisi, C. (2023). Fecal Microbiota Transplantation for the Management of Recurrent Clostridium difficile Infections: A Systematic Review. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 35(11), 22-30. <https://doi.org/10.9734/jammr/2023/v35i115024>
83. Seymour, C. W., Kennedy, J. N., Wang, S., Chang, C. C. H., Elliott, C. F., Xu, Z., Berry, S., Clermont, G., Cooper, G., Gomez, H., Huang, D. T., Kellum, J. A., Mi, Q., Opal, S. M., Talisa, V., Van Der Poll, T., Visweswaran, S., Vodovotz, Y., Weiss, J. C., ... Angus, D. C. (2019). Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*, 321(20), 2003-2017. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5791>
84. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering. (s. f.). Modelado Computacional. National Institutes of Health and the Department of Health and Human Services Official Website. Recuperado 16 de octubre de 2025, de <https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/modelado-computacional>
85. Garzón, V., Bustos, R. H., & Pinacho, D. G. (2020). Personalized medicine for antibiotics: The role of nanobiosensors in therapeutic drug monitoring. *Journal of Personalized Medicine*, 10(4), 1-34. <https://doi.org/10.3390/jpm10040147>
86. Preijers, T., Muller, A. E., Abdulla, A., de Winter, B. C. M., Koch, B. C. P., & Sassen, S. D. T. (2024). Dose Individualisation of Antimicrobials from a Pharmacometric Standpoint: The Current Landscape. *Drugs*, 84(10), 1167-1178. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02084-7>
87. Garzón, V., Pinacho, D. G., Bustos, R. H., Garzón, G., & Bustamante, S. (2019). Optical biosensors for therapeutic drug monitoring. *Biosensors*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/bios9040132>
88. Azeredo, F. J., Dalla Costa, T., & Derendorf, H. (2014). Role of microdialysis in pharmacokinetics and pharmacodynamics: current status and future directions. *Clinical pharmacokinetics*, 53(3), 205-212. <https://doi.org/10.1007/S40262-014-0131-8>
89. Velarde-Salcedo, R., Pérez-González, L. F., Rodríguez-Báez, A. S., Ariaga-García, F. J., Milán-Segovia, R. del C., Romano-Moreno, S., & Medellín-Garibay, S. E. (2023). Model-informed precision dosing of antimicrobial drugs in pediatrics: experiences from a pilot scale program. *European Journal of Pediatrics*, 182(9), 4143-4152. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05103-z>
90. Saleh, M. A. A., Van De Garde, E. M. W., & Van Hasselt, J. G. C. (2019). Host-response biomarkers for the diagnosis of bacterial respiratory tract infections. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 57(4), 442-451. <https://doi.org/10.1515/CCLM-2018-0682>
91. Theuretzbacher, U., & Piddock, L. J. V. (2019). Non-traditional Antibacterial Therapeutic Options and Challenges. *Cell Host & Microbe*, 26(1), 61-72. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.06.004>
92. Anastassopoulou, C., Ferous, S., Petsimeri, A., Gioula, G., & Tsakris, A. (2024). Phage-Based Therapy in Combination with Antibiotics: A Promising Alternative against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 13(10). <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS13100896>
93. Tomás M., Blasco L., De Jesús M., Esteban J., Paño J.R., & Oteo-Iglesias J. (2023). FAGOTERAPIA, manejo en el laboratorio. En Álvarez Martínez M.J & Ruiz Carabajosa P. (Eds.), *Procedimiento de Microbiología Clínica* (pp. 1-37). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y



- Microbiología Clínica (SEIMC). <https://seimc.org/wp-content/uploads/2025/01/seimc-procedimiento-microbiologia79.pdf>
94. Ibarguren, C., Bleriot, I., Blasco, L., Fernández-García, L., Ortiz-Cartagena, C., Arman, L., Barrio-Pujante, A., Rodríguez, O. M., García-Contreras, R., Wood, T. K., & Tomás, M. (2025). The world of phage tail-like bacteriocins: State of the art and biotechnological perspectives. *Microbiological Research*, 295. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2025.128121>
95. Benz, F., Beamud, B., Laurenceau, R., Maire, A., Duportet, X., Decrulle, A., & Bikard, D. (2025). CRISPR-Cas therapies targeting bacteria. *Nature Reviews Bioengineering*. <https://doi.org/10.1038/s44222-025-00311-8>
96. Duan, C., Cao, H., Zhang, L. H., & Xu, Z. (2021). Harnessing the CRISPR-Cas Systems to Combat Antimicrobial Resistance. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.716064>
97. Liu, C., Hong, Q., Chang, R. Y. K., Kwok, P. C. L., & Chan, H.-K. (2022). Phage-Antibiotic Therapy as a Promising Strategy to Combat Multidrug-Resistant Infections and to Enhance Antimicrobial Efficiency. *Antibiotics*, 11(5), 570. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050570>
98. Gu Liu, C., Green, S. I., Min, L., Clark, J. R., Salazar, K. C., Terwilliger, A. L., Kaplan, H. B., Trautner, B. W., Ramig, R. F., & Maresco, A. W. (2020). Phage-Antibiotic Synergy Is Driven by a Unique Combination of Antibacterial Mechanism of Action and Stoichiometry. *mBio*, 11(4). <https://doi.org/10.1128/mBio.01462-20>
99. Selle, K., Fletcher, J. R., Tuson, H., Schmitt, D. S., McMillan, L., Vridhambal, G. S., Rivera, A. J., Montgomery, S. A., Fortier, L.-C., Barrangou, R., Theriot, C. M., & Ousterout, D. G. (2020). In Vivo Targeting of *Clostridioides difficile* Using Phage-Delivered CRISPR-Cas3 Antimicrobials. *mBio*, 11(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.00019-20>
100. Khambhati, K., Bhattacharjee, G., Gohil, N., Dhanoa, G. K., Sagona, A. P., Mani, I., Bui, N. Le, Chu, D., Karapurkar, J. K., Jang, S. H., Chung, H. Y., Maurya, R., Alzahrani, K. J., Ramakrishna, S., & Singh, V. (2023). Phage engineering and phage-assisted CRISPR-Cas delivery to combat multidrug-resistant pathogens. *Bioengineering & Translational Medicine*, 8(2). <https://doi.org/10.1002/btm2.10381>
101. McCulloch, T. R., Wells, T. J., & Souza-Fonseca-Guimaraes, F. (2022). Towards efficient immunotherapy for bacterial infection. *Trends in Microbiology*, 30(2), 158-169. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.05.005>
102. Roscioli, E., Galli Fonseca, V. Z., Bosch, S. S., Paciello, I., Maccari, G., Batani, G., Stazzoni, S., Cardinali, G., Tiseo, G., Giordano, C., Shen, Y., Capoccia, L., Ridelfi, M., Troisi, M., Manganaro, N., Mugnaini, C., Cardamone, D., De Santi, C., Ciabattini, A., ... Rappuoli, R. (2024). Anti-capsule human monoclonal antibodies protect against hypervirulent and pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.02.14.580141>
103. Yang, X., Wei, R., Liu, H., Wei, T., Zeng, P., Cheung, Y. C., Heng, H., Chan, E. W., Li, X., & Chen, S. (2024). Discovery of a Monoclonal Antibody That Targets Cell-Surface Pseudaminic Acid of *Acinetobacter baumannii* with Direct Bactericidal Effect. *ACS Central Science*, 10(2), 439-446. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.3c01507>
104. Johnson, K., Delaney, J. C., Guillard, T., Reffuveille, F., Varin-Simon, J., Li, K., Wollacott, A., Frapy, E., Mong, S., Tissire, H., Viswanathan, K., Touti, F., Babcock, G. J., Shriver, Z., Pentelute, B. L., Plante, O., & Skurnik, D. (2022). Development of an antibody fused with an antimicrobial peptide targeting *Pseudomonas aeruginosa*: a new approach to prevent and treat bacterial infections. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.12.28.522163>
105. Morte-Romea, E., Pesini, C., Pellejero-Sagastizábal, G., Letona-Giménez, S., Martínez-Lostao, L., Aranda, S. L., Toyas, C., Redrado, S., Dolader-Ballessteros, E., Arias, M., Galvez, E. M., Sanz-Pamplona, R., Pardo, J., Paño-Pardo, J. R., & Ramírez-Laborda, A. (2024). CAR Immunotherapy for the treatment of infectious diseases: a systematic review. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1289303>

Informes Anticipando

ESTRATEGIAS ANTIMICROBIANAS EN LA MEDICINA DEL FUTURO







Informe Anticipando
**Aplicaciones de la Inteligencia
Artificial en Medicina
Personalizada de Precisión**



Informe Anticipando
Vacunas de Precisión



Informe Anticipando
**Investigación Farmacológica
en la era de la Medicina
Personalizada de Precisión**

2023



Informe Anticipando
Fenotipado de Precisión



Informe Anticipando
**Tecnologías cuánticas
en la medicina del futuro**



Informe Anticipando
Nutrición de Precisión

2024



Informe Anticipando
**Actividad Física
en la medicina del futuro**



Informe Anticipando
**Salud Mental y Medicina
Personalizada de Precisión**

2025





www.institutoroche.es