

La resistencia a los antibióticos: Un grave problema global

Samuel Ponce de León-Rosales*, René Arredondo-Hernández y Yolanda López-Vidal

División de Investigación, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., México

Resumen

Un factor importante en la mejora de los estándares de salud pública, de los logros en medicina y del desarrollo se cimienta en el impresionante efecto de vacunas y antibióticos sobre la enfermedad infecciosa. Sin embargo, las últimas tres o más décadas han sido testigo de cómo el uso indiscriminado de antibióticos resulta en la aparición de clones multirresistentes en ambientes hospitalario y en la comunidad. También se ha dicho que la vía de investigación y desarrollo de nuevos antibióticos se ha cortado sin desarrollar nuevas moléculas antibióticas que probar, en un momento en el cual la falla a tratamiento se manifiesta con inaceptable frecuencia en la forma de un mayor costo económico y en vidas humanas.

Como el nombre de la serie destaca, la resistencia a antibióticos es un problema global con claras raíces evolutivas y un amplio impacto local. En este sentido la revisión explora la interrelación entre los mecanismos de resistencia, los motivos detrás de su expansión, y las tendencias actuales del incremento en la resistencia contra antibióticos para delimitar el rostro del problema. Únicamente con la participación de actores en todos los niveles y acciones coordinadas correspondientes se podrán encontrar los elementos necesarios para una intervención efectiva.

PALABRAS CLAVE: Salud pública. Resistencia. Antibióticos. Enfermedades.

Abstract

An important piece of improvement in public health standards, medicine achievements, and development is based on the impressive effect of vaccines and antibiotics on infectious diseases. However, the last three or so decades have witnessed how an unsound use of antibiotics has resulted in antibiotic multi-resistant clones in hospitals and community environments. It also has been said that antibiotic research and the development pipeline has crashed, leading to no new antibiotic molecules to be tested at a time of treatment failure, manifest with unacceptable frequency as an increased economic and human cost in lives.

Like the name of the series, antibiotic resistance is a global problem with clear evolutionary roots and a broad local impact. In that sense, this review explores the interaction among resistant mechanisms, underlying motives of expansion and actual trends in antibiotic resistance upgrade to limit the problem. Conceivably, only the involvement of players at every level, and coordinated actions accordingly constitute the necessary elements for effectively intervention. (Gac Med Mex. 2015;151:681-9)

Corresponding author: Samuel Ponce de León Rosales, sponce@unam.mx

KEY WORDS: Public health. Resistance. Antibiotic. Disease.

Correspondencia:

*Samuel Ponce de León-Rosales
Jefe de la División de Investigación
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Avenida Universidad, 3000, Circuito interior s/n
Col. Ciudad Universidad, Del. Coyoacán
C.P. 04510, México, D.F., México
E-mail: sponce@unam.mx

Fecha de recepción: 02-09-2015
Fecha de aceptación: 17-09-2015

Introducción

El desarrollo de resistencia a los antibióticos es un proceso natural e inevitable. Es así porque los microorganismos son seres vivos que a lo largo de su evolución han desarrollado estrategias que les permitan explorar nuevos nichos y sobrevivir. Los antibióticos no son invención de los humanos, están presentes desde cientos de millones de años antes de que los humanos empezaran a poblar el planeta¹. Los microorganismos durante siglos se han enfrentado con compuestos diversos, de los que hoy derivamos nuestros actuales antibióticos, y por consecuencia pueden actualmente tener resistencia de entrada². El descubrimiento de los antibióticos es uno de los maravillosos resultados del desarrollo científico concretado en los trabajos de Luis Pasteur y Robert Koch al establecer la teoría microbiana de la enfermedad, el primero, y los postulados sobre causalidad, el segundo.

En un contexto histórico, el conocimiento de la asociación entre enfermedad e infecciones llevó inicialmente al descubrimiento y producción de vacunas, hoy por hoy, el más extraordinario desarrollo de la ciencia considerando su utilidad directa en la humanidad. Eventualmente, Ehrlich sentó las bases de la quimioterapia y permitió el reconocimiento del potencial de los antibióticos en la cura y prevención de secuelas debidas a enfermedades transmisibles³. Sin embargo, desde sus más tempranos momentos fue claro que el desarrollo de resistencia representaría el término de su utilidad. Alexander Fleming adelantándose a su época enfatizó que el uso indiscriminado de la penicilina llevaría a un rápido desarrollo de resistencia. Pronto se reconoció la producción de penicilinas, enzima de la que se han descrito más de 100 tipos y que inactiva a la penicilina, por los antes universalmente sensibles estafilococos^{4,5}. Empezaba así una carrera perdida desde el inicio donde el volumen de la producción industrial de moléculas con efecto antibiótico no tiene paralelo, lo mismo que la diseminación de los determinantes de la resistencia entre bacterias, superando estas determinantes, antes o después, la producción de los nuevos productos antibióticos.

Durante casi siete décadas la humanidad ha participado del beneficio de los antibióticos. Hoy la gran mayoría de los procesos infecciosos se resuelven con cursos cortos de tratamiento, pero es cada vez más frecuente encontrar en nuestra práctica y en los reportes científicos ejemplos de una amplia resistencia a los antibióticos. En el mundo son múltiples los

reportes del aumento en la resistencia hasta alcanzar niveles alarmantes⁶⁻⁹. A pesar de existir variaciones regionales, la tendencia es clara para cualquier país con la capacidad para analizar la sensibilidad antimicrobiana en aislamientos bacterianos. La situación tiene tal gravedad que la OMS la ha calificado como «emergencia mundial» y ha llamado a sus estados miembros a tomar medidas para mitigar su explosivo desarrollo y a estimular la búsqueda y diseño de nuevas moléculas antimicrobianas. En diferentes foros de análisis económico y de política global se describe la situación como potencialmente catastrófica.

En su plan de acción contra el crecimiento de la resistencia la OMS esboza las actividades a diferentes niveles, que incluyen: generar y compartir información epidemiológica; aplicación de medidas de prevención de infecciones; Optimizar el uso de antibióticos a través del desarrollo de políticas nacionales y globales sobre el consumo y producción de antibióticos; restricciones sobre el consumo de antibióticos como promotores del crecimiento en ganado, y un uso razonado para el consumo humano. Además de estímulos para el estudio y desarrollo en el área¹⁰. Es evidente que se tienen que implementar acciones drásticas, porque de no hacerlo pronto viviremos en la «época postantibióticos».

Tendencias actuales

En 1945 Alexander Fleming advirtió en una entrevista para el New York Times que el uso excesivo de la penicilina ocasionaría la selección de bacterias resistentes. Para 1946, muy pocos años después de iniciada la disponibilidad de la penicilina para uso médico abierto, el 14% de las cepas de *S. aureus* fueron resistentes, en 1950 la resistencia creció al 59%, y ahora en 2014 es del 99%^{11,12}.

A partir del desarrollo industrial de la penicilina la industria farmacéutica creció paralelamente a la producción de esta y de otros antibióticos. Se desarrollaron antibióticos resistentes a la penicilinas, otros útiles para las micobacterias (*M. tuberculosis*), para Gram negativos (G-), para hongos, y así hasta los novedosos antiretrovirales.

En la tabla 1 se muestran los diferentes grupos de antibióticos de acuerdo a su estructura y un resumen de la situación global de la resistencia. La mayoría son compuestos derivados de la investigación de moléculas obtenidas naturalmente. Las penicilinas provienen de hongos, los aminoglucósidos de actinomicetos y los polipeptídicos de bacterias, y los menos son biosintéticos (fenoximetilpenicilina), semisintéticos (ampicilinas)

Tabla 1. Principales clases, blancos y tiempo al reporte de resistencia

Blanco/Clase estructural	Antibiótico	Resistencia	Años hasta la identificación de resistencia
Pared celular			
β-lactámicos	Penicilina	β-lactamasas, mutantes de PBP	3
	Cefalosporina		
	Carbapemenes		
	Monobactámico		
Desorganizadores de membrana/			
Polipéptidos	Polimixina	Sustitución por D-Ala-D-Lac o D-Ala-D-Ser	36
	Vancomicina		
Síntesis de proteínas			
Aminoglucósido	Estreptomina	Modificación del antibiótico	16
	Kanamicina		12
Rifamicina	Rifampicina		
Nitroimidazol	Metronidazol		
Oxazolidinona	Linezolid	Desconocido	2
Tetraciclina	Tetraciclina	Eflujo	5
Cloranfenicol	Cloranfenicol		16
Macrólidos	Eritromicina	Metilación RNAr/bombas de eflujo	36
Inhibidores competitivos de la síntesis de ácido fólico			
Sulfonamidas	Cotrimoxazol	Otros	
Síntesis de ADN			
Floroquinolonas		Mutaciones en la DNA girasa	

o sintéticos (cloranfenicol). De acuerdo a su estructura y modo de acción los antibióticos pueden tener actividad contra diversas especies bacterianas (amplio espectro) o limitada a una o pocas especies (espectro reducido). Igualmente, de acuerdo a su estructura su acción puede ser bactericida, ocasionando lisis celular como resultado de su acción directa, o puede ser bacteriostática, impidiendo la multiplicación bacteriana y así facilitando que los mecanismos de defensa del cuerpo humano erradiquen la infección¹³.

De 1945 hasta nuestros días han transcurrido apenas 7 décadas y en este periodo se han desarrollado múltiples moléculas con actividad antibiótica. En cada nuevo desarrollo, hoy sabemos que viene implícita, más temprano o más tarde, la aparición de resistencia, y el desarrollo de clonas, unas más exitosas que otras, que cuando se dispersan evolucionan localmente, como lo demuestra la adquisición de factores de virulencia en clonas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

(MRSA) asociadas a infección en la comunidad¹⁴, o la dispersión de las enzimas CTX-M a través de América Latina¹⁵.

Los mecanismos de resistencia

De la historia del descubrimiento de la penicilina que relata Fleming podemos derivar que cuando regresó de un periodo vacacional y al revisar sus cajas de Petri con cultivos de estafilococos encontró áreas donde habían desaparecido las colonias bacterianas, estas al igual que cultivos anteriores no eran resistentes a lo que Fleming descubrió, que era el producto de un hongo al que llamó penicilina por su origen. La resistencia aparece cuando dosis no letales inducen un alza en las tasas de mutación y/o la transferencia horizontal de material genético¹⁶. Entonces, la selección de la mutante resulta de un mecanismo fisiológico que es empleado en un ambiente o microorganismo diferente otorgándole

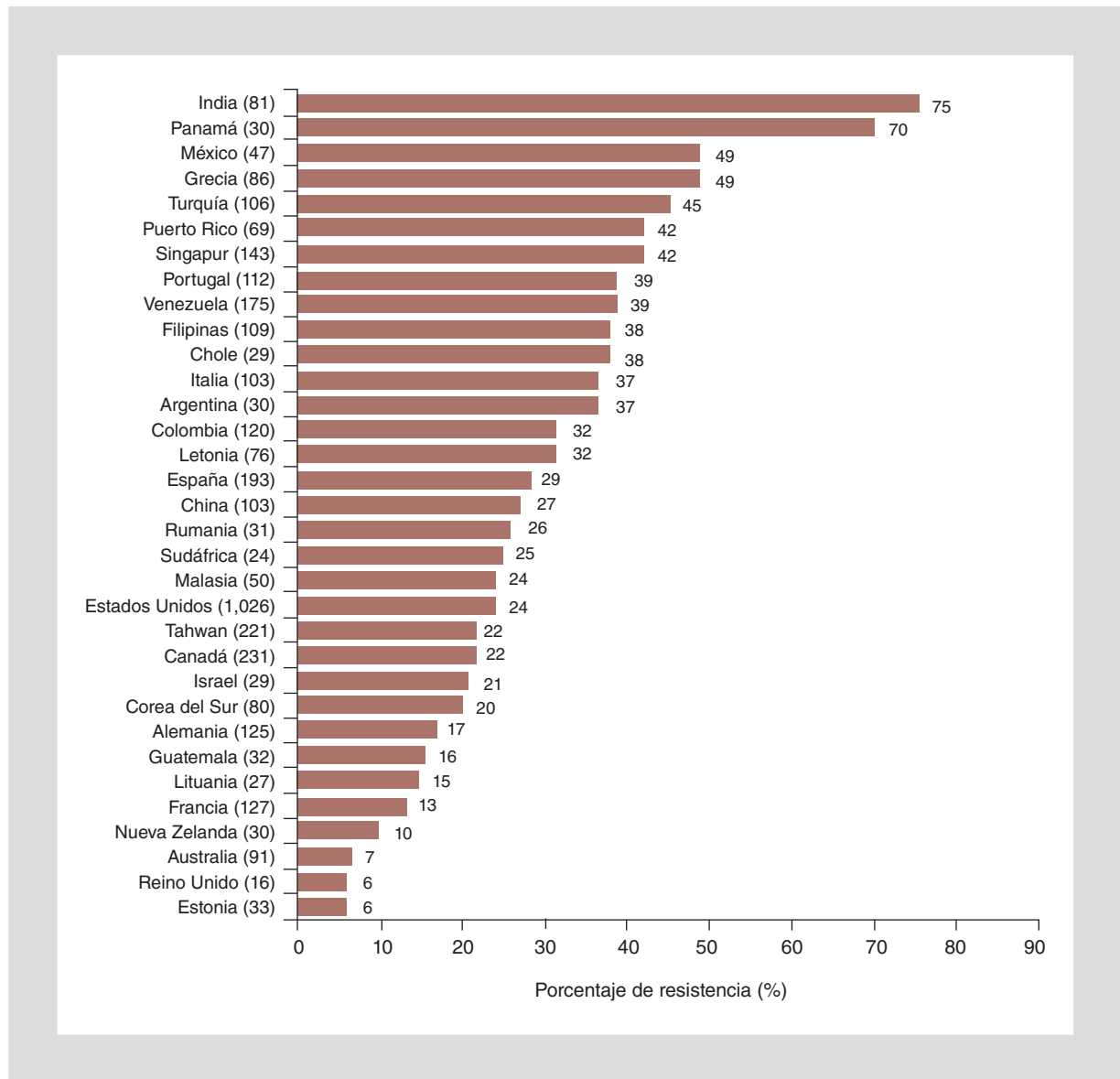


Figura 1. Porcentaje de resistencia por país en infecciones del tracto urinario (tomado de Bouchillon, et al., 2012).

mayores probabilidades de sobrevivir. A propósito del origen y dispersión de los genes determinantes de resistencia, podemos asumir que en base a la diferente exposición a antibióticos existen por lo menos tres ambientes. En un suelo no perturbado o en una cueva no visitada en los últimos 4 millones de años se encuentra la más alta diversidad de genes codificantes que pudieran funcionar como mecanismos de resistencia (resistoma) y el menor número de microorganismos resistentes⁴. En el extremo opuesto, se encuentran ambientes donde convergen una alta densidad de microorganismos, genes de resistencia y la presión selectiva de los antibióticos como en el intestino de animales criados para consumo. Es interesante hacer notar que a pesar de la gran can-

tidad de antibióticos empleados, esta no parece ser proporcional al número de cepas que mayor número de problemas ocasionan, aunque es seguro que la reserva de genes de resistencia es significativa tanto en el agua residual^{17,18}, suelo fertilizado con abono animal¹⁹ e incluso en la microbiota humana²⁰. En la figura 1 se muestran algunos de los resultados con elevadas tasas de resistencia. Es así evidente que la resistencia antecede a nuestros desarrollos farmacológicos.

Las consecuencias

A pesar de que la reducción en la mortalidad debida al uso de antibióticos ocurre simultáneamente con la

mejora de condiciones sanitarias en Occidente, es innegable que el uso de antibióticos impactó en la reducción de la mortalidad debida a enfermedades infecciosas y permitió un sinnúmero de avances médicos y quirúrgicos^{11,21}. No es difícil imaginar lo que podríamos enfrentar si no tuviéramos antibióticos útiles en la actualidad. Las más pequeñas laceraciones resultarían amenazas mortales en caso de infección. Con una población de mayor edad, pacientes críticamente enfermos, pacientes con inmunosupresión, entre otros, serían presa de infecciones. La medicina actual requiere un completo control del riesgo de infección para hacer efectivos sus impresionantes logros; trasplantes, procedimientos invasivos diversos, colocación de implantes, y hasta la más simple cirugía, serán de mucho mayor riesgo e incluso impensables sin antibióticos útiles. Los efectos de la resistencia antimicrobiana son medibles como aumento en costos de tratamiento, mayor tiempo de estancia hospitalaria, aumento de la mortalidad y morbilidad por microorganismos antes no patógenos^{22,23}. En tanto que en el ámbito clínico más próximo, la resistencia antimicrobiana contribuye a la falla en el tratamiento, dificulta la aplicación de guías, limitando el tratamiento empírico, y conduce al uso de antibióticos menos efectivos, o con efectos secundarios poco estudiados^{24,25}. En más de un sentido el problema de la dispersión de genes de resistencia es global, en principio productos y personas portadores de cepas con determinantes de resistencia, incluyendo personal médico, se trasladan de forma habitual entre países. En EUA se calcula que fallecen anualmente hasta 37 mil personas a consecuencia de infecciones por bacterias multirresistentes²⁶. No resulta extraño que en naciones con economías emergentes como los BRIC (Brasil, Rusia, India y China), que son los que más han incrementado el consumo total de antibióticos en la última década²⁷, ya sea debido al pobre control regulatorio en el consumo, o a las condiciones insalubres prevalentes en un gran número de ciudades en la India, se encuentren las tasas más altas de individuos portadores de bacterias resistentes a b-lactámicos²⁸, también en la India es donde se identificaron por primera vez en agua y patógenos determinantes como NMD1 que brinda resistencia a carbapenemes. En países de África y Asia donde se concentra el mayor peso de la enfermedad infecciosa junto con una menor capacidad de respuesta y acceso a nuevos antimicrobianos, existe evidencia que resume Okeke, et al. 2005²⁹ de reportes de diseminación global de *S. typhi* resistente a ampicilina, cloranfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol

que podría estar asociada a una mayor gravedad de la infección. Como también señala el mismo autor, el costo de tratamiento puede incrementarse significativamente. Hoy día el porcentaje de casos debidos a TB multirresistente representa una fracción muy pequeña del total, el costo de un tratamiento puede ser hasta 122 veces mayor que el dirigido a una cepa sensible. Un obstáculo importante en algunas economías medias es la falta de información específica y con la resolución adecuada para dimensionar la magnitud de las infecciones por microorganismos resistentes adquiridos en la comunidad. Dado que la mayor parte de los países de América latina no cuentan con programas de vigilancia eficaz para medir la resistencia antimicrobiana, la información accesible proviene de pocos estudios de cohortes, lo que implica información epidemiológica limitada y una distribución que podría no representar al conjunto de la población. Aun así, los resultados de estudios regionales y otros locales pueden ser orientadoras en cuanto a la prevalencia de genes de resistencia más comunes en infecciones intrahospitalarias y el uso de combinaciones a los que podrían ser sensibles. Así, resulta que la tasa de resistencia de enterococo vancomicina resistente en América latina ha escalado hasta alcanzar el 14%, tasas aún menores a las de EUA³⁰ pero siguiendo la tendencia en Brasil y México podrían aumentar. *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA-AH) asociado a tratamiento hospitalario muestra un porcentaje de resistencia de 48³¹, y 21% en portadores sanos de cepas (MRSA-AC) aislados en la comunidad en México³². Sin embargo, comparativamente, las enterobacterias constituyen un mayor problema que en EUA. Un número significativo de infecciones extraintestinales resistentes se reparte entre *Klebsiella* (KPC) y *Escherichia coli* (fenotipo ESBL). En México, cuando se analizan cepas *Escherichia coli* obtenida de pacientes hospitalizados y de infecciones serias adquiridas en la comunidad parece ser mucho más común la infección por este microorganismo resistente alcanzando una tasa cercana al 50% de los aislamientos³³.

Hace una década realizamos un análisis para conocer el impacto en mortalidad del tratamiento antimicrobiano inadecuado en enfermos graves atendidos en unidades de cuidado intensivo. La resistencia a antibióticos fue el motivo más frecuente de terapia inadecuada asociada a una muy elevada mortalidad³⁴. En la práctica actual es cada vez más frecuente encontrar infecciones multirresistentes. Pregúntese quien lea esto ¿cuándo fue la última vez que diagnosticó una infección sin resistencias significativas?

Los motivos

Si bien la causa original de la resistencia es intrínseca a la evolución bacteriana en el mundo, es un hecho que el uso indiscriminado/inadecuado amplifica y acelera este proceso. El uso de antibióticos en medicina acontece para un significativo continuo incremento, y esto se puede seguir en estudios longitudinales en centros hospitalarios. A la inversa, cuando se controla el uso de los antibióticos se puede modular el crecimiento de la resistencia. En 1986 la resistencia de bacilos G- en el Instituto Nacional de Nutrición a gentamicina era cercana al 18% y a tobramicina de más del 11%, mientras que para amikacina era de tan sólo el 3.2%. Se suspendió entonces por completo el uso de gentamicina y tobramicina, utilizando como aminoglucósido únicamente amikacina. El resultado después de 3 años mostró una reducción a 7.4% de resistencia a G-, y hasta el 0.8% la de tobramicina³⁵⁻³⁷. La intensidad de uso mantiene una presión de selección y es posible modificarla. En la tabla 2 se describen los factores de riesgo para el desarrollo de resistencia.

Es importante destacar que el mayor consumo de antibióticos se da fuera de la medicina, en el sector agroindustrial, como promotores de crecimiento. Este sector, al ser el principal consumidor de antibióticos, es también el principal generador de resistencia³⁸. Cabe destacar que hay una clara relación entre el uso pecuario y la resistencia, es por tanto imperioso desarrollar políticas que limiten la generación de resistencia a antibióticos usados en la clínica³⁹. En la figura 2 se observa la proporción correspondiente al consumo de antibióticos en EUA para uso humano y para uso pecuario. Ante la magnitud del problema es claro que deberá legislarse prohibiendo el uso «industrial» de los antibióticos en la producción de alimentos como se ha hecho en países de Europa⁴⁰. Deberá restringirse el uso de los antibióticos exclusivamente para los humanos, y para veterinaria en forma solamente terapéutica (Cuadro 1).

La producción

Un factor que irrumpe críticamente en este escenario en el que cada vez es mayor la resistencia es la declinante investigación y desarrollo y aprobación subsecuente de nuevos antibióticos (Fig. 3). Tres argumentos delinean la dramática caída en el número de nuevos antibióticos y acompañan la salida de las grandes farmacéuticas en la producción de nuevos antibióticos⁴¹;

- Los mecanismos de acción y moléculas efectivas ya fueron descubiertos.

Tabla 2. Prácticas y condiciones que resultan en aumento de resistencia

- Prácticas asociadas con el desarrollo de resistencia:
- Sobreutilización de antibióticos en la práctica con pacientes ambulatorios y hospitalizados, ya sea terapéutica
 - Uso de antibióticos en la industria agropecuaria, particularmente en la producción de alimentos
 - Mayor supervivencia de pacientes severamente enfermos
 - Incremento en la expectativa de vida con un mayor uso de antibióticos en la vejez
- Avances en la ciencia médica han resultado en la supervivencia de numerosos pacientes con:
- Pacientes críticamente enfermos
 - Inmunosupresión
 - Enfermedades congénitas (p. ej., fibrosis quística)
 - Falta de uso de medidas probadas y efectivas para la prevención y control de infecciones tales como lavado de manos, restricciones en el uso de antibióticos y aislamiento adecuado de pacientes con infecciones resistentes
 - Mayor uso de procedimientos invasivos
 - Mayor uso de dispositivos prostéticos, y cuerpos extraños proclives a s obreinfecciones con bacterias resistentes

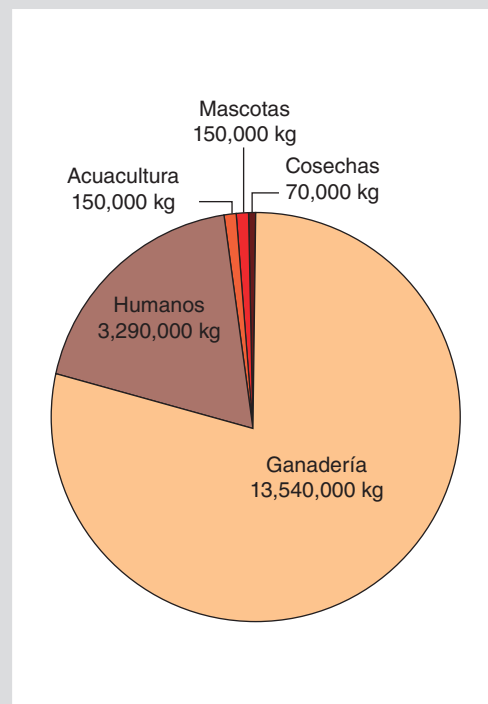


Figura 2. Consumo estimado de antibióticos en EUA. (Tomado de Hollis & Ahmed (2013) con autorización).

Cuadro 1. Perspectivas surgidas de la investigación: ¿Principio de un nuevo paradigma?

De tiempo atrás, se identificaron tres aspectos fundamentales que destacan de entre la vorágine de publicaciones y desarrollos alrededor de la resistencia antimicrobiana.

Primero, la capacidad de los antibióticos de interferir en el metabolismo bacteriano. Desde la perspectiva evolutiva los antibióticos probablemente en su mismo origen actuaron como moléculas mensajeras. Independientemente de los mecanismos de acción conocidos, existen fuertes argumentos a favor de que los antibióticos juegan un papel relevante en la inducción de lisis en las células bacterianas por medio de la producción de radicales libres de oxígeno. De comprobarse, lo que hasta ahora se sugiere, la alteración del metabolismo redox, podría ser un nexo entre el medio ambiente y la eficacia bactericida y/o estados hipermutagénicos⁴⁹.

Segundo. El estudio metagenómico comparativo de la arquitectura genómica, la ecología bacteriana, y la formación de comunidades estables, junto con el conocimiento que se tiene sobre los determinantes de la eficiencia con que se lleva a cabo la transferencia horizontal, son sólo algunos de los factores que hacen posible calcular la probabilidad de ocurrencia de una trayectoria evolutiva en particular. Es decir, cada día se conoce mejor la capacidad de compartir elementos genéticos móviles que confieren multirresistencia entre bacterias. Lo anterior implica predecir la aparición de resistencia contra un antibiótico, aun antes de entrar al mercado, así mismo hace posible el diseño de moléculas con efecto antibiótico, «libres de cepas resistentes»⁵⁰.

El tercer hito que beneficiará directamente a pacientes infectados es la capacidad de conocer el perfil de resistencia de una cepa en el lapso de una hora a partir de monitorear en tiempo real la resistencia con base a una sola célula en microcanales y carga electrocinética⁵¹.

- Factores regulatorios y competencia evitan que los nuevos antibióticos alcancen las últimas fases en ensayos clínicos.
- Motivos esencialmente económicos. La producción de nuevas moléculas terapéuticas implica una grandísima inversión de dinero y de tiempo, y siempre se corre el riesgo de que la molécula no pueda ser comercializada. La industria busca mantener una máxima rentabilidad y la tendencia

es dirigir la investigación a la producción de medicamentos que requieran un uso continuo (antihipertensivos, diuréticos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, antiinflamatorios) en contra de medicamentos que se requieran por pocos días (cursos de pocas semanas)^{22,42,43}. En esta época no es buen negocio invertir en el desarrollo de antibióticos. Es por estos motivos que se debe promover la participación del Estado en busca de una solución. Se han propuesto desde coinversiones, estímulos fiscales, extensiones de patentes y premios. Lo cierto es que deberá buscarse algún tipo de solución para estimular la producción y desarrollo de nuevos antibióticos⁴⁴.

En tanto que los estudios con las nuevas tecnologías ómicas prometen facilitar la localización de nuevos blancos, e influir en el diseño de moléculas con más de un sitio activo, en el corto plazo las mejores oportunidades se encuentran en la identificación y el desarrollo de inhibidores que devuelvan su capacidad a los antibióticos^{45,46}. Cualquiera que sea el caso, más allá de la demostración de no inferioridad, es claro que hay que evaluar en qué casos la resistencia se traduce en falla al tratamiento, y cuál es la probabilidad de posibles desenlaces⁴⁷.

Un estudio retrospectivo en Reino Unido encontró que la resistencia antimicrobiana en la atención primaria se estabilizó en la última década en un promedio relativamente bajo de 12%, y sin embargo, este valor implica, en términos de falla al tratamiento, una carga importante⁴⁸.

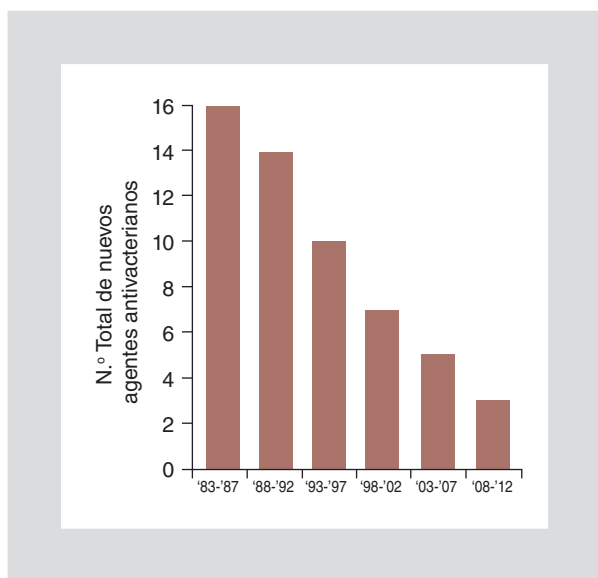


Figura 3. Agentes antibióticos aprobados por la Administración Federal de Medicamentos (FDA). EUA. (Tomado de Shlaes, et al. (2013) con autorización).

La falla terapéutica como un índice incluye tanto factores del patógeno como del hospedero. Una buena noticia es que el riesgo puede mitigarse aplicando medidas relativamente simples, algunas de higiene y vacunación. Queda por aclarar a qué grado es posible preservar la eficacia de antibióticos de primera línea y construir esquemas de tratamiento basados en la distribución de la resistencia, el conocimiento microbiológico y la gravedad de las infecciones.

Las intervenciones necesarias

Existe el reconocimiento del problema de la resistencia como un fenómeno natural que amenaza muchos de los avances en la salud global. Sin embargo, hace falta dimensionarlo localmente, en este sentido se mencionan brevemente algunos puntos clave:

- La vigilancia de los patógenos deberá ser más efectiva. En un país como México es posible llevar a cabo análisis sistemáticos en diferentes escenarios, a través del uso de redes de laboratorios que faciliten la comunicación de datos para la toma de decisiones en el tratamiento.
- El uso de antibióticos para fines industriales (agropecuarios) debe ser prohibido lo antes posible.
- Deberán dirigirse recursos suficientes a la investigación básica para el desarrollo de nuevos antibióticos y otras alternativas para el tratamiento de infecciones.
- Para que nuevos antibióticos puedan estar disponibles es necesario desarrollar vías regulatorias y mejorar la capacidad de evaluarlos en ensayos clínicos.
- Para aumentar la vida útil de los antibióticos se deberá limitar su uso en la agricultura y establecer programas de educación y regulación vigorosa, así como estimular el diagnóstico temprano y el uso racional de antibióticos.
- Ninguno de los anteriores podrán llevarse a cabo sin proveer estímulos a la cadena de desarrollo de antibióticos.

En la tabla 3 se describen las intervenciones propuestas por diversas entidades.

Conclusiones

La resistencia es un fenómeno inevitable, pero no debe constituir una sentencia.

La introducción de antibióticos es la tecnología que mayor reducción de la mortalidad ha logrado. La pérdida de efectividad puede resultar en un incremento

Tabla 3. Recomendaciones internacionales para enfrentar una crisis de antibióticos

PCAST

- Inversión federal (E.U)
- Monitoreo y vigilancia sistemática
- Desarrollo de antibióticos para el cuidado humano
- Búsqueda de alternativas para el uso agrícola
- Establecimiento de redes para pruebas clínicas
- Mejora regulatoria
- Recompensar el desarrollo de antibióticos y promover la asociación gubernamental
- Responsabilidad en el uso de antibióticos y diagnóstico rápido

OMS

- Mejorar el alertamiento y entendimiento de la resistencia antimicrobiana a través de la comunicación, educación y entrenamiento
- Fortalecer el conocimiento basado en evidencia, investigación y vigilancia
- Reducir la incidencia de la infección a través de la higiene y medidas preventivas
- Optimizar el uso de antimicrobianos en la salud humana y animal
- Desarrollar esquemas sostenibles tomando en cuenta las necesidades de países; herramientas diagnósticas, vacunas
- Implementación, monitoreo y evaluación de planes nacionales

de las muertes por infecciones e impactar en diversos campos de la medicina.

Es urgente evitar el uso de antibióticos con fines no médicos.

Es necesario disponer de estudios de resistencia ampliamente distribuidos.

Es necesario mejorar la capacidad técnica y tiempo de diagnóstico.

Se requiere establecer control en todos los niveles y campos de uso de antibióticos.

Estimular investigación y desarrollo en antibióticos.

Facilitar el desarrollo y producción de antibióticos.

De particular importancia es la educación de la población general, incluyendo al personal de salud, sobre el uso apropiado de antibióticos.

Bibliografía

1. Martínez JL. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science*. 2008;321(5887):365-7.
2. Wellington EMH, Boxall AB, Cross P, et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(2):155-65.
3. Schmalstieg F, Goldman A. Birth of the science of immunology. *J Med Biogr*. 2010;18(2):88-98.
4. Galán JC, González-Candelas F, Rolain JM, et al. Antibiotics as selectors and accelerators of diversity in the mechanisms of resistance: from the resistome to genetic plasticity in the β -lactamases world. *Front Microbiol*. 2013;4:9.

5. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The Newb-Lactamases. *N Engl J Med*. 2005;352:380-91.
6. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(11):996-1011.
7. Hidron AI, Low CE, Honig EG, et al. Grand Round Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 as a cause of necrotising community-onset pneumonia. Case presentation. 2009;9(junio).
8. Otter JA, French GL. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains as a cause of healthcare-associated infection. *J Hosp Infect*. 2011;79(3):189-93.
9. Liu Y-M, Chen Y-S, Toh H-S, et al. In vitro susceptibilities of non-Enterobacteriaceae isolates from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region from 2003 to 2010: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40 Suppl:S11-7.
10. WHO MS. Draft Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2014:1-20.
11. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res*. 2005;36(6):697-705.
12. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-Resistant Bugs in the 21st Century — A Clinical Super-Challenge. *N Engl J Med*. 2009;360(5):439-43.
13. Walsh C. *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance*. Washington, D.C: ASM Press; 2003.p. 335.
14. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2008;46 (Suppl 5):S344-9.
15. Guzmán-Blanco M, Labarca JA, Virginia M. Review article. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(4):421-33.
16. Hughes D, Andersson DI. Selection of resistance at lethal and non-lethal antibiotic concentrations. *Curr Opin Microbiol*. 2012;15(5):555-60.
17. Michael I, Rizzo L, McArdell CS, et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: a review. *Water Res*. 2013;47(3):957-95.
18. Rizzo L, Manaia C, Merlin C, et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review. *Sci Total Environ*. 2013;447:345-60.
19. Udikovic-Kolic N, Wichmann F, Broderick NA, et al. Bloom of resident antibiotic-resistant bacteria in soil following manure fertilization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(42):15202-7.
20. Baquero F. Metagenomic epidemiology: a public health need for the control of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 (Suppl 4):67-73.
21. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in Infectious Disease Mortality in the United States During the 20th Century. *JAMA*. 1999;281(1):61-6.
22. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1-12.
23. Nathwani D. Health economic issues in the treatment of drug-resistant serious Gram-positive infections. *J Infect*. 2009;59 (Suppl 1):S40-50.
24. Little P, Merriman R, Turner S, et al. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. *BMJ*. 2010;340:b5633.
25. Zaidi MB, Estrada-García T, Campos FD, et al. Incidence, clinical presentation, and antimicrobial resistance trends in *Salmonella* and *Shigella* infections from children in Yucatan, Mexico. *Front Microbiol*. 2013;4:288.
26. Lander E, Chyba C, Holdren J, et al. REPORT TO THE PRESIDENT ON.; 2014.
27. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):742-50.
28. Reardon S. Antibiotic resistance sweeping developing world. *Nature*. 2014;509(7499):141-2.
29. Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA, et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I : recent trends and current status. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:481-93.
30. Jones RN, Guzman-Blanco M, Gales AC, et al. Original article susceptibility rates in Latin American nations : report from a regional resistance surveillance program (2011). 2013;7(6):672-81.
31. PAHO U. Informe Anual de La Red de Monitoreo / Vigilancia de La Resistencia a Los Antibióticos; 2005.
32. Hamdan-Partida A, Sainz-Espuñes T, Bustos-Martínez J. Isolation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy carriers in a Mexican community. *Int J Infect Dis*. 2014;18: 22-6.
33. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(4):354-60.
34. Zaidi M, Sifuentes-Osornio J, Rolón AL, et al. Inadequate Therapy and Antibiotic Resistance. Risk Factors for Mortality in the Intensive Care Unit. *Arch Med Res*. 2002;33(3):290-4.
35. González A, Ponce de León S, Ruiz G. Cefalosporinas de tercera generación: las dos caras de la moneda. *Salud Publica Mex*.1985;27: 479-84.
36. Ruiz-Palacios G, Ponce de León S, Sifuentes J. Control de la resistencia de bacilos Gram negativos a aminoglucósidos. *Rev Invest Clin*. 1986;38:1-6.
37. García E, Sierra J, Ponce de León S. Uso de antibióticos en la consulta externa del Instituto Nacional de Nutrición. *Rev Invest Clin*. 1991;43: 113-8.
38. Hammerum AM, Larsen J, Andersen VD, et al. Characterization of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* obtained from Danish pigs, pig farmers and their families from farms with high or no consumption of third- or fourth-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(10):2650-7.
39. Mole BYB. Farming up trouble. *Nature*. 2013;499:2007-9.
40. Agerse Y, Aarestrup FM. Voluntary ban on cephalosporin use in Danish pig production has effectively reduced extended-spectrum cephalosporin-producing *Escherichia coli* in slaughter pigs. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(3):569-72.
41. Norrby S, Nord C, Finch R. Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5(2):115-9.
42. Ilsa Public. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(8):1081-3.
43. Spellberg B, Rex JH. The critical impact of time discounting on economic incentives to overcome the antibiotic market failure. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;11(2):1-7.
44. Shlaes DM, Sahn D, Opiela C, et al. The FDA reboot of antibiotic development. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(10):4605-7.
45. Brötz-Oesterhelt H, Sass P. Postgenomic strategies in antibacterial drug discovery. *Future Microbiol*. 2010;5(10):1553-79.
46. Tavares LS, Silva CSF, de Souza VC, et al. Strategies and molecular tools to fight antimicrobial resistance: resistome, transcriptome, and antimicrobial peptides. *Front Microbiol*. 2013;4:412.
47. Tomayko JF, Rex JH, Tenero DM, et al. The challenge of antimicrobial resistance: new regulatory tools to support product development. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(2):166-8.
48. Currie CJ, Berni E, Jenkins-Jones S, et al. Antibiotic treatment failure in four common infections in UK primary care 1991-2012: longitudinal analysis. *BMJ*. 2014;349:g5493..
49. Dwyer DJ, Belenky PA, Yang JH, et al. Antibiotics induce redox-related physiological alterations as part of their lethality. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(20):E2100-9.
50. Martínez JL, Baquero F, Andersson DI. Predicting antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(12):958-65.
51. Yi I. NIH Public Access. *Anal Chem*. 2013;85(8):3971-6.
52. Bouchillon S, Hoban DJ, Badal R, et al. Fluoroquinolone Resistance Among Gram-Negative Urinary Tract Pathogens: Global Smart Program Results, 2009-2010. *Open Microbiol J*. 2012;6:74-8.
53. Hollis A, Ahmed Z. Preserving antibiotics, rationally. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2472-4.