

Prescripción racional de antibióticos: una conducta urgente

Rational prescription of antibiotics: an urgent conduct.

Jorge O Isaías-Camacho,¹ Erika Salinas-Lezama,¹ Federico Leopoldo Rodríguez-Weber,² Enrique Díaz-Greene³

Resumen

Los antibióticos han revolucionado la forma de ver y practicar la medicina. Gracias a su existencia millones de vidas se han salvado a lo largo de la historia. Sin embargo, en el siglo XXI surge un tema que es de vital importancia atender: la resistencia antimicrobiana. La resistencia antimicrobiana amenaza el futuro de lo que alguna vez fue cura de muchas enfermedades mortales y representa un reto actual para todo el profesional de la salud. La resistencia antimicrobiana no es un tema que haya surgido recientemente, pero la cantidad de resistencia a organismos, las ubicaciones geográficas afectadas por la resistencia a los medicamentos y la amplitud de la resistencia en organismos individuales están aumentando de forma acelerada. Existen más de 15 clases de antibióticos cuyos mecanismos de acción están implicados en funciones fisiológicas o metabólicas esenciales del microorganismo. De los anteriores, ninguno ha escapado de algún mecanismo de resistencia.

PALABRAS CLAVE: Antibióticos; resistencia antibiótica.

Abstract

Antibiotic therapy has been a revolutionary way of seeing and practicing medicine. Regarding to its existence, millions of lives have been saved throughout history. Nevertheless, nowadays a vital topic is emerging: antibiotic resistance. Antibiotic resistance threatens the future of what once was the cure for a lot of many deadly diseases and now represents a challenge for all healthcare professionals. Antibiotic resistance is not a new concept, but the amount of resistant bacteria to certain antibiotics, geographical changes and locations affected with antibiotic resistance and broad-spectrum resistance is currently quickly increasing. There are more than fifteen antibiotic families whose mechanisms of action are involved in basic physiological and metabolic features of different bacteria. Of none of the latter has escaped any antibiotic.

KEYWORDS: Antibiotic; Antibiotic resistance.

¹ Residente de Medicina Interna y alumno de posgrado.

² Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

³ Profesor titular del curso de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

Recibido: 2 de febrero 2018

Aceptado: 9 de mayo 2018

Correspondencia

Federico Leopoldo Rodríguez Weber
urgenciaschap15@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Isaías-Camacho JO, Salinas-Lezama E, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene E. Prescripción racional de antibióticos: una conducta urgente. Med Int Méx. 2018 septiembre-octubre;34(5):762-770.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1971>

ANTECEDENTES

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural, potenciado por la exposición persistente de antimicrobianos;¹ no es un tema que haya surgido recientemente, pero la cantidad de resistencia a organismos, las ubicaciones geográficas afectadas por la resistencia a los medicamentos y la amplitud de la resistencia en organismos individuales están aumentando de forma acelerada.² Ocurre cuando los microorganismos (bacterias, hongos, virus y parásitos) sufren cambios al estar expuestos a medicamentos antimicrobianos (antibióticos, antifúngicos, antivirales, antipalúdicos y antihelmínticos). Como resultado, los fármacos se vuelven ineficaces y las infecciones se perpetúan, lo que aumenta el riesgo de propagación a otros individuos y confiere mayor riesgo al paciente.³

La resistencia antimicrobiana es una amenaza cada vez más alarmante para la salud pública en todo el mundo y, por ende, en nuestro país. Afecta de forma importante la prevención y el tratamiento efectivo de un amplio número de infecciones causadas por bacterias, parásitos, virus y hongos.

Al disminuir la efectividad de los antimicrobianos, nos encontramos con deficiencias secundarias en todas las ramas de la medicina; como disminución del éxito de la cirugía mayor, complicaciones de pacientes en tratamiento con quimioterapia, mayor mortalidad en pacientes en cuidados intensivos, entre otros.³

De acuerdo con la Organización Mundial de Salud, en términos de economía, es importante resaltar que el costo de la atención médica para los pacientes con infecciones resistentes es mayor que la atención para los pacientes con infecciones no resistentes; debido a la mayor duración de la enfermedad, pruebas diagnósticas adicionales, la administración de medicamentos

más caros y hospitalizaciones prolongadas con el uso de más métodos para el diagnóstico y control de la enfermedad. De igual forma, la resistencia a los antimicrobianos pone en riesgo los logros de los *Objetivos de Desarrollo del Milenio* y el logro de los *Objetivos de Desarrollo Sostenible*.³

Existen muchos factores que deben tomarse en cuenta cuando se habla de resistencia antimicrobiana, entre éstos está la resistencia natural. Sin embargo, la actividad humana juega el papel más importante en la evolución de la resistencia antimicrobiana.⁴ Estamos a tiempo de reflexionar y comprender que este proceso puede ser reversible al reducir la prescripción irracional de antimicrobianos.¹

Los últimos 50 años han sido un periodo denominado *La edad de oro* por el descubrimiento de antibióticos y su prescripción generalizada en entornos hospitalarios y comunitarios. Considerados altamente efectivos, seguros y algunos baratos, los antibióticos han salvado millones de vidas. Sin embargo, a través de los años, y con la emergencia de mayores necesidades sanitarias, se ha orillado a su prescripción indebida mediante la autoprescripción sin receta y la mala administración en infecciones de alivio espontáneo, donde no son necesarios, así como la prescripción indiscriminada en el ámbito intrahospitalario; con indicaciones poco precisas y sin seguir las recomendaciones para la buena práctica clínica.⁵

Nuevos mecanismos de resistencia están emergiendo y extendiéndose en todo el mundo, comprometiendo nuestra capacidad médica para tratar enfermedades comunes y no complicadas, que están progresando a ser enfermedades largas, con complicaciones, comorbilidades e incluso la muerte. Sin antimicrobianos eficaces para la prevención y el tratamiento de infecciones, los procedimientos médicos, como trasplante de órganos, quimioterapia, diabetes

y sus complicaciones, cirugía mayor y la hospitalización se han convertido en situaciones de alto riesgo.³ Enfermedades y vectores que se pensaban controlados por antibióticos se están volviendo resistentes a estos tratamientos.⁶ Los pacientes con infecciones causadas por bacterias resistentes a los medicamentos tienen mayor riesgo de un desenlace clínico poco favorable e incluso la muerte. Además del efecto económico que generan, al consumir más recursos de atención médica que los pacientes infectados con cepas no resistentes de la misma bacteria.

Las cepas resistentes a los medicamentos aparecieron inicialmente en los hospitales, donde la mayor parte de los antibióticos se estaban prescribiendo.⁷ A lo largo de la historia se reportaron los primeros casos de resistencia de patógenos a agentes antimicrobianos. En el decenio de 1930 surgió *Streptococcus pyogenes* resistente a sulfonamida en hospitales militares.⁸ La cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina surgió en los hospitales poco después de la introducción de la penicilina en el decenio de 1940.⁹ La resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a la estreptomina surgió al poco tiempo de su descubrimiento.¹⁰

De acuerdo con la bibliografía, la estrategia para superar la amenaza de la resistencia a los antimicrobianos se ha definido en un enfoque de tres pilares: optimizar la administración de agentes antimicrobianos existentes, prevenir la transmisión de organismos resistentes a los medicamentos a través del control de la infección y disminuir la contaminación ambiental.¹¹

Situación actual

En Estados Unidos, los organismos multiresistentes causan más de 2 millones de infecciones y se asocian con aproximadamente 23,000 muertes cada año.^{12,13} La resistencia a los antibióticos está presente en todo el mundo y aunque el

efecto global es más difícil de cuantificar, por la dificultad de accesos a ciertos datos epidemiológicos en muchas áreas del mundo, es una realidad que los datos disponibles representan una preocupación considerable.⁴

La resistencia antimicrobiana incrementa el costo de atención médica con múltiples factores, como hospitalizaciones prolongadas y requerimiento de atención más intensiva.³ Los factores vinculados con la resistencia a los antimicrobianos incluyen el comportamiento humano, los factores genéticos bacterianos y los escasos incentivos económicos para la innovación.

El costo económico total estimado de la resistencia antimicrobiana de Estados Unidos es de alrededor de 20 mil millones de dólares excedentes en costos directos en atención médica, con costos adicionales para la sociedad por pérdida de productividad de incluso 35 mil millones al año.⁵

De acuerdo con un informe del Reino Unido,¹⁴ el costo humano de la crisis de resistencia a los antibióticos se estima que será de 300 millones de muertes prematuras para el año 2050, con pérdida de hasta 100 millones de millones de dólares a la economía global.^{14,15}

Existen múltiples ejemplos en todo el mundo del incremento acelerado de la resistencia a antimicrobianos. Se estima que 480,000 personas padecen tuberculosis multiresistente cada año, lo que se exacerba con otros padecimientos, como infección por el VIH y malaria.⁶

En un estudio publicado en 2016,⁴ se realizó una búsqueda sistemática de información entre los años 2000 y 2016 que incluía búsqueda en PubMed, informes de medios seleccionados, documentos de orientación de salud pública, informes de políticas de salud y entradas de la base de datos de NIH Reporter y ClinicalTrials.

gov. De aquí se concluyó que la resistencia a los antimicrobianos plantea desafíos significativos para el cuidado clínico actual. Se dio gran importancia a la prescripción modificada de agentes antimicrobianos e intervenciones de salud pública, junto con nuevas estrategias antimicrobianas, que pueden ayudar a mitigar el efecto de organismos multirresistentes en el futuro.⁴

Cuando hablamos de resistencia antimicrobiana, pensamos únicamente en la administración de antimicrobianos de forma intrahospitalaria; sin embargo, la administración de antibióticos a pacientes hospitalizados representa sólo 38.5% del mercado total de antibióticos.¹⁶ En datos recientes se observó que 12.6% de las visitas ambulatorias en Estados Unidos terminó en la prescripción de un antibiótico y 30% de esas recetas pudo haberse considerado inapropiada o innecesaria.¹⁷

Existen muchas regiones en el mundo, fuera de Estados Unidos y Europa, entre ellas México, donde los antibióticos se administran directamente al paciente y forman parte de negocios de consumo de la empresa farmacéutica. Este hecho es sumamente grave en cuanto a resistencia antimicrobiana porque de esta forma existen más probabilidades de que los antimicrobianos sean seleccionados de manera inapropiada, tomados a dosis por debajo del estándar de atención, por tiempos prolongados o con criterios de selección inespecíficos, sin priorizar necesariamente el bienestar como primera línea y generando finalmente un sesgo en la objetividad del médico.¹⁸ Todos estos factores contribuyen a la aparición de resistencia antimicrobiana tan acelerada.

Fisiopatología

El problema de resistencia antimicrobiana se centra en dos componentes principales: el fármaco antibiótico que inhibe organismos

susceptibles y resistentes, y el determinante de resistencia genética en microorganismos seleccionados por medicamentos antimicrobianos. La resistencia a los medicamentos sólo aparece cuando los dos componentes se unen en un entorno u hospedero susceptible, lo que lleva a la afección clínica.^{19,20}

Para comprender y evaluar adecuadamente la amenaza planteada por la resistencia antimicrobiana, es importante entender los factores que propician su aparición. Los ciclos de replicación bacteriana que permiten la aparición de mutaciones *de novo*, por ejemplo, una sola bacteria, *Staphylococcus aureus* puede replicarse a través de 10 generaciones en menos de 12 horas, llegando hasta un millón.²¹ En cada ciclo de replicación se presenta la oportunidad de la mutación y de esta forma aparecen factores genéticos que contribuyen a la resistencia. Aunque las mutaciones *de novo* son una realidad para generar nuevas resistencias, los factores de resistencia naturales aparecieron antes de la era de los antibióticos.⁴

Los mecanismos fisiopatológicos de resistencia son distintos. Algunos están dirigidos al antibiótico *per se*; las enzimas como las β -lactamasas destruyen a las penicilinas y a algunas cefalosporinas; las enzimas modificadoras inactivan el cloranfenicol y aminoglucósidos, como estreptomycin y gentamicina. Otro mecanismo de resistencia es dirigido a la forma de transporte del antibiótico, por ejemplo, con la resistencia a las tetraciclinas, cloranfenicol y las fluoroquinolonas.^{22,23} Un tercer tipo de mecanismo altera de forma intracelular el fármaco, por ejemplo, el ribosoma, las enzimas metabólicas o proteínas implicadas en el ADN, la replicación o la síntesis de la pared celular, haciendo que el antibiótico no pueda inhibir una función vital en la célula microbiana. Más de un tipo de mecanismo puede proporcionar resistencia al mismo antibiótico.

Resistencias específicas

En Estados Unidos y el Reino Unido, 40-60% de las cepas nosocomiales de *S. aureus* son resistentes a la metilicina (MRSA) y usualmente resistente a múltiples fármacos (MDR). Cuando hablamos de bacterias gramnegativas; las infecciones nosocomiales causadas por *P. aeruginosa* y *A. baumannii* a veces son resistentes a todos los antibióticos excepto uno, lo que afecta el tratamiento para su erradicación, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.⁶

El espectro extendido de las β -lactamasas, que se transportan entre enterobacteriaceae como *Enterobacter* y *Klebsiella* destruyen incluso las últimas generaciones de penicilina y cefalosporinas.²⁴ Y, por último, de forma más alarmante, en épocas recientes se ha generado aumento de cepas portadoras de metalo- β -lactamasas que inactivan carbapenémicos; que son utilizados como último recurso en infecciones graves de bacterias gramnegativas.²⁵

Los patógenos comunitarios también han mostrado ser resistentes a múltiples fármacos, cada vez se ven con más frecuencia cepas de *E. coli* con resistencia a los miembros de seis familias de fármacos, incluidas las fluoroquinolonas. En partes del sudeste de Asia y China, 60 a 70% de las cepas de *E. coli* son resistentes a las fluoroquinolonas.²⁶

La aparición reciente en todo el mundo de factores de resistencia, como *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) en Estados Unidos, en India (bacterias con el gen blaNDM-1 mediado por plásmidos que confiere resistencia a carbapenémicos) y en otros lugares (*Escherichia coli* con el gen mcr-1 mediado por plásmido que confiere resistencia a colistina, descrito originalmente en China), demuestran la naturaleza generalizada del problema y la inminente importancia de una mejor vigilancia global.⁴

Carbapenémicos

Los carbapenémicos son antibióticos β -lactámicos de mayor espectro y que idealmente deberían reservarse únicamente para tratar a pacientes críticos. Son antibióticos de elección contra bacilos gramnegativos productores de β -lactamasas. Las β -lactamasas son una familia de enzimas que hidrolizan a los anillos β -lactámicos, estructuras presentes en antibióticos comunes como penicilinas y cefalosporinas. Algunos son considerados lactamasas de espectro extendido porque pueden inactivar una amplia gama de antibióticos β -lactámicos. Los genes que codifican para producir β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas que hacen que las bacterias gramnegativas sean resistentes a esta clase de antibióticos generalmente son mediados por plásmidos. Los plásmidos son típicamente trozos circulares de ADN que se consideran móviles porque pueden transferirse entre las bacterias a través de conjugación.⁴

Los organismos productores de carbapenemasas son típicamente resistentes a todos los fármacos β -lactámicos. Las carbapenemasas codificadas mediadas por plásmidos son clínicamente significativas. Las infecciones con estos organismos multirresistentes tienen tasas de mortalidad de 40 a 80%.^{27,28}

Han surgido nuevas opciones, como las combinaciones de β -lactámicos e inhibidor de β -lactamasa: ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam, cefoperazona-sulbactam, imipenem-relebactam, entre otros, que prometen un panorama favorable para el tratamiento de organismos productores de carbapenemasas; sin embargo, tienen bemoles importantes, entre ellos el alto costo y el abuso que ya se está haciendo presente.⁴

La resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a un tratamiento de último recurso (carbapenémicos)

se ha extendido a todas las regiones del mundo. *K. pneumoniae* es causa importante de infecciones adquiridas en el hospital, como neumonía, infecciones del torrente sanguíneo e infecciones en recién nacidos y pacientes de unidades de cuidados intensivos. De acuerdo con estadísticas recientes, existen países en los que se ha reportado resistencia a carbapenémicos en más de 50% de los pacientes tratados por infecciones por *K. pneumoniae*.³

Resistencia a colistina

La colistina es el tratamiento de última instancia contra las infecciones que amenazan la vida causadas por enterobacterias que son resistentes a carbapenémicos. Hace poco se detectó resistencia a la colistina en varios países y regiones, lo que hace que las infecciones causadas por esas bacterias sean intratables.⁴

En 2015 se identificó un gen portado por un plásmido que confirió resistencia a polimixinas, como colistina.²⁹ El gen *mcr-1* se ha aislado en humanos y animales de Enterobacteriaceae y representa el primer plásmido conocido con resistencia a las polimixinas, que son antibióticos de último recurso contra bacterias gramnegativas. Las consecuencias epidemiológicas de la diseminación de esta resistencia a colistina es alarmante y puede resultar fatal en todo el mundo.

Infección por *Clostridium difficile*

Clostridium difficile es causante de una de las infecciones nosocomiales con resistencia que va en aumento en todo el mundo.⁴ La resistencia de la bacteria a múltiples antibióticos permite su selección de sobrecrecimiento en el intestino cuando el microbioma intestinal se ve alterado por los medicamentos antibacterianos. Las esporas expulsadas por los pacientes infectados o colonizados persisten en las superficies de los

objetos en los hospitales y pueden ser ingeridos por pacientes que reciben antibióticos y otros tratamientos. Además, la cepa hipervirulenta BI/NAP1/027 tiene mayor resistencia a las fluoroquinolonas, lo que se traduce en altas tasas de incidencia en estos pacientes.³⁰

Infección por *Staphylococcus aureus*

En los últimos años *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) ha sido un importante problema de salud pública. Es la segunda causa de infección nosocomial después de *C. difficile*.³¹ Se estima que las personas con *S. aureus* resistente a la meticilina tienen 64% más probabilidades de morir que las personas con una forma no resistente de la infección.³

Por muchos años, la única opción terapéutica para tratar infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina fue la vancomicina. El gen de resistencia a vancomicina mediado por plásmido, *vanA*, regularmente se encuentra en aislamientos de resistencia a la vancomicina asociados con la atención médica por enterococos. Por tanto, existe gran oportunidad para la transferencia de genes de enterococos resistentes a vancomicina a *S. aureus* en pacientes o configuraciones donde los organismos coexisten.¹² En los últimos 15 años, nuevos medicamentos como daptomicina, linezolid y oritavancina han llegado para el tratamiento de la resistencia por infecciones por grampositivos. A pesar de que la resistencia a éstos se ha confirmado en algunos casos, tienen actividad considerablemente alta contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y tienen el potencial de tratar *S. aureus* resistente a la vancomicina.⁴

¿Cómo hacer frente a la resistencia bacteriana?

Para superar la amenaza de la resistencia a los antimicrobianos se ha defendido un enfoque de tres pilares:¹³

1. Optimizar la administración de agentes antimicrobianos existentes y evitar abuso.
2. Prevenir la transmisión de organismos resistentes a los medicamentos a través del control de la infección.
3. Reducir la contaminación ambiental.

Los cuatro objetivos principales de la administración de antimicrobianos se enumeran con ejemplos de evidencia de que los programas de custodia pueden ayudar a lograr estos objetivos.¹³

A pesar de los avances diagnósticos que existen, como la espectrometría de masas, que ha acelerado la identificación de bacterias y hongos, así como el reconocimiento de la susceptibilidad antimicrobiana, las pruebas siguen dependiendo en gran medida de los cultivos. Por esta razón, el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro se continúa iniciando de forma profiláctica y empírica hasta tener la información bacteriológica definitiva.

Existen biomarcadores, como la procalcitonina, que hasta el momento se ha evaluado en distintos ensayos clínicos para mejorar el abordaje diagnóstico y su influencia para la toma de decisiones en cuanto al tratamiento con antibióticos. La mayor parte de los estudios han encontrado gran utilidad en el diagnóstico y abordaje de enfermedades infecciosas de las vías genitourinarias, infecciones perioperatorias, meningitis, de las vías respiratorias y en sepsis y choque séptico.^{32,33}

Los objetivos de un programa de administración de antimicrobianos deberían centrarse en cuatro dominios clave: 1) mejorando los resultados del paciente, 2) minimizando las consecuencias no deseadas de antimicrobianos (seguridad mejorada del paciente), 3) reducción del desarrollo de resistencia y 4) reducción de los costos sanitarios asociados.³⁴

Para ayudar a lograr estos objetivos, hay una serie de herramientas que pueden implementarse dependientes del programa de administración de antibióticos de cada hospital (*Antimicrobial Stewardship Program*, ASP).³⁴

Para esto es decisivo el entendimiento del medioambiente en que operará el ASP, la definición de las prioridades del ASP y cómo éste medirá el progreso y el éxito.³⁴

Algunos estudios definieron disminución en las frecuencias de resistencia cuando se elimina un antibiótico.³⁵ Sin embargo, en los estudios se ha documentado que la resistencia persiste en general, aunque en un nivel bajo y la reintroducción del antimicrobiano genera de nuevo la formación de cepas resistentes a pesar de meses o incluso años de no administración.⁶

CONCLUSIÓN

Los antibióticos se encuentran entre las contribuciones de la ciencia más importantes a la modernización de la medicina y es difícil imaginar la continuación de avances de los últimos años sin ellos. Sin embargo, la aparición de resistencia a los antibióticos amenaza nuestra capacidad en la atención de los pacientes y se encuentra entre las principales amenazas para la salud pública del siglo XXI.¹⁵

Las opciones de antimicrobianos efectivos disminuye de manera directamente proporcional al aumento de la frecuencia de resistencia antimicrobiana, especialmente, fluoroquinolonas, vancomicina y carbapenémicos, que estrictamente deberían prescribirse como medicamentos de último recurso.

La resistencia a los antimicrobianos requiere una respuesta multidisciplinaria, incluida la investigación biomédica y el cambio de comportamiento de pacientes y médicos, así como

agricultores y farmacéuticos.⁴ Es importante la necesidad de esfuerzos más precisos y estrictos para disminuir la prescripción innecesaria y prolongada de antibióticos en enfermedades de alivio espontáneo.

Los profesionales de la salud compartimos el objetivo de lograr el alivio sintomático de las infecciones lo más rápido posible y a menudo los antibióticos pueden ser vistos como el mejor medio para lograr este objetivo. Sin embargo, este enfoque no responde a las preguntas básicas sobre quién realmente se beneficia del tratamiento con antibióticos y cuál sería la duración óptima del mismo, si es que la hay. Existe un grupo creciente de bibliografía que apoya el uso de la procalcitonina y otros biomarcadores como un enfoque persuasivo y basado en la evidencia para la prescripción más racional y efectiva de los antibióticos.⁶

Asimismo, se nota la existencia de temor a infratratarse una infección con todo el riesgo que implica el daño por sobretratar; es decir, tradicionalmente los antibióticos se prescriben por un determinado tiempo. Se considera fundamental la idea que un tratamiento será inferior por administrar un antibiótico por menos tiempo. A pesar de ello, existe poca evidencia de que un paciente que recibe un curso menor de antibiótico se encuentre en riesgo elevado de falla del tratamiento.

Un ejemplo de esto sería el tratamiento de la pielonefritis que se ha tratado normalmente durante dos semanas. Existen ensayos clínicos que apoyan cursos cortos de fluoroquinolonas (por ejemplo, ciprofloxacino durante siete días o levofloxacino por cinco); sin embargo, no existe evidencia similar respecto a los β -lactámicos que, de acuerdo con la falta de evidencia, deben seguir prescribiéndose durante 10 a 14 días en este caso.³⁶

Como comentarios finales, los pacientes se exponen a un riesgo innecesario a resistencia antibiótica cuando la duración del tratamiento es prolongada, no cuando ésta se detiene antes. Para tratar infecciones bacterianas comunes, no existe evidencia de que detener un tratamiento de manera temprana aumente el riesgo de una infección resistente. Los antibióticos son una fuente finita que debería conservarse para otorgar tratamientos personalizados a los pacientes. Requerimos más ensayos clínicos para determinar las estrategias más efectivas de optimización de duración del tratamiento de cada enfermedad en cada paciente.

REFERENCIAS

1. OECD, Antimicrobial Resistance. [Online]. Available from: www.oecd.org/health/antimicrobial-resistance.htm [Accessed 24 Enero 2018].
2. Levy S. The antibiotic paradox: How misuse of antibiotics destroys their curative powers. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36(2).
3. World Health Organization. [Online]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/> [Accessed 24 Enero 2018].
4. Marston H, et al. Antimicrobial resistance. *JAMA* 2016;316(11).
5. Hoffman JM, et al. Projecting future drug expenditures 2007. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:298-314.
6. Levy S, et al. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine Supplement* 2004;10(12).
7. Levy SB. The challenge of antibiotic resistance. *Sci Am* 1998;278(3):46-53.
8. Levy SB. Microbial resistance to antibiotics. An evolving and persistent problem. *Lancet* 1982;2:83-88.
9. Barber M. Infection by penicillin resistant *Staphylococci*. *Lancet* 1948;2:641-644.
10. Crofton J, et al. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1948;2:1009-1015.
11. Davey P, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4(CD003543).
12. Centers for disease control and prevention, C.D.C [Online]. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/> [Accessed 24 January 2018].

13. President's council of advisors on science and technology. Report to the President on combating antibiotic resistance. [Online]. Available from: https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/PCAST/pcast_amr_jan2015.pdf. [Accessed 24 January 2018].
14. O'Neill JIM. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev Antimicrob Resistance* 2014;1.
15. Arias C, Murray, B. A New antibiotic and the evolution of resistance. *NEJM* 2015;372(12).
16. Suda KJ, et al. A national evaluation of antibiotic expenditures by healthcare setting in the United States, 2009. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(3):715-718.
17. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA* 2016;315(17):1864-1873.
18. Morgan DJ, et al. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2011;11(9):692-701.
19. Levy SB. Balancing the drug resistance equation. *Trends Microbiol* 1994;2:341-342.
20. Levy SB. The 2000 Garrod lecture. Factors impacting on the problem of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:25-30.
21. Pray L. Antibiotic resistance, mutation rates and MRSA. *Nature Educ* 2008;1(1):30.
22. Levy SB. Active efflux mechanisms for antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:695-703.
23. Nikaido H. Multidrug efflux pumps of gram-negative bacteria. *J Bacteriol* 1996;178: 5853-5859.
24. Paterson DL, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum β -lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med* 2004;140:26-32.
25. Nordmann, P, Poirel, L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:321-331.
26. Wang H, et al. Genetic characterization of highly fluoroquinolone-resistant clinical *Escherichia coli* strains from China: role of *acrR* mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1515-1521.
27. Ben-David D, et al. Outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(1):54-60.
28. Snitkin ES, et al; NISC Comparative Sequencing Program Group. Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med* 2012;4(148).
29. Liu YY, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism *mcr-1* in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16(2):161-168.
30. McDonald LC, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353(23):2433-2441.
31. Magill SS, et al; Emerging Infections ProgramHealthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Multistate point prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014;370(13):1198-1208.
32. Schuetz P, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD007498.
33. Sager R, et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Medicine* 2017;15:15.
34. Nathwani D, Sneddon J. Practical guide to antimicrobial stewardship in hospitals. [Online]. Available from: <http://bsac.org.uk/wp-content/uploads/2013/07/Stewardship-Booklet-Practical-Guide-to-Antimicrobial-Stewardship-in-Hospitals.pdf> . [Accessed 24 Enero 2018].
35. Barbosa TM, et al. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat* 2000;3:303-311.
36. Sandberg T, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;358:484-90.