

Resistencia antimicrobiana en el siglo XXI: ¿hacia una era postantibiótica?

Antimicrobial resistance in the 21st CENTURY: towards a post-antibiotic era?

Resistância antimicrobiana no século XXI: rumo a uma era pós-antibiótica?

Johanna Marcela Vanegas-Múnera¹, Judy Natalia Jiménez-Quiceno²

¹ Microbióloga, MSc, PhD (c). Línea de Epidemiología Molecular Bacteriana, Grupo de Microbiología Básica y Aplicada, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. johanna.vanegas@udea.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0649-6660>

² Bacterióloga, MSc, PhD. Línea de Epidemiología Molecular Bacteriana, Grupo de Microbiología Básica y Aplicada, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. jnatalia.jimenez@udea.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9183-1912>

Recibido: 26/03/2019. Aprobado: 15/11/2019. Publicado: 05/02/2020

Vanegas-Múnera JM, Jiménez-Quiceno JN. Resistencia antimicrobiana en el siglo XXI: ¿hacia una era postantibiótica? Rev. Fac. Nac. Salud Pública. 2020;38(1):e337759. DOI: <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v38n1e337759>

Resumen

Desde el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, inició una era caracterizada por el desarrollo de diferentes grupos de antibióticos que permitieron el tratamiento adecuado de infecciones graves ocasionadas por bacterias que afectaban la población mundial. Sin embargo, de manera casi simultánea al desarrollo de cada clase de antibióticos, se desencadenó la emergencia de bacterias resistentes, debido en parte al uso extendido e inadecuado de estos medicamentos. Como consecuencia, el manejo de las infecciones bacterianas se ha complicado cada vez más y en la actualidad las opciones de tratamiento son pocas, sumado a que el desarrollo de nuevos antimicrobianos ha dejado de ser atractivo para la industria farmacéutica. Esta situación ha conducido a que la Organización Mundial de la Salud

advierta sobre la llegada de una era postantibiótica, donde infecciones comunes o anteriormente de fácil tratamiento pueden ocasionar muertes como resultado de la resistencia bacteriana a los diferentes grupos de antibióticos. Por lo anterior, surgen preguntas sobre cómo pudo ser originada esta situación y qué soluciones son necesarias para evitar la temida era, preguntas que tratan de ser respondidas en el presente ensayo, mediante el abordaje de aspectos relacionados no solo con los microorganismos, sino también con contextos sociales, económicos e incluso políticos, que influyen en el aumento de la resistencia antimicrobiana y dificultan su control.

-----*Palabras clave:* Era postantibiótica, antibióticos, resistencia a antibióticos, epidemiología.

Abstract

Alexander Fleming's discovery of penicillin in 1928 marked the beginning of an era characterized by the development of different groups of antibiotics that allowed the proper treatment of serious infections caused by bacteria that affected the world population. However, the development of each class of antibiotics almost simultaneously triggered the emergence of resistant bacteria, due in part to the widespread and inappropriate use of these medicines. As a result, managing bacterial infections has become increasingly complicated and currently there are few treatment options, added to the fact that the development of new antimicrobials is no longer attractive to the pharmaceutical industry. This situation has led the World

Health Organization to warn of the arrival of a post-antibiotic era, where common or previously easily treated infections could cause deaths as a result of bacterial resistance to several groups of antibiotics. Therefore, questions arise about how this situation could have come to be and what solutions are needed to avoid the dreaded post-antibiotic era, questions that we attempt to answer in this paper by addressing aspects related not only to microorganisms, but also to social, economic and even political contexts, which influence the increase of antimicrobial resistance and hinder its control.

-----Key words: Post-antibiotic era, antibiotics, antibiotic resistance, epidemiology.

Resumo

Desde a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928, iniciou-se uma era caracterizada pelo desenvolvimento de diferentes grupos de antibióticos que permitiram o tratamento adequado de infecções graves causadas por bactérias que afetavam a população mundial. No entanto, quase simultaneamente ao desenvolvimento de cada classe de antibióticos, foi desencadeado o surgimento de bactérias resistentes, devido parcialmente ao uso generalizado e inadequado desses medicamentos. Como consequência, o tratamento de infecções bacterianas tornou-se cada vez mais complicado e atualmente existem poucas opções para fazê-lo, além de que o desenvolvimento de novos antimicrobianos deixou de ser atrativo para a indústria farmacêutica. Essa

situação levou a Organização Mundial da Saúde a alertar sobre a chegada de uma era pós-antibiótica, na qual as infecções comuns ou previamente tratadas com facilidade podem causar mortes como resultado da resistência bacteriana a diferentes grupos de antibióticos. Portanto, surgem questões sobre como se originou essa situação e quais soluções são necessárias para evitar a era temida. Este ensaio tenta responder essas questões, abordando aspectos relacionados não apenas aos microrganismos, mas também aos contextos sociais, econômicos e até políticos, que influenciam o aumento da resistência antimicrobiana e dificultam seu controle.

-----Palavras-chave: Era pós-antibiótica, antibióticos, resistência a antibióticos, epidemiologia.

Introducción

A principio del siglo xx, la era antibiótica se caracterizó por el desarrollo de moléculas dirigidas específicamente contra las bacterias. De esta manera, Paul Ehrlich propuso el proyecto de la “bala mágica”, que atacara solo al germen y no a las células humanas, y en 1910 introdujo la arsfenamina para el tratamiento de la sífilis [1-3]. Sin embargo, fue en 1928, cuando Alexander Fleming trabajaba en su laboratorio con cultivos de *Staphylococcus aureus*, que un “golpe de suerte” llevó al descubrimiento de un antibiótico que salvaría la vida de millones de personas alrededor del mundo: la penicilina [1-3]. A pesar de que esta sustancia solo fue purificada e introducida en la práctica clínica por Florey y Chain en 1941, con Fleming se dio el inicio de una era antibiótica, caracterizada por el desarrollo de nuevos antimicrobianos con espectro de acción a un amplio número de bacterias [1-3].

No obstante, pocos años después surgieron las primeras cepas bacterianas resistentes a la penicilina y a los demás antibióticos que fueron desarrollados de manera secuencial [4,5]. En la actualidad, la resistencia antimicrobiana se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública, debido a que las infecciones causadas por microorganismos resistentes a menudo fallan en responder al tratamiento, lo que resulta en mayor riesgo de muerte, hospitalización prolongada y altos costos hospitalarios [4,5]. Pese a las estrategias utilizadas para contrarrestar el problema, los porcentajes de resistencia continúan en ascenso, advirtiendo paso a paso sobre el inicio de una *era postantibiótica*, en la que se tienen opciones terapéuticas limitadas, a tal punto de carecer por completo de tratamientos disponibles [6-8].

En el presente ensayo se dan respuestas a preguntas relacionadas con el origen de la resistencia

antimicrobiana y con las soluciones que deberían ser propuestas para evitar la llegada de la era postantibiótica, por medio del abordaje de aspectos relacionados no solo con los microorganismos, sino también con contextos sociales, económicos e incluso políticos.

El inicio de la era postantibiótica

Cuando se pensaba que al fin la guerra contra las bacterias había sido vencida, el alto uso de antibióticos fue desencadenando la emergencia de mecanismos de resistencia. Así, en 1944, tres años después de la introducción de la penicilina, se reportaron los primeros aislados de *Staphylococcus aureus* resistentes a este antibiótico, mediante la presencia de enzimas hidrolíticas llamadas “penicilinasas” [1].

En los años siguientes, el panorama fue similar con los nuevos antibióticos introducidos, con mecanismos de resistencia que surgían casi de manera simultánea a la utilización de estos medicamentos [1]. Aunque el problema fue parcialmente resuelto con la realización de modificaciones estructurales de las clases de antibióticos, desarrolladas con el fin de ampliar el espectro de acción hacia los aislados resistentes, la situación empeoró, a tal punto de contar con pocas opciones disponibles para la década de los ochenta [1]. En la actualidad, los porcentajes de resistencia son tan altos, que los clínicos han optado por utilizar antibióticos antes discontinuados por su toxicidad, como la colistina, antibiótico con mecanismos de resistencia también reportados [9]. Así mismo, la resistencia a la penicilina es tan frecuente, que se reportan más de 34 319 estudios alrededor del tema y más de mil variantes enzimáticas con capacidad de hidrólisis, no solo de las penicilinas, sino también de los demás antibióticos betalactámicos [2,10].

La carencia de opciones terapéuticas ha llevado a que la Organización Mundial de la Salud (OMS) advierta sobre la llegada, en el siglo XXI, de una era postantibiótica, en la que a pesar de los más de 200 antibióticos desarrollados, ninguno será lo suficientemente efectivo; en un panorama similar a la era preantibiótica, en la que no se contaba con estos medicamentos [2,11]. De no controlarse el problema de resistencia, en el año 2050 se presentarían más de 10 millones de muertes por esta causa, una mortalidad mayor que la ocasionada por enfermedades crónicas como la diabetes y el cáncer [12]. ¿Cómo se llegó a esta situación?

El problema de resistencia es un asunto no solo de las bacterias, sino que también está inmerso dentro de un contexto social, económico y político, que ha llevado a la falla de las medidas implementadas para su control [13,14]. Las bacterias solo se adaptan a las condiciones en las que se encuentren, y el uso exagerado de antibióticos en el ámbito clínico y

fuera de este ha favorecido el ambiente ideal para el desarrollo de resistencia [2,15]. Lo anterior, sumado a la falta de disponibilidad de antibióticos efectivos en las poblaciones con escasos recursos, las barreras de acceso a los servicios de salud, la venta libre de medicamentos en las farmacias y la ausencia de innovación por parte de la industria farmacéutica, ha contribuido aún más a la complejidad del problema [2,15].

En la práctica clínica humana se ha demostrado un uso exagerado de antibióticos, así como la prescripción inadecuada, al administrarse sin necesidad o en dosis y tiempo inapropiados [14]. Diferentes estudios han demostrado cómo, en instituciones hospitalarias, la indicación del tratamiento antibiótico puede ser incorrecta en el 30 al 50 % de los casos. De igual forma, en unidades de cuidado intensivo, entre el 30 y el 60 % de los antibióticos prescritos son innecesarios, inapropiados o subóptimos [citados en 14].

La utilización de antibióticos es más de cuatro veces superior en la veterinaria, la agricultura y la industria alimentaria, en comparación con su uso en medicina, lo que se ve propiciado por la producción, la distribución y el consumo del capitalismo global [16]. En este sentido, los antibióticos son usados para favorecer el crecimiento de animales de consumo humano y para asegurar una mayor producción de sus derivados, como carne, leche y huevos. Además, son frecuentemente utilizados de modo profiláctico, para evitar afecciones bacterianas en cultivos, el ganado vacuno y bovino, las aves y en la acuicultura [5]. De esta forma, los antibióticos son introducidos en la cadena alimentaria, y desde la niñez, los humanos estamos expuestos a trazas de antibióticos que van seleccionando poblaciones bacterianas resistentes, que después pueden ocasionar enfermedad. Por ejemplo, el uso de avoparcina, un glicopéptido utilizado como promotor de crecimiento animal, ha sido relacionado con la selección de aislados de *Enterococcus* vancomicina-resistente en animales y humanos. La vancomicina y la avoparcina poseen el mismo modo de acción, por lo que se puede presentar una resistencia cruzada [17].

En la comunidad, la venta de antibióticos sin fórmula médica no está regulada, por lo que las personas pueden tener acceso a estos medicamentos, siendo los más vendidos y utilizados inclusive para infecciones virales, como otitis, gripes y faringitis, en las que no tienen ningún efecto [18]. Muchas de estas personas son de estratos socioeconómicos bajos y consideran al farmacéuta como un médico en quien puede confiar, debido a que el retraso en la asignación de citas y exigencia de múltiples trámites administrativos impiden que consulten a los servicios de salud. Lo más preocupante es que el desconocimiento no es solo de la comunidad, sino también de personal médico que suele prescribir antibióticos para infecciones no bacterianas [19].

Por otra parte, para la industria farmacéutica ha dejado de ser atractivo el desarrollo de nuevos antibióticos, no solo por las barreras regulatorias y burocráticas relacionadas con la realización de ensayos clínicos, sino también porque han encontrado un foco de mayor ingreso en las enfermedades crónicas, donde la introducción de nuevos medicamentos es menos dispendiosa y la proyección de su uso es por largos periodos de tiempo, en comparación con los antibióticos, lo que garantiza mayor rentabilidad [5]. Incluso, resulta más rentable el desarrollo de métodos y equipos innovadores para la detección de mecanismos de resistencia, los cuales se venden a precios más altos que los mismos medicamentos y pueden competir mejor en el mercado [5]. Si se desarrolla un nuevo antibiótico que pueda ser efectivo, se vende a precios tan altos, que nuevamente los grupos sociales menos favorecidos pierden la posibilidad de adquirirlos [5].

Adicionalmente, la presencia constante de “visitadores”, como el mecanismo favorito de inducción a la demanda farmacéutica, ha favorecido también la utilización de esquemas de antibióticos específicos en el personal médico a cambio de incentivos, inclusive económicos, bajo un complejo médico-industrial que ha influenciado las decisiones clínicas de forma significativa [18,20]. Si un nuevo antibiótico es desarrollado, se diseña una técnica de persuasión, al punto de presentarlo como la única y la mejor opción para el tratamiento de las infecciones bacterianas, y se promueve rápidamente su uso, sin evaluar sus implicaciones [18,20]. Probablemente el médico está influido por lo que Kunin ha llamado “fármacos del miedo”, para hacer referencia al temor de no administrar el mejor y más amplio tratamiento disponible [21].

Por otro lado, la urbanización y los viajes intercontinentales del mundo globalizado y las migraciones obligatorias por pobreza y guerras han favorecido la diseminación de bacterias resistentes alrededor del mundo, e implicado cambios en la epidemiología de enfermedades infecciosas [14,22,23]. Incluso, el abastecimiento de agua por medio de fuentes hídricas —como ríos— en comunidades sin acceso a agua potable y el turismo médico han favorecido la presencia de importantes brotes de microorganismos que han sido catalogados como “superbacterias”, por el alto nivel de resistencia a los antibióticos disponibles, como ha sucedido en países como la India [24].

En lo concerniente al ámbito político, en Colombia, a pesar de la creación, en el año 2010, de la Red Nacional para la Prevención Vigilancia y Control de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud y Resistencia a los Antimicrobianos (PREVINS), las entidades gubernamentales no le dan la importancia suficiente al tema de la resistencia microbiana, por lo que se esfuerzan en el conocimiento de cifras, pero se quedan

cortos en acciones [25]. Así mismo, hay ausencia de políticas públicas que regulen el uso de antibióticos en la comunidad y en todos los departamentos del país, ya que solo se tiene una política para la ciudad de Bogotá. Llama la atención cómo entidades estatales que históricamente han financiado proyectos de investigación en resistencia, cada vez más excluyen este tema de las prioridades en salud. Algunas financian proyectos enfocados en el desarrollo de nuevas moléculas, pero no en la comprensión del problema y de los factores de riesgo para el desarrollo de la resistencia antimicrobiana, en un país como el nuestro que ha sido considerado endémico para esta problemática.

Las soluciones

Con el panorama actual de resistencia antimicrobiana es clara la llegada de una era postantibiótica. Sin embargo, este tránsito puede ser evitado si se piensa que el problema de la resistencia no es debida solo a la evolución y la adaptación de las bacterias, sino también a que el uso inadecuado de antibióticos no solo es responsabilidad de quienes los prescriben, dispensan, administran y consumen, sino que su control depende de las acciones que se emprendan desde diferentes actores en la sociedad: el médico, el farmacéuta, el veterinario, el agricultor, el político, las empresas farmacéuticas y cualquier persona de la comunidad.

Una dificultad para superar el abordaje hegemónico que se le ha dado al tema de la resistencia antimicrobiana es que el modelo conceptual de las enfermedades infecciosas, en general, es consecuencia de una explicación positivista y reduccionista, que proviene desde el siglo xx y que se limita a la presencia de los microorganismos. Otros enfoques, también reduccionistas, han ampliado el modelo a una trilogía conformada, además, por el huésped y el ambiente [15,26].

Si bien, desde la perspectiva de los determinantes sociales definidos por la OMS, la posición social es un componente importante en el desarrollo de las enfermedades —debido a que condiciona exposiciones, vulnerabilidades y respuestas diferenciales, en tanto manifestaciones de inequidades en salud—, se sigue reduciendo lo social a un factor de riesgo más, separado de lo biológico, como lo afirma Breilh [26,27]. De ahí la importancia de comprender e identificar las “causas de las causas” desde una perspectiva más amplia, dado que el problema no es solo cuestión de bacterias, como se pensaba en el siglo xx.

Es evidente que las estrategias de control deben trascender el entorno hospitalario, en el que se han centrado las acciones para evitar la diseminación de bacterias resistentes, inclusive con el uso de medidas

similares a la Edad Media, en cuanto al aislamiento de pacientes infectados. Tanto en los hospitales como en la comunidad, una de las estrategias que puede ser implementada es la realización de programas de educación que logren un uso racional de antibióticos en los barrios, la medicina, la veterinaria y la agricultura. Otras estrategias pueden ser el fortalecimiento del diagnóstico de la resistencia; la realización de proyectos de investigación respecto a la resistencia antimicrobiana, su control y factores predisponentes; la implementación de políticas de uso de antibióticos, y la sensibilización de entidades gubernamentales acerca del tema. Sin embargo, es claro que existen causas sociales que deben ser intervenidas, porque, de lo contrario, por más que se diseñen estrategias de prevención, solo se quedarán en soluciones de bajo impacto.

Si bien la acción de la academia no es suficiente para contrarrestar el problema, puede tener un papel crítico orientado en la construcción interdisciplinaria de herramientas metodológicas que aborden el problema de la resistencia antimicrobiana, no solo desde una perspectiva biológica, individual y asistencial, sino también desde un enfoque social, colectivo y de derechos humanos, con una visión holística del problema, como lo afirma el Dr. José Gilberto Orozco, profesor de la Universidad Nacional de Colombia [citado en 15].

La teoría ecosocial de Nancy Krieger puede servir de base para desarrollar estas herramientas metodológicas, debido a que refleja la complejidad del problema, ocasionada por la interacción de factores biológicos y sociales en diferentes niveles, inmersos, además, en un contexto histórico y del curso de la vida [28].

Si bien la resistencia antimicrobiana es un problema bien conocido, la explicación sobre el origen y posibles soluciones se ha centrado solo en las bacterias, dejando de lado aspectos relacionados con el contexto social, político y económico, y proponiendo, como única solución, el desarrollo de nuevos antibióticos, más que estrategias basadas en la educación y el uso racional de estos. Así mismo, con frecuencia se ignora el papel de los diferentes actores sociales en la propagación de bacterias resistentes; más que un problema restringido solo a los hospitales, es un asunto que afecta a la comunidad en general y, como tal, las estrategias para su control deben ser implementadas desde un punto de vista multidimensional.

Conclusión

El abordaje del problema de la resistencia antimicrobiana implica un nuevo reto para la epidemiología, porque debe trascender y reflejar la influencia social, cultural, política y económica del siglo XXI, que determina las inequidades en salud y, por tanto, la persistencia

de enfermedades infecciosas, como las causadas por bacterias resistentes. De no hacerlo, entraremos a la temida era postantibiótica, sinónimo de retroceso en el estudio de las enfermedades infecciosas, que quedaría tristemente plasmado en la historia.

Por lo anterior, la mejor conclusión de este ensayo se puede resumir con la siguiente frase del Dr. Ramón Carrillo, enunciada en la década de los cincuenta, pero que aún continúa vigente: “Frente a las enfermedades que genera la miseria, frente a la tristeza, la angustia y el infortunio social de los pueblos, los microbios, como causas de enfermedad, son unas pobres causas” [29].

Conflicto de interés

Las autoras declaramos ausencia de conflicto de intereses para la publicación del manuscrito.

Financiación

Este trabajo hace parte del macroproyecto “Epidemiología molecular de la colonización intestinal por bacilos gram negativos resistentes a betalactámicos en los convivientes residenciales de pacientes con infección o colonización previa”, financiado por el Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI), Universidad de Antioquia, Proyecto: 2017-16256.

Declaración de responsabilidad

Los puntos de vista expresados son responsabilidad de las autoras y no de la institución en la que trabajan o de las fuentes de financiación.

Referencias

1. Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY. Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;78:3-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.08.003>.
2. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057-98. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)
3. Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *J Invest Surg.* 2012;25(2):67-77. DOI: <https://doi.org/10.3109/08941939.2012.664099>
4. World Health Organization. Antibiotic resistance [internet]; 2019 [citado 2019 dic. 2]. Disponible en: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
5. Fair RJ, Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. *Perspect Medicin Chem.* 2014;6:25-64. DOI: <https://doi.org/10.4137/PMC.S14459>
6. Maldonado NA, Múnera MI, López JA, et al. Tendencias de la resistencia a antibióticos en Medellín y en los municipios del

- área metropolitana entre 2007 y 2012: resultados de seis años de vigilancia. *Biomedica*. 2014;34(3):433-46. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i3.1658>
7. Vasoo S, Barreto JN, Tosh PK. Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: An update for the practicing clinician. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(3):395-403. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.12.002>
 8. Logan LK. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: An emerging problem in children. *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):852-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cis543>.
 9. Loho T, Dharmayanti A. Colistin: An antibiotic and its role in multiresistant Gram-negative infections. *Acta Med Indones*. 2015;47(2):157-68.
 10. Brandt C, Makarewicz O, Fischer T, et al. The bigger picture: The history of antibiotics and antimicrobial resistance displayed by scientometric data. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(5):424-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.08.001>
 11. Centers for Disease Control and Prevention. Biggest Threats and Data [internet]. 2019. [citado 2019 nov. 26]. Disponible en: https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fdrugresistance%2Fbiggest_threats.htmlhttp://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/.
 12. O'Neill J. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *The Review on Antimicrobial Resistance*. 2014.
 13. Hwang AY, Gums JG. The emergence and evolution of antimicrobial resistance: Impact on a global scale. *Bioorg Med Chem*. 2016;24(24):6440-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.04.027>
 14. Essack SY, Sartorius B. Global antibiotic resistance: Of contagion, confounders, and the COM-B model. *Lancet Planet Health*. 2018;2(9):e376-e7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(18\)30187-6](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30187-6)
 15. Quizhpe A, editor. *Uso apropiado de antibióticos y resistencia bacteriana*. Cuenca, Ecuador: ReAct Latinoamérica, Facultad de Ciencias Médicas, Asociación de Facultades Ecuatorianas de Ciencias Médicas y de la Salud (AFEME); 2014.
 16. Walsh TR. A one-health approach to antimicrobial resistance. *Nat Microbiol*. 2018;3(8):854-5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0208-5>
 17. López M, Tenorio C, Torres C. Study of vancomycin resistance in faecal enterococci from healthy humans and dogs in Spain a decade after the avoparcin ban in Europe. *Zoonoses Public Health*. 2013;60(2):160-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2012.01502.x>
 18. Palop Larrea V, Melchor Penella A, Martínez Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria*. 2003;32(1):42-47.
 19. Md Rezal RS, Hassali MA, Alrasheedy AA, et al. Physicians' knowledge, perceptions and behaviour towards antibiotic prescribing: A systematic review of the literature. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(5):665-80. DOI: <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1025057>
 20. Churchill LR, Perry JE. The "medical-industrial complex". *J Law Med Ethics*. 2014;42(4):408-11. DOI: <https://doi.org/10.1111/jlme.12163>
 21. Kunin CM. Evaluation of antibiotic usage: A comprehensive look at alternative approaches. *Rev Infect Dis*. 1981;3(4):745-53. DOI: <https://doi.org/10.1093/clinids/3.4.745>
 22. Neiderud CJ. How urbanization affects the epidemiology of emerging infectious diseases. *Infect Ecol Epidemiol*. 2015;5:27060. DOI: <https://doi.org/10.3402/iee.v5.27060>
 23. Doi Y, Iovleva A, Bonomo RA. The ecology of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the developed world. *J Travel Med*. 2017;24(suppl_1):S44-S51. DOI: <https://doi.org/10.1093/jtm/taw102>
 24. Saliba V, Washer P, Pett P, et al. A comparative analysis of how the media in the United Kingdom and India represented the emergence of NDM-1. *J Public Health Policy*. 2016;37(1):1-19. DOI: <https://doi.org/10.1057/jphp.2015.30>
 25. Ministerio de Salud y Protección Social. Programa de prevención, vigilancia y control de infecciones asociadas a la atención en salud-IAAS y la resistencia antimicrobiana [internet]. 2018. [citado 2019 dic. 02]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/programa-iaas-ram.pdf>
 26. Breilh J. *Epidemiología: economía, política y salud*. Santo Domingo: Universidad Autónoma de Santo Domingo; 2009.
 27. Comisión sobre Determinantes Sociales de la Salud, Organización Mundial de la Salud. *Subsanar las desigualdades en una generación* [internet]; 2009. [citado 2019 dic. 2]. Disponible en: https://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/es/
 28. Krieger N. Proximal, distal, and the politics of causation: What's level got to do with it? *Am J Public Health*. 2008;98(2):221-30. DOI: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.111278>
 29. Ramírez AI, Torres P, Fabro G, et al. *Epidemias y salud pública*. Buenos Aires: Ministerio de Educación de la Nación [internet]. 2013. [citado 2019 nov. 26]. Disponible en: https://www.academia.edu/31119391/Epidemias_y_salud_publica



Esta obra se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional
 Más información: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>