

A photograph of a scientist with a grey beard and glasses, wearing a white lab coat over a dark suit and tie. He is holding a glass beaker with his left hand and using a glass dropper with his right hand to add liquid to it. In the background, there is a chalkboard with a circuit diagram and some text. The diagram includes labels like 'R_ON', 'OFF', and 'V_OUT'.

ANTIBIÓTICOS: Historia y resistencia bacteriana

Introducción¹

Sin lugar a dudas, la implementación de las políticas de salubridad, el descubrimiento y uso de los antibióticos y las vacunas son los tres responsables de la notable disminución de la morbilidad y mortalidad secundaria de las enfermedades infecciosas durante el siglo XX.

En el año 1900, las primeras tres causas de muerte las ocupaban las patologías infecciosas. En los países desarrollados, durante el siglo XX, la disminución de la mortalidad por enfermedades infecciosas fue aproximadamente de un 90%, esto se vio reflejado en un incremento de la esperanza de vida de casi 30 años.¹

En la práctica clínica, las enfermedades agudas no graves más frecuentes son las localizadas en el aparato respiratorio, vía urinaria y piel.¹

Los antibióticos usados actualmente para el tratamiento de las infecciones son muy eficaces, con un adecuado perfil de seguridad y una tasa de curación en los pacientes de más del 80%.¹

Los antimicrobianos exhiben una alta eficacia y tolerabilidad, por lo tanto, son medicamentos muy eficientes. Debido a las evidencias anteriores su uso es común y la utilización inadecuada, también.¹

Aliados nuestros durante años, pueden estar perdiendo la batalla frente a los mecanismos de resistencia bacteriana.

La presente revisión tiene como objetivo, apoyados en su historia, contextualizar los antibióticos hoy en día y echar un vistazo a su futuro.



Los antibióticos, un poco de historia

Los términos antibiótico y antimicrobiano se han utilizado para denominar las sustancias producidas por microorganismos (hongos, bacterias o actinomicetos) o sintetizados químicamente (sulfas, quinolonas) que poseen la capacidad de destruir, impedir o retardar la multiplicación de los microorganismos.²

La antibioticoterapia está encaminada al tratamiento de los signos y síntomas clínicos de la infección.²

Los antibióticos se desarrollaron por la necesidad de controlar las infecciones causadas por bacterias.¹

Históricamente, para hablar de los antibióticos se deben reseñar fechas importantes: en el año 1670 Antón van Leeuwenhoek descubrió la bacteria, Louis Pasteur en el año 1800 relacionó el germen con la enfermedad, y, en el año 1928, Alexander Fleming descubrió la penicilina, iniciándose así la era moderna de los antimicrobianos.¹



Selman A. Waksman, un inmigrante ruso que dedicó su vida al desarrollo de microorganismos y obtención de antibióticos. Fruto de esto, en el año 1943 descubrió una sustancia derivada de un hongo que tenía la habilidad de matar el bacilo tuberculoso. Este producto fue llamado estreptomycin.³



Irónicamente fue la Segunda Guerra Mundial la que aceleró las investigaciones y la puesta en marcha del uso de la penicilina. Muchos soldados morían como consecuencia de las infecciones por estafilococos y por la gangrena principalmente, que por las mismas lesiones producidas por las bombas y las balas.³

De Ehrlich a Fleming, Florey y Chain



En los primeros años del siglo XX, Paul Ehrlich publicó la eficacia del Salvarsán para el tratamiento de la sífilis. Su descubrimiento, aunque promisorio, fue olvidado durante 6 años, tiempo que duró la Primera Guerra Mundial. Después de 1920 se retomaron las investigaciones y se lograron adelantos en el terreno de los protozoos como el uso de la atebina para el tratamiento del paludismo y el de la triparasamida para la enfermedad del sueño.⁴

Corría el año 1936 cuando el Prontosyl, la primera sulfamida sintetizada, saltaba a la luz pública salvando la vida del hijo del expresidente Franklin Delano Roosevelt. El autor de este avance fue Gerhard Dogmak.⁴

En otro escenario, en el hospital St. Mary de Londres, Alexander Fleming trabajaba cultivando varios tipos de gérmenes causantes de "infecciones supuradas". En el curso de su investigación, la observación de que la contaminación accidental de unas de sus cámaras de cultivo con un hongo, *Penicillium notatum*, evitaba que las colonias de estafilococos crecieran, condujo luego de varios años a la obtención de la penicilina.⁴ Fleming dedujo que existían microorganismos que impedían el crecimiento de otros, a esto le dio el nombre de antibiosis (contra la vida).³

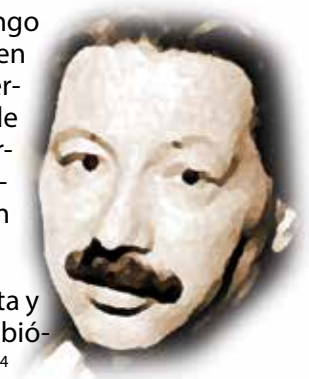
El descubrimiento de Fleming fue ignorado durante diez años, las sulfamidas ganaban terreno, habían demostrado eficacia y se

conocía cómo actuaban. Un nuevo adelanto llevado a cabo en el año 1939 puso de nuevo el interés sobre la penicilina. René Jules Dubos, quien trabajaba para la Fundación Rockefeller, descubrió la tirotricina (producto del metabolismo del *Bacillus brevis*), se trataba de un medicamento muy eficaz pero tóxico y únicamente se podía usar en forma local.⁴

El hecho de estar frente a un producto de origen natural, que aunque tóxico era muy potente, volvió los ojos hacia la penicilina.⁴

En la Universidad de Oxford, Howard Florey y Ernst Boris Chain se dieron a la tarea de demostrar nuevamente la eficacia y la inocuidad de la penicilina. Una barrera que se debió flanquear fue la poca disposición del antibiótico, dada la dificultad para su producción. La solución la dieron los investigadores que descubrieron una variedad de hongo que se podía cultivar en profundidad y esto permitía la utilización de grandes tanques de fermentación y producción de penicilina en gran cantidad.⁴

Corrían los años cuarenta y la revolución de los antibióticos había comenzado.⁴



Desarrollo de otros antibióticos³

- **Cefalosporinas:** familia de agentes betalactámicos de amplio espectro. Fue introducida para uso clínico en 1960.
- **Cloranfenicol:** el cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro derivado del *Streptomyces Venezuelae*, un microorganismo aislado por primera vez en 1947 de una tierra recolectada en Venezuela.
- **Carbapenem:** es una clase de antibióticos betalactámicos de amplio espectro y actividad contra organismos grampositivos aerobios y anaerobios. Imipenem comenzó a utilizarse en 1985.
- **Monobactam:** el único disponible es el aztreonam que comenzó a usarse en 1987.
- **Aminoglucósidos:** el primer aminoglucósido, la estreptomina, fue introducido en 1942. La comercialización de la tobramicina se inició en 1968, de la amikacina en 1972 y de la netilmicina en 1975.
- **Macrólidos y ketólidos:** el prototipo de esta clase de antibióticos es la eritromicina y su uso clínico data de 1950. A este tipo de moléculas pertenecen la claritromicina, azitromicina y más recientemente un derivado de los ketólidos, la telitromicina, puesta al mercado en el año 2005.
- **Tetraciclinas:** la aureomicina, la primera tetraciclina, fue descubierta por Duggar en el año 1948. De esta misma familia la doxiciclina, y la minociclina se usan actualmente.
- **Lincosamidas:** la lincomicina fue aislada en el año 1962; un derivado de esta, la clindamicina, apareció en el ámbito médico en 1966.
- **Trimetoprim-sulfametoxazol:** esta combinación fue aprobada para su uso en Estados Unidos en el año 1974.
- **Los glicopéptidos:** la vancomicina, el primer antibiótico glicopeptídico fue aislado en el año 1950 y aprobado para su uso en 1958.
- **Las fluoroquinolonas:** son compuestos sintéticos cuyo uso se comenzó a mediados de 1980.
- **Las estreptograminas:** la primera sustancia de su clase fue la pristinamicina, desarrollada en Francia hace más de 35 años. Otros medicamentos de su clase incluyen la quinupristina/dalfopristina, disponible en Estados Unidos desde 1990.
- **Las oxazolidinonas:** el linezolid, la primera oxazolidinona de su clase, fue aprobada para uso clínico en el año 2000.

- **Los lipopéptidos:** la daptomicina fue comercializada en Estados Unidos a partir del año 2004.
- **Las gliciliclinas:** la tigeciclina es el primer medicamento comercializado de su clase, su introducción al mercado se hizo en el año 2005.

Muchas batallas ganadas... pero

Han pasado más de seis décadas desde que la penicilina apareció en el escenario médico, la vacunación ha llevado a la declaratoria de erradicación a nivel mundial de la difteria, también a la disminución notoria del tétanos y polio. A pesar de esto, las enfermedades infecciosas son causas importantes de mortalidad y morbilidad en el mundo entero.³

Aunque muchos fueron los descubrimientos importantes al inicio de era de los antibióticos (figura 1), y la batalla contra las bacterias parecía inclinarse a nuestro favor, el desarrollo de resistencia antimicrobiana por parte de ellas no tardó en mostrarnos la verdadera dimensión de la lucha por la supervivencia entre las especies.

FIGURA 1

Antibiótico	Año
Gliciliclinas	2005
Lipopéptidos	2005
Ketólidos	2001
Oxazolidinonas	2000
Macrólidos	1987
Carbapenem	1985
Fluoroquinolonas	1983
Estreptograminas	1962
Glicopéptidos	1958
Cefalosporinas	1953
Eritromicina	1952
Cloranfenicol	1949
Tetraciclina	1948
Polimixina	1947
Aminoglucósidos	1944
Penicilina	1943
Sulfamidas	1936
Salvarsán	1910

Aunque la resistencia a los antibióticos no es un problema reciente, sí es preocupante en la actualidad por su aumento y aceleración.⁶ En la figura número 3 se esquematizan el desarrollo cronológico de los antibióticos, la resistencia bacteriana y una circunstancia muy importante y preocupante: la aparición de gérmenes emergentes.

Si bien es cierto que cada día se descubren nuevos medicamentos, podemos decir que a la par surgen nuevos agentes infecciosos y nuevos mecanismos de resistencia.³



Impacto de la resistencia a los antibióticos

IMPACTO ECONÓMICO:

Los siguientes datos fueron publicados en un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el sudeste asiático, en 2002:

- Para el caso de la *Neisseria gonorrhea* el tratamiento con penicilina, tetraciclina o sulfonamidas cuesta menos de 1 dólar. En el caso de cepas resistentes en las cuales se emplea ceftriaxona, ciprofloxacina o espectinomicina el gasto puede ascender a 7 dólares dependiendo del tipo de medicamento usado.⁵
- En los episodios de neumonía causada por gérmenes sensibles en los pacientes tratados con penicilina, amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol o ampicilina los gastos son de 0,08, 0,21, 0,26 y 0,66 dólares respectivamente. El tratamiento del *Sterptococcus pneumoniae* meticilino resistente con vancomicina eleva los costos de 11 a 90 veces más que en los regímenes anteriores.⁵



- En los casos de shigelosis resistente a ampicilina, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina y ácido nadi-líxico, el curso de 5 días de ciprofloxacina es 10 a 11 veces más costoso.⁵
- La tuberculosis multirresistente eleva el gasto en medicamentos de 11 dólares por ciclo de 6 meses, a 15.000 por ciclo de 18 meses.⁵

DESARROLLO DE NUEVOS AGENTES

- La industria farmacéutica, reconociendo la magnitud del problema, ha realizado innumerables esfuerzos para descubrir nuevos agentes antimicrobianos, pero la mayoría son derivados de sustancias ya conocidas; la única familia nueva en los últimos veinte años son las oxazolidinonas.

Cifras para tener presente:

- En los Estados Unidos, anualmente se prescriben unos 262,5 millones de cursos de antibióticos para uso ambulatorio, lo cual equivale a más de 5 prescripciones por cada 6 personas.¹²
- Aproximadamente el 50% de las prescripciones antibióticas en el contexto ambulatorio son innecesarias.¹²
- En 2015, en los Estados Unidos, la azitromicina y la amoxicilina eran los antibióticos más prescritos.¹²

La resistencia a los antibióticos

Es importante distinguir las clases de resistencia que exhiben las bacterias frente a los antimicrobianos:

LA RESISTENCIA INTRÍNSECA

- Este es un hecho que es inherente a la especie en particular.
- Este tipo de mecanismo involucra la pérdida de los sitios blanco o la posesión de barreras naturales que hacen que el antibiótico no actúe (resistencia natural o salvaje).³

LA RESISTENCIA ADQUIRIDA

- Este mecanismo implica un verdadero cambio en la composición genética de la bacteria.
- El resultado final es que gérmenes que inicialmente son sensibles a un antibiótico, ya no lo son.³
- La resistencia bacteriana aparece actualmente con mayor rapidez. La resistencia del *Streptococcus pneumoniae* a la penicilina tardó 25 años en desarrollarse y convertirse en un problema de interés clínico, las enterobacterias resistentes a fluoroquinolonas emergieron 10 años después del desarrollo de estos antibióticos.¹¹
- Una bacteria puede desarrollar resistencia a varias clases de antibióticos.
- La resistencia antimicrobiana una vez desarrollada no desaparece.¹¹

Mecanismos de resistencia bacteriana

Mecanismos de acción de los antibióticos

Los agentes antibióticos pueden ser:^{1,4}

- **Bactericidas:** producen la muerte bacteriana.
- **Bacteriostáticos:** inhiben el crecimiento bacteriano, pero no causan su muerte.



Los antibióticos actúan mediante una serie de mecanismos diferentes y en zonas diferentes de la bacteria; de manera general se consideran los siguientes mecanismos:⁴

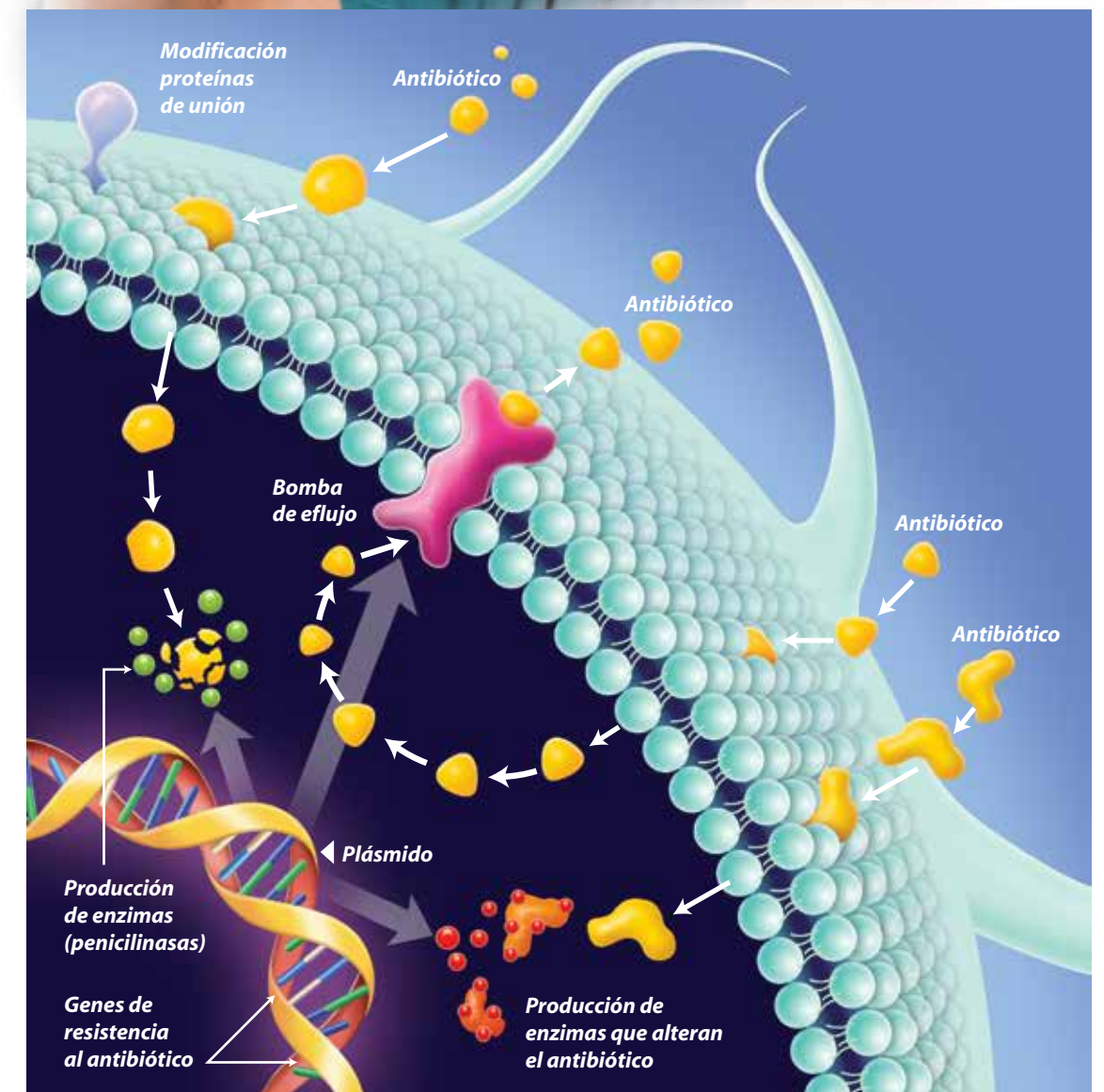
- Acción sobre la pared bacteriana
- Acción sobre la membrana celular
- Acción sobre la síntesis de proteínas
- Acción sobre la síntesis de ácidos nucleicos

Los cuatro mecanismos más frecuentes mediante los cuales las bacterias desarrollan resistencia (figura 2) son:³

- Limitar la concentración de antibiótico a nivel interno mediante el sistema de bombas de eflujo.
- Neutralizar el medicamento mediante la producción de enzimas.
- Impedir la entrada del antimicrobiano al alterar los sitios blanco o al crear nuevas vías metabólicas.
- Alterar la permeabilidad de la membrana bacteriana limitando el ingreso del antibiótico.



FIGURA 2



Para entender los mecanismos de diseminación de la resistencia debemos conocer que las bacterias poseen una sola cadena de ADN, enrollada y compacta y está unida a la pared bacteriana (carecen de membrana nuclear).⁷

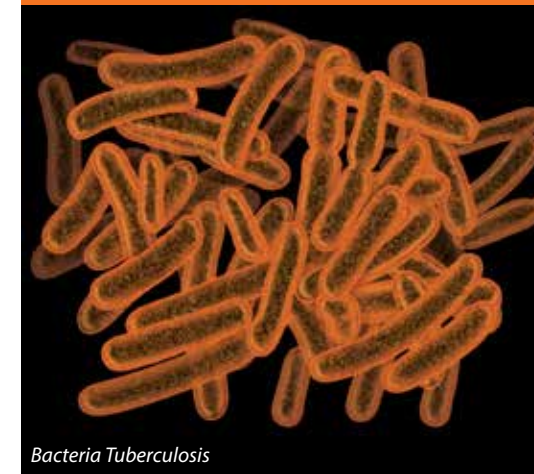
La resistencia bacteriana se puede generar como consecuencia de una mutación; esta es de tipo irreversible y tiene como consecuencia la alteración de un carácter específico.^{3,7}

Existen secuencias de ADN de tipo circular, extracromosómicas que transportan genes no esenciales para las bacterias y se replican en forma independiente, se conocen con el nombre de plásmidos.^{3,7}

Los descendientes de esta bacteria heredarán esta característica.

Otra forma de generar y transmitir resistencia se realiza a través de los plásmidos. Se incorpora el material genético de estos a los cromosomas, concediéndole a la bacteria una característica especial que origina la resistencia, por ejemplo, producción de una enzima que inhabilite el antibiótico, disminución de las proteínas de unión del antibiótico en la membrana bacteriana, etc.^{3,7}

La resistencia con estas especificaciones se puede transmitir entre bacterias de una misma especie o de especies diferentes.



Bacteria Tuberculosis



Bacteria E. Coli

Algunas bacterias resistentes de interés clínico

Staphylococcus aureus

S. aureus es una de las bacterias que mayor resistencia genera, incluso a múltiples antibióticos.

Desde 1944, Kirvey reportaba que algunos grupos de Staphylococcus aureus mostraban resistencia a la penicilina debido a la producción de penicilinasas.

Para el año 1949 la tasa de resistencia en los Estados Unidos se encontraba alrededor del 29% entre los gérmenes intrahospitalarios; esta aumentó al 50% en 1950 y al 80% en el año 1959.⁶

En el año 1961 se reportó el primer *S. aureus* resistente a metilina (SARM), desde entonces su aumento ha variado en forma importante desde un 1% en países escandinavos hasta un 80% en Italia, Francia y Grecia.⁶

Desde el año 2000 existen reportes de *S. aureus* resistente a vancomicina, en cepas de Japón, Francia y Estados Unidos.⁶

En Brasil, para el mismo año, se reportaba que el 80% de los *S. aureus* de medio hospitalario y el 70% de los patógenos adquiridos en comunidad ya habían desarrollado tal resistencia, con extensión adicional de resistencia a la ampicilina y amoxicilina.⁸



Streptococcus pneumoniae

En la era preantibiótica, la mortalidad de neumonía por neumococo era cerca del 20%, aumentando al 50% en los casos de sepsis y de 80 a 100% en los de meningitis neumocócica.⁸

Con el empleo de la penicilina estas tasas cayeron a 5, 20 y 30% respectivamente.⁸ El neumococo permaneció sensible a la penicilina por más de 25 años.⁸

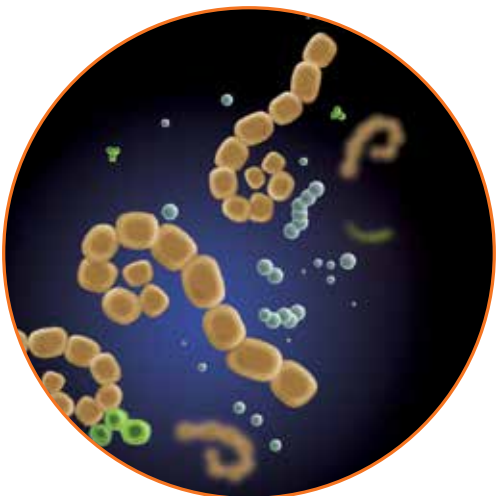
- En el año 1967 se realizó el primer reporte de *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina (Australia).⁸
- La prevalencia de cepas resistentes en el Reino Unido se elevó de 0,3% en 1989 a 7,5% en el año 1997.⁶
- En otras partes de Europa la resistencia a la penicilina fue de menos del 1% en Finlandia a más del 50% en España.⁶
- En ciertas localidades de los Estados Unidos, el 30% de las cepas de neumococos pueden presentar resistencia.⁶

Con frecuencia los neumococos resistentes a la penicilina, también lo son a otros tipos de antimicrobianos, configurando el *S. pneumoniae* multiresistente.⁸

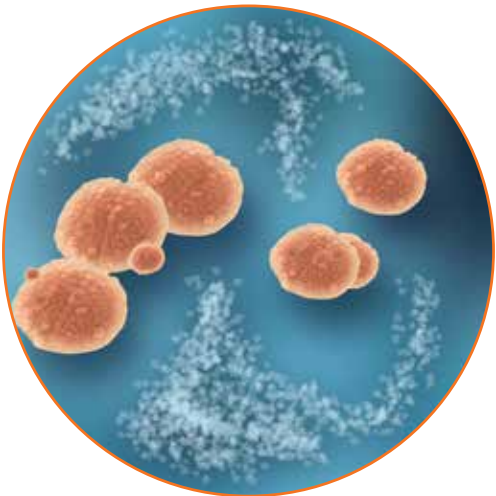
En este ámbito clínico la bacteria en centros de los Estados Unidos mostró, en el periodo 1994 a 1998, el siguiente comportamiento:⁸

- 19% de resistencia a eritromicina.⁸
- Entre el 18% y el 60% de las cepas eran resistentes al trimetoprim sulfisoxazol.⁸
- 5% de resistencia a fluoroquinolonas.⁸
- 4,5% de resistencia a cloranfenicol.⁸
- 7,3% de resistencia a tetraciclina.⁸

En los Estados Unidos esta resistencia se ha extendido a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas.⁸



Streptococcus



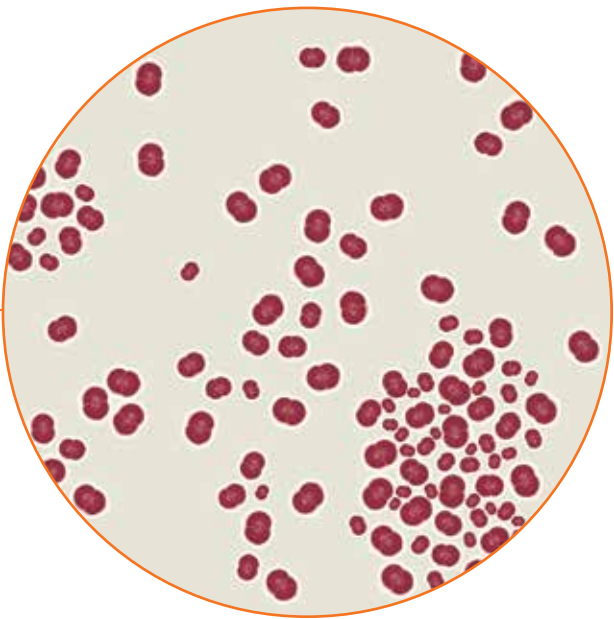
Streptococcus pneumoniae



Haemophilus Influenzae y Moraxella catarrhalis


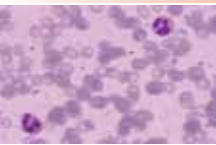
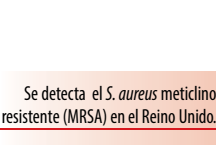
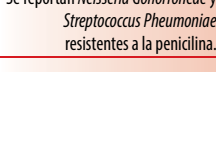
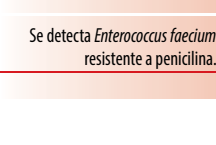
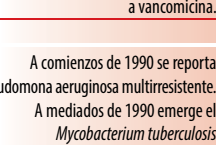
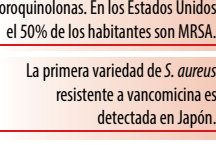

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* son las bacterias patógenas de tracto respiratorio más frecuentes adquiridas en comunidad.⁹

- **H. Influenzae:** según el SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, entre los años 1997 y 1999, las tasas de prevalencia de resistencia reportadas fueron: cepas resistentes a amoxicilina en los Estados Unidos (31,5%), Canadá (27%), Asia y región pacífica (16,2%) y América Latina (12,5%); resistencia a cefprozil, cefaclor y loracarbef en los Estados Unidos y Canadá (3,8 a 9,4%); resistencia a trimetoprim sulfisoxazol (13,9 a 30,9%).⁹ En el estudio T. E. S. T. de 2004 a 2012, a nivel global, se reportó una alta tasa de sensibilidad (>98,5%) a amikacina, amoxicilina-clavulanato, cefepime, ceftriaxona, imipenem, levofloxacina, meropenem, minociclina,



piperacilina-tazobactam y tigeciclina. Las cepas betalactamasa-positivas representaron las siguientes tasas: Europa (15,1%), Asia y región pacífica (27,5%), América Latina (20,5%), Norteamérica (24,5%). Las cepas betalactamasa-negativas, resistentes a ampicilina presentaron las siguientes tasas: Europa (1,3%), Asia y región pacífica (4,0%), América Latina (2,9%) y Norteamérica (1,3%).¹³

- **M. catarrhalis:** según el SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, de 1997 a 1999, se demostró alta tasa de resistencia a penicilina entre las cepas obtenidas en América Latina: de un 97,69%. Todos los gérmenes fueron sensibles a la combinación amoxicilina-clavulanato. Entre las cefalosporinas evaluadas cefaclor y cefprozil exhibieron tasas de resistencia entre 2,6% a 3,4%.⁹ Para trimetoprim sulfisoxazol la resistencia se encontró en un 2,4% en la zona de Asia y el Pacífico.⁹ Algunos estudios recientes reportan tasas de resistencia del 45% a macrólidos y del 59% a quinolonas.¹⁴

	1928	Descubrimiento de la penicilina por A. Fleming.
	1930	Descubrimiento de las sulfas.
	1942	Penicilina, el primer β -lactámico, inicia la era de los antibióticos.
	1944	Estreptomina, un aminoglucósido, es anunciado como la cura para la tuberculosis.
	1945	Se desarrollan las tetraciclinas.
	1947	
	1949	Se introduce el cloranfenicol y aminoglucósidos (neomicina y gentamicina).
	1952	Macrólidos: eritromicina entra al mercado.
	1955	Se aprueba el primer glicopéptido: vancomicina.
	1957	Se descubre la familia de antibióticos tipo rifamicina.
	1961	Lanzamiento del trimetoprim (inhibidor de la dihidrofolato reductasa).
	1962	Descubrimiento de las quinolonas y las estreptograminas.
	1967	
	1970	Se lanza la cefalexina, cefalosporina de primera generación.
	1982	
	1983	
	1986	Norfloxacina, la primera fluoroquinolona es aprobada para uso en humanos.
	1987	
	1990	
	1997	
	1999	

Historia del descubrimiento de los antibióticos y surgimiento de la resistencia bacteriana

A comienzos de 2000 el MRSA adquirido en comunidad es reconocido como un patógeno emergente.	2000	Linezolid, una oxazolidinona, es aprobado para uso clínico.
Se reporta <i>S. aureus</i> resistente a linezolid.	2003	Un nuevo lipopéptido, la daptomicina, es aprobada.
	2005	Es aprobado el primer antibiótico del grupo de las glicilciclinas, la tigeciclina.
	2011	Se aprueba la fidaxomicina para tratamiento de infecciones por <i>Clostridium difficile</i> .
	2012	Tras más de cuarenta años sin desarrollar nuevos antibióticos para la tuberculosis, es aprobada la bedaquilina.

FIGURA 3



Bibliografía

1. Fundación Farmaindustria. La aportación de los antibióticos a la salud. Madrid, España. http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_1069.pdf. Acceso: 16 diciembre 2015.
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Washington, D.C. 20037-2895, E.U.A. 2004.
3. Khardori N. Antibiotics—Past, Present, and Future. Med Clin North Am, 2006; 90(6): 1049-76.
4. Errecalde JO. Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia del desarrollo de resistencias en salud pública. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. <http://www.fao.org/3/a-y5468s.pdf>. Acceso: 17 diciembre 2015.
5. Walia K. Emerging Problem of Antimicrobial Resistance in Developing Countries: Intertwining Socioeconomic Issues. Regional Health Forum, 2003; 7(1): 1-10.
6. Ziglam H, Finch RG. Resistencia antibiótica en el año 2000. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2001; 19(3): 91-92.
7. Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. Br J Pharmacol, 2008; 153: S347-S357.
8. Tavares W. Bacterias gram-positivas problemas: resistencia do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2000; 33(3): 281-301.
9. Hoban D, Doern G, Fluit A, Roussel-Delvallez M, Jones R. Worldwide Prevalence of Antimicrobial Resistance in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis, 2001;32: S81-S93.
10. White A, Kaye C, Poupard J, Pypstra R, Woodnutt G, Wynne B. Augmentin® (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent. J Antimicrob Chemother, 2004; 53, Suppl. S1, i3-i20.
11. Hooton TM, Levy S. Antimicrobial Resistance: A Plan of Action for Community Practice. Am Fam Physician, 2001; 63:1087-1096.
12. Centers for Disease Control and Prevention, CDC. Measuring Outpatient Antibiotic Prescribing. CDC, 2015. <http://www.cdc.gov/getsmart/community/programs-measurement/measuring-antibiotic-prescribing.html#f1>. Acceso: 30 marzo 2016.
13. Tomic V, Dowzicky MJ. Regional and global antimicrobial susceptibility among isolates of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) from 2009 to 2012 and comparison with previous years of T.E.S.T. (2004-2008). Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2014; 13: 52. DOI: 10.1186/s12941-014-0052-2.
14. Shaikh SB, Ahmed Z, Arsalan SA, Shafiq S. Prevalence and resistance pattern of Moraxella catarrhalis in community-acquired lower respiratory tract infections. Infect Drug Resist, 2015; 8: 263-7.



Material exclusivo para miembros del cuerpo médico

Si usted desea mayor información o reportar una situación clínica desfavorable ocurrida durante el uso de un producto de GlaxoSmithKline, favor comunicarse al teléfono 01 8000 11 86 86, o a través de la página web www.salud.gsk.com.co o escribir al correo electrónico: programa.dirmedica@gsk.com.

Código ZINC: CO/ANB/0021/17 Fecha de elaboración: Junio 2017 Fecha de vencimiento: Junio 2017

V/518-08-16(2686)

