

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Utilización de la terapéutica antimicrobiana. Algunas consideraciones

Use of antimicrobial therapy. Some considerations

Dra. Yamil Fernández Betancourt¹, Dra. Esperanza Cardosa Aguilar², Dra. Lizet Fernández Falcón³, Dianela Martínez Dedieu⁴

¹ Especialista de II Grado en Farmacología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba

² Especialista de II Grado en Farmacología. Asistente. Máster en Farmacia Clínica. Facultad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba

³ Especialista de I Grado en Bioquímica. Máster en Enfermedades Infecciosas. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba

⁴ Estudiante de Segundo Año de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba

RESUMEN

Se abordó la problemática de la atención de enfermedades infecciosas en cuanto a la utilización de terapéutica antimicrobiana a partir de la incorporación de los diferentes contextos de actuación del profesional de la salud, teniendo como producto teórico la elaboración de referentes relacionados con la temática, considerando como vía fundamental la revisión bibliográfica y la experiencia de las autoras de este documento científico. Se profundiza en aspectos relacionados con la política de antibióticos, su definición y clasificación, el modo de acción, las bases para la utilización clínica, precaución para su uso. Se emiten consideraciones finales. Se realizó una revisión bibliográfica actualizada.

Palabras clave: medicamentos, terapéutica antimicrobiana

ABSTRACT

The issue of care of infectious diseases is discussed in terms of the use of antimicrobial therapy after the incorporation of the different contexts of action of healthcare, with the theoretical product making references related to the topic, considering satellite critical literature review and experience of the authors of this scientific paper. It delves into issues related to antibiotic policy, its definition and classification, mode of action, the basis for clinical use, precaution for use. Final considerations are issued. An updated literature review is attached.

Keywords: drugs, antimicrobial therapeutic

INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos son actualmente la principal herramienta terapéutica para el tratamiento de infecciones bacterianas en el hombre y animales, sin embargo, desde que aparecieron en la década de 1940, se empieza a observar que estos inducen mecanismos de resistencia en aquellas bacterias que debido a su estructura celular y presencia de enzimas, eran sensibles a la acción de dichos fármacos.

En la década de 1980, se pensó que la solución a la resistencia era a través de la búsqueda de nuevas estructuras químicas, apareciendo así las cefalosporinas, fluoroquinolonas y otros fármacos. Sin embargo, la resistencia fue incrementando, siendo actualmente una gran preocupación mundial en Medicina Veterinaria y Humana. A su vez, las investigaciones tanto clínicas como epidemiológicas, han demostrado que cada vez son menos las barreras para el paso de genes de resistencia entre diferentes poblaciones bacterianas, incluida la transferencia desde bacterias comensales a patógenas, la transferencia de bacterias patógenas y no patógenas de los animales al hombre, así como también al medio ambiente.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros organismos internacionales como el Codex Alimentarius, señalan que deben realizarse esfuerzos comunes por parte de los médicos y veterinarios para abordar este problema de una manera integral, adoptándose medidas que permitan controlar, en lo posible, la resistencia a los antimicrobianos que pueden comprometer el tratamiento de procesos infecciosos tanto en humanos como en animales. Dentro de estas

medidas está la utilización de receta veterinaria y la instauración de programas de monitoreo de resistencia en bacterias patógenas, zoonóticas e indicadoras; estas últimas de gran utilidad para prevenir o evitar la utilización terapéutica de aquellos fármacos que están generando altos niveles de resistencia. Por otro lado, los programas de monitoreo permiten establecer líneas de trabajo orientadas al uso adecuado de estos fármacos de acuerdo a las realidades y objetivos de cada país.

El aumento en las tasas de resistencia bacteriana no es un fenómeno reciente, por lo que se plantea en la actualidad la discusión sobre la capacidad de los nuevos antimicrobianos para combatir efectivamente a los microorganismos. Aunque éstos sólo estarán disponibles en algunos años, la calidad de la prescripción se vuelve crucial para preservar la efectividad de los fármacos antimicrobianos disponibles. Si bien el médico no es el único implicado, ya que también lo son otros profesionales de la salud, su rol es fundamental para mejorar la situación actual.

Ocupa este trabajo establecer el uso de la terapéutica antimicrobiana para su mejor indicación y, así, poder controlar un gran número de enfermedades bacterianas tanto en los animales como en el hombre.

DESARROLLO

Política de antibióticos

El hospital constituye una pequeña comunidad donde las decisiones terapéuticas son tomadas, en muchas ocasiones, después del intercambio de pareceres entre especialistas en distintas áreas de la medicina. En el pasado, la selección de antimicrobianos era una responsabilidad individual. Hoy debe ser el resultado de una decisión colectiva ya que puede acarrear consecuencias negativas para el total de la colectividad. Se impone por tanto, la selección de criterios racionales que, sin lesionar la libertad individual de cada médico para prescribir un determinado antibiótico a un paciente, haga posible el empleo satisfactorio de estos fármacos.

Desde mediados de los años 60 se crean en los hospitales grupos de trabajo y comisiones de política de antibióticos para contribuir colectivamente a optimizar la utilización individual de los antimicrobianos. Se trata de adecuar el consumo a las necesidades reales del hospital mediante la elaboración de criterios fáciles de

observar que puedan ser modificados en paralelo con la progresión de los conocimientos científicos y la disponibilidad de nuevos antimicrobianos. Implícitamente deben permitir el seguimiento y control de los hábitos y patrones de prescripción, dispensación, uso y desarrollo de efectos indeseables tanto para cada paciente como para la comunidad.

En los grupos de trabajo en política de antibióticos deben tomar parte activa miembros de todos aquellos estamentos implicados en el problema. En este sentido parece necesaria la integración de la gerencia y administración del hospital, dirección médica, enfermería, servicios de microbiología y enfermedades infecciosas, de medicina preventiva, de farmacia así como representantes de los diferentes servicios médicos y quirúrgicos del hospital.

En sentido amplio se entiende la política de antibióticos como una actitud o predisposición positiva, individual y colectiva para el uso de antimicrobianos. Su objetivo primordial es adecuar el tratamiento a cada paciente. Adicionalmente, pretende evitar reacciones adversas, controlar el desarrollo y la diseminación de cepas resistentes y, en lo posible, moderar el gasto farmacéutico en antimicrobianos. El diseño de un programa coherente en política de antibióticos debe facilitar el desarrollo armónico de sus 3 vertientes que los sustentan: informativa, educativa y de control.

Lo primero que se debe conocer es la situación concreta de cada hospital en relación con la infección hospitalaria, la resistencia a antimicrobianos y el consumo y gasto de los mismos especificados por áreas de hospitalización.

Las tareas de información y control deben ser cubiertas por el servicio de medicina preventiva, que con los datos proporcionados por microbiología y con las declaraciones de los clínicos, evalúa el estado de la infección hospitalaria. A este respecto son muy útiles los estudios de incidencia y prevalencia de infección hospitalaria, que deben desarrollarse periódicamente.

La situación sobre resistencias a los antimicrobianos es una tarea específica del servicio de microbiología que, además de recoger a diario los datos de sensibilidad, debe informar de la evolución y de los problemas concretos con respecto a cada grupo de los microorganismos.

La introducción constante y progresiva de nuevos antibióticos determina modificaciones importantes en los patrones de sensibilidad.

Los datos proporcionados sobre consumo y gasto en antimicrobianos por el servicio de Farmacia son de una extraordinaria utilidad para conocer aspectos concretos del empleo de cada fármaco. Algunos autores resaltan el papel del consultor de infecciones como pieza básica para coordinar la política de antibióticos y concientizar y educar, con su contacto diario, al clínico.

Definición y clasificación de los antibióticos

Los antibióticos se pueden definir como producto del metabolismo microbiano que es capaz de matar o inhibir el crecimiento de otros microorganismos y además es efectivo a bajas concentraciones. Actualmente se conocen más de 5000 antibióticos de los cuales alrededor del 75 % son producidos por el género *Streptomyces*. Basados en su estructura química, los antibióticos se pueden clasificar en los siguientes grupos:

- a) Betalactámicos. Se caracterizan por poseer en su estructura el anillo betalactámico que está compuesto por tres átomos de carbono y un átomo de nitrógeno.

En esta categoría se incluyen:

Penicilinas: Bencilpenicilina (*Penicillium chrysogenum*)
 Clavamams: Ácido clavulánico (*Streptomyces clavuligerus*)
 Cefalosporinas: 3ª generación cefotaxima (*Acremonium Cephalosporium*)
 Monobactamas: Aztreonam (*Chromobacterium violaceum*)
 Carbapenemos: Imipenem (*Streptomyces cattleya*)

- b) Macrólidos. A esta categoría pertenece la eritromicina que consiste en un anillo lactónico con azúcares aminados. La eritromicina es producida por *Streptomyces erythreus* que fue aislado de un suelo de Filipinas.
- c) Aminoglicósidos. El antibiótico más conocido es la estreptomina. Consisten en azúcares aminados y un anillo llamado aminociclitol. La estreptomina la produce *Streptomyces griseus*. La neomicina también pertenece a este grupo y debido a que se absorbe poco se utiliza oralmente antes de una cirugía intestinal.
- d) Tetraciclinas. Los antibióticos de este grupo (tetraciclina, clortetraciclina, oxytetraciclina, doxiciclina) tienen en común en su

estructura el anillo naftaleno (4 anillos). Son producidas por el género *Streptomyces*.

- e) Polipeptídicos. A este grupo pertenece la bacitracina que es producida por una cepa de *Bacillus subtilis* que fue aislada de una herida infectada de una joven llamada Tracy (de ahí su nombre). Los antibióticos pertenecientes a este grupo se caracterizan por poseer una cadena de aminoácidos algunas veces circular como es el caso de la polimixina B que es producida por *Bacillus polymyxa*. Debido a su toxicidad se aplican de forma tópica.
- f) Polienos. Compuestos que contienen tres o más dobles enlaces. El grupo incluye los antibióticos nistatina y anfotericina B. La nistatina (cuyo nombre proviene del estado donde se descubrió, New York Estate) es producida por *Streptomyces noursei* y fue el primer antifúngico descubierto pero debido a su toxicidad se usa en tratamientos de la piel e infecciones bucales. La anfotericina B (su nombre proviene de su carácter anfotérico ya que posee propiedades de ácido y base) es producido por *Streptomyces nodosus* y también es tóxico (causa daños en el riñón) por lo que se administra monitorizado en el tratamiento de infecciones internas fúngicas.
- g) Otros antibióticos. El cloranfenicol posee una estructura simple (nitrobenzeno). Lo produce *Streptomyces venezuelae* aunque debido a su simplicidad resulta más económica su síntesis química. Causa como efecto secundario anemia aplásica (la médula ósea deja de producir nuevas células sanguíneas) por lo que su administración está limitada a la fiebre tifoidea, abscesos cerebrales e infecciones oculares. El cloranfenicol nunca debe administrarse durante largos períodos de tiempo.

Modo de acción de los antibióticos

En general, los antibióticos deben su toxicidad selectiva a las diferencias entre las células eucariotas y procariotas. Su eficacia tóxica es la consecuencia de su capacidad de inhibir una reacción bioquímica específica y esencial, bien sea para la célula eucariota o para la célula procariota. Para que el antibiótico ejerza su acción es necesario que llegue al foco infeccioso, penetre en las bacterias (por difusión o transporte activo) y alcance intracelularmente la concentración necesaria. Una vez dentro de la célula el antibiótico puede ser bacteriostático si inhibe la multiplicación de forma reversible, o

bactericida si tiene un efecto letal. En general, cada grupo de antibióticos actúa preferentemente de una forma u otra.

Antibióticos bacteriostáticos: macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol.

Antibióticos bactericidas: betalactámicos, aminoglicósidos, polipeptídicos, polienos.

Los antibióticos de uso en clínica pueden ejercer su acción en una de las siguientes estructuras o funciones:

1.- Inhibición de la síntesis de la pared celular

La pared celular de las bacterias está compuesta por peptidoglicano. Esta estructura, que es más gruesa en las G+, entre otras funciones protege a la célula de su destrucción por estallido en un medio normal, no hiperosmótico puesto que las bacterias tienen una gran presión osmótica interna (G+: 20 atmósferas; G-: 5 atmósferas).

Las células, debido a su crecimiento, están continuamente sintetizando nuevo peptidoglicano y transportándolo a su sitio adecuado en la pared celular. Varios antibióticos reaccionan con uno o varios de los enzimas que se requieren para completar este proceso originando que la célula desarrolle puntos frágiles en su pared celular debido a la síntesis de peptidoglicano deficiente, lo que origina que sea osmóticamente frágil. Los antibióticos que producen este efecto se consideran bactericidas ya que la célula debilitada está sujeta a lisis. La mayor parte de estos antibióticos son activos frente a células en crecimiento ya que las células viejas no sintetizan peptidoglicano. Antibióticos que bloquean la síntesis de la pared celular:

Bacitracina. Bloquea el transporte de las subunidades de peptidoglicano a su posición en la pared celular.

Betalactámicos. Inhiben la síntesis de la pared celular en su última fase interfiriendo la transpeptidación. Son análogos estructurales de la D-alanil-D-alanina y por ello se considera que estos fármacos se unen a las transpeptidasas a las que inactivan irreversiblemente. Algunas penicilinas son menos efectivas frente a bacterias G- debido a que la membrana externa bloquea su paso al interior, aunque las penicilinas sintéticas y cefalosporinas tienen efecto también frente a G-.

2.- Alteración sobre la membrana citoplásmica

Una célula con la membrana dañada muere invariablemente por insuficiencia metabólica o lisis incluso cuando no está en crecimiento debido a que esta estructura es vital para todas las células ya que entre sus propiedades incluye el actuar como barrera de permeabilidad selectiva. Las sustancias que alteran esta estructura modifican la permeabilidad, permiten la salida de iones K y macromoléculas como los ácidos nucleicos y causan un efecto lítico. Desgraciadamente, debido a la presencia universal de membranas tanto en células microbianas como animales, la mayor parte de estos antibióticos son tóxicos para los humanos.

Polimixinas. Interaccionan con los fosfolípidos de las membranas desorganizándolos y aumentando su permeabilidad originando una pérdida de metabolitos esenciales y la muerte bacteriana como resultado final. Las bacterias más susceptibles son las que tienen en su membrana un mayor contenido en fosfolípidos (G-).

Polienos. Los antibióticos poliénicos (nistatina, anfotericina B) son activos frente a hongos ya que forman complejos con los esteroides de las membranas de las células fúngicas originando poros hidrofílicos, lo que modifica la permeabilidad de la membrana.

3.- Inhibición de la síntesis proteica

La mayor parte de los inhibidores de la síntesis proteica reaccionan con el complejo ribosoma-mRNA. Aunque las células humanas también tienen ribosomas, los ribosomas de las eucariotas son diferentes en tamaño y estructura de los ribosomas de los procariotas (80S y 70S) por lo que estos antimicrobianos tienen una acción selectiva frente a bacterias.

Aminoglicósidos. (estreptomina, gentamicina). Actúan uniéndose específicamente y de forma irreversible a un receptor proteico de la subunidad 30S de los ribosomas (en el caso de la estreptomina, la proteína P10). Esta unión causa, por un lado, el bloqueo de la actividad normal del complejo de iniciación, con lo que se detiene la síntesis proteica y, por otro, distorsiona el codón del locus A, provocando la incorporación de un aminoácido distinto al codificado. De esta manera se forman proteínas anómalas.

Tetraciclinas. Se unen a la subunidad 30S de los ribosomas bloqueando la fijación del aminoacil-tRNA al locus A parando la síntesis de proteínas.

Cloranfenicol. Se une a la subunidad 50S de los ribosomas impidiendo la transferencia al inhibir la peptidiltransferasa y, por ello, la transpeptidación.

Macrólidos (eritromicina). También actúan sobre la subunidad 50S de los ribosomas, impidiendo la translocación, es decir, el paso del peptidil-tRNA del locus A al locus P, previa liberación del tRNA.

4.- Bloqueo de la síntesis de los ácidos nucleicos

La biosíntesis de moléculas de RNA y DNA consiste en una larga serie de reacciones catalizadas por enzimas que al igual que cualquier otro proceso complejo es susceptible de romperse en diferentes puntos. Una inhibición en un punto de la secuencia puede bloquear las reacciones posteriores.

Los antibióticos que interfieren en la síntesis de ácidos nucleicos esencialmente actúan bloqueando la síntesis de sus componentes, inhibiendo la replicación o parando la transcripción.

Compuestos que bloquean la síntesis de ácidos nucleicos:

Sulfamidas. (quimioterápicos sintéticos). Se denominan antimetabolitos debido a que interfieren un proceso metabólico esencial en las bacterias. Las sulfamidas son análogos estructurales de un compuesto metabólico natural, el PABA (ácido para-aminobenzoico) que es necesario para que las bacterias puedan sintetizar ácido fólico que a su vez es un componente del coenzima ácido tetrahidrofólico que a su vez participa en la síntesis de purinas y ciertos aminoácidos.

Una molécula de sulfonamida tiene gran afinidad por el sitio donde se une el PABA al enzima (dihidro-pterato sintetasa) que sintetiza ácido fólico. Si esto ocurre se bloquea la síntesis de ácido fólico, lo cual provoca que exista una cantidad insuficiente de ácido fólico con lo que se bloquea la síntesis de ácidos nucleicos. Aunque los humanos requieren también ácido fólico en la síntesis de ácidos nucleicos, los humanos no pueden sintetizar ácido fólico; éste es un nutriente esencial (vitamina) que se obtiene exógenamente a través de la dieta. Ya que los humanos carecen de este sistema enzimático especial para incorporar el PABA al ácido fólico, su metabolismo no puede ser inhibido por las sulfamidas.

Bases para la utilización clínica de los antimicrobianos

Existen más de 5000 antibióticos de los cuales sólo unos 100 se utilizan en la práctica clínica. Para que un compuesto químico sea considerado un agente quimioterapéutico ideal para tratar las infecciones microbianas debe reunir las siguientes cualidades:

- Debe ser capaz de destruir o inhibir muchos tipos de microorganismos patógenos. Será mejor cuanto mayor sea el número de especies microbianas afectadas. Los antibióticos más utilizados son los de amplio espectro.
- Debe inhibir a los microorganismos de tal manera que se evite el desarrollo de microorganismos patógenos resistentes al antibiótico.
- No debe producir efectos secundarios no deseables en el paciente tales como reacciones alérgicas, daño al sistema nervioso, a los riñones o irritaciones del tracto gastrointestinal.
- No debe eliminar la microbiota normal del tracto intestinal o de otras áreas del cuerpo ya que estos microorganismos juegan un papel importante al evitar el crecimiento de microorganismos patógenos y por lo tanto de infecciones.
- Si el agente se administra oralmente, no debe inactivarse por los ácidos del estómago y debe absorberse desde el tracto intestinal al cuerpo. Si la administración es parenteral, no debe inactivarse por la unión a proteínas de la sangre.
- Debe ser altamente soluble en los fluidos corporales ya que debe estar en solución para ser activo.
- Debe de alcanzar una concentración lo suficientemente alta en los tejidos o la sangre del paciente para poder matar o inhibir a los microorganismos causantes de la enfermedad. Desgraciadamente no existe ningún antibiótico que reúna todas estas características; es por lo que siempre se deben hacer comparaciones entre los distintos agentes existentes para seleccionar el mejor en el tratamiento de una infección específica.

Precauciones a tener en cuenta al utilizar antibióticos

- 1.- Aproximadamente se recetan 200 millones de antibióticos al año en Estados Unidos. Se estima que la mitad de estas prescripciones son inapropiadas debido a que el origen de la infección es viral.
- 2.- El abuso de antimicrobianos en los hospitales como medida de profilaxis en las operaciones quirúrgicas está incrementando la resistencia antimicrobiana sin realmente beneficiar en muchos casos al paciente.

- 3.- Existe una tendencia a utilizar antibióticos de amplio espectro para combatir infecciones menos graves lo que puede originar superinfecciones así como reacciones tóxicas. Las tetraciclinas y cloranfenicol se siguen recetando rutinariamente para combatir infecciones que podrían ser tratadas más eficientemente con otros antibióticos menos tóxicos y con un espectro más limitado.
- 4.- Muchos antibióticos se recetan sin identificar al microorganismo o realizar antibiogramas, incluso cuando dichos ensayos están claramente aconsejados.
- 5.- Normalmente se recetan los antibióticos más caros cuando otros más baratos son igual de efectivos. Dentro de los antibióticos más caros están las cefalosporinas y algunas tetraciclinas, que son los antibióticos más recetados.
- 6.- Muchas personas se automedican antibióticos. No es aconsejable dispensar antibióticos sin receta médica.

CONSIDERACIONES FINALES

Los agentes antimicrobianos son una herramienta terapéutica muy importante para controlar un gran número de enfermedades bacterianas tanto en los animales como en el hombre. Es esencial que todos los países establezcan los sistemas apropiados para asegurar que estos medicamentos se fabriquen, vendan, distribuyan, prescriban, suministren y se usen responsablemente y que estos sistemas se verifiquen adecuadamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Akiyama T, Savin MC. Populations of antibiotic-resistant coliform bacteria change rapidly in a wastewater effluent dominated stream. *Sci Total Environ* [Internet].2010 [citado 23 diciembre 2014]; 408(24): 6192-201. PubMed PMID: 20888028
2. Andremont A, Bonten M, Kluytmans J, Carmeli Y, Cars O, Harbarth S. Fighting bacterial resistance at the root: need for adapted EMEA guidelines. *Lancet Infect Dis* [Internet].2011[citado 23 diciembre 2014]; 11(1): 6-8. PubMed PMID: 21183140
3. Aydin A, Muratoglu K, Sudagidan M, Bostan K, Okuklu B, Harsa S. Prevalence and antibiotic resistance of foodborne *Staphylococcus aureus* isolates in Turkey. *Foodborne Pathog Dis*

- [Internet].2011[citado 23 diciembre 2014]; 8(1):63-9. PubMed PMID: 21039132
4. Barbier F, Lebeaux D, Hernandez D, Delannoy AS, Caro V, François P, et al. High prevalence of the arginine catabolic mobile element in carriage isolates of methi-cillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother* [Internet].2011 [citado 23 diciembre 2014]; 66(1):29-36. PubMed PMID: 21062794
 5. Barden LS, Dowell SF, Schwartz B, Lackey C. Current attitudes regarding use of antimicrobial agents: results from physician's and parents' focus group discussions. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet].1998 [citado 23 dic 2014]; 37(11):665-71. PubMed PMID:9825210
 6. Bauchner H, Klein JO. Parental issues in selection of antimicrobial agents for infants and children. *Clin Pediatr (Phila)*[Internet]. 1997[citado 23 diciembre 2014]; 36(4):201-5. PubMed PMID: 9114990
 7. Bauchner H, Pelton SI, Klein JO. Parents, physicians, and antibiotic use. *Pediatrics* [Internet].1999 [citado 23 diciembre 2014]; 103(2):395-401. PMID: 9925831
 8. Bravo FL, Correa MY, Clausell JF, Fernández AA, Ramírez AM, Núñez FF, et al. Caracterización de factores de virulencia y susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Plesiomonas shigelloides* aisladas de pacientes con diarrea aguda en Cuba. *Rev. Chil Infect* [Internet]. 2009[citado 23 dic. 2014]; 26 (3): 233-238. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182009000400005>
 9. Butler CC, Rollnick S, Pill R, Maggs-Rapport F, Stott N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ* [Internet].1998 [citado 23 dic 2014]; 317(7159):637-42. PMID: 9727992
 - 10.D'Arezzo S, Principe L, Capone A, Petrosillo N, Petrucca A, Visca P. Changing carbapenemase gene pattern in an epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* lineage causing multiple outbreaks in central Italy. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2011[citado 23 diciembre 2014]; 66(1): 54-61. PMID: PMC3031335
 - 11.Dashti AA, Jadaon MM, Amyes SG. Retrospective study of an outbreak in a Kuwaiti hospital of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* possessing the new SHV-112 extended-spectrum beta-lactamase. *J Chemother* [Internet].2010[citado 29 abr 2011]; 22(5): 335-8. PubMed PMID: 21123157
 - 12.Diehl DL, La Para TM. Effect of temperature on the fate of genes encoding tetracycline resistance and the integrase of class 1 integrons within anaerobic and aerobic digesters treating municipal wastewater solids. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2010[citado 29

- Abril 2011]; 44(23): 9128–9133. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es102765a>
13. Figueira V, Serra E, Manaia CM. Differential patterns of antimicrobial resistance in population subsets of *Escherichia coli* isolated from waste and surface waters. *Sci Total Environ* [Internet]. 2011[citado 26 Abril 2011]; 409(6): 1017-23. Disponible en: doi: 10.1016/j.scitotenv.2010.12.011.
 14. Fuente fria DB, Ferreira AE, Corção G. Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from hospital wastewater and superficial water: are they genetically related? *J Environ Manage* [Internet]. 2011[citado 29 Abril 2011]; 92(1):250-5. Disponible en: [doi: 10.1016/j.jenvman.2010.09.001](http://doi.org/10.1016/j.jenvman.2010.09.001). Epub 2010 Sep 29.
 15. García Sánchez JL, Varona Rodríguez FA. Resistencia antimicrobiana [Internet]. En: *Antimicrobianos: consideraciones para su uso en pediatría*. La Habana: Ecimed; 2009[citado 30 Abril 2011]. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/libros/antimicrobianos/cap2.pdf>
 16. Gentry EM, Kalsbeek WD, Hogelin GC, Jones JT, Gaines KL, Forman MR, et al. The behavioral risk factor surveys: II. Design, methods, and estimates from combined state data. *Am J Prev Med* [Internet]. 1985 [citado 29 abr 2011]; 1(6):9-14. PMID: 3870927
 17. Gousia P, Economou V, Sakkas H, Leveidiotou S, Papadopoulou C. Antimicrobial resistance of major foodborne pathogens from major meat products. *Foodborne Pathog Dis* [Internet]. 2011[citado 29 abr 2011]; 8(1):27-38. PMID: 21039131
 18. Hamm RM, Hicks RJ, Bembien DA. Antibiotics and respiratory infections: are patients more satisfied when expectations are met? *J Fam Pract* [Internet]. 1996 [citado 26 abr 2011]; 43(1):56-62. PMID: 8691181
 19. Karczmarczyk M, Martins M, Mc Cusker M, Mattar S, Amaral L, Leonard N, et al. Characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* food and animal isolates from Colombia: identification of a qnrB19-mediated quinolone resistance marker in two novel serovars. *FEMS Microbiol Lett* [Internet]. 2010 [citado 29 Abril 2011]; 313(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/doi/10.1111/j.1574-6968.2010.02119.x/abstract>
 20. Lanthier M, Scott A, Lapen DR, Zhang Y, Topp E. Frequency of virulence genes and antibiotic resistances in *Enterococcus* spp. isolates from wastewater and feces of domesticated mammals and birds, and wildlife. *Can J Microbiol* [Internet]. 2010 [citado 29 Abril 2011]; 56(9): [aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/W10-046>
 21. Lanzas C, Lu Z, Gröhn YT. Mathematical modeling of the transmission and control of foodborne pathogens and antimicrobial resistance at

- preharvest. Foodborne Pathog Dis [internet]. 2011 [citado 29 abr 2011]; 8(1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.liebertonline.com/whalecom0/doi/abs/10.1089/2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed/fpd.2010.0643?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
22. Lesho E, Craft D, Kirkup BC Jr, Waterman P, Summers A, Vahey MT, et al. Surveillance, characterization, and preservation of multidrug-resistant bacteria. Lancet Infect Dis [internet]. 2011 [citado 27 abr 2011]; 11(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.sciencedirect.com/whalecom0/science?ob=ArticleURL&udi=B6W8X-51RSSGW-&user=2778716&coverDate=01%2F31%2F2011&rdoc=1&fmt=high&orig=gateway&origin=gateway&sort=d&docanchor=&view=c&acct=C000049744&version=1&urlVersion=0&userid=2778716&md5=ca48a498cfc4dea46dd6ff4c19a18ac7&searchtype=a>
 23. Macfarlane J, Holmes W, Macfarlane R, Britten N. Influence of patients' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study. BMJ [Internet].1997[citado 27 abr 2011]; 315(7117):1211-4. PMID: 9393228
 24. Nordlie AL, Andersen BM. Parents' attitude to physician's role in the prescription of antibiotics to their children. Am J Prev Med [Internet].1985 [citado 27 abril 2011]; 1(6):9-14. PMID: 3870927
 25. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: Programas y Proyectos; 2011 [citado 30 abr 2011].Disponible en: Farmacorresistencia. Resistencia a los antimicrobianos:[aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/es/index.html>
 26. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington, DC: Resistencia antimicrobiana; 2011 [citado 30 abr 2011]:[aprox. 10 pantallas]. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/antimicrob.htm>
 27. Palmer DA, Bauchner H. Parents' and physicians' views on antibiotics. Pediatrics [Internet].1997 [citado 30 abr 2011]; 99(6):6. PubMed PMID: 9164802
 28. Trepka MJ, Belongia EA, Chyou PH, Davis JP, Schwartz B. The effect of a community intervention trial on parental knowledge and awareness of antibiotic resistance and appropriate antibiotic use in children. Pediatrics [Internet].2001[citado 30 abr 2011]; 107(1):E6. PMID: 11134470
 29. Vinson DC, Lutz LJ. The effect of parental expectations on treatment of children with a cough: a report from ASPN. J Fam Pract [Internet].1993 [citado 30 abr 2011]; 37(1):23-7.PMID: 8345335

30. Zamora Gutierrez AD, Aguilar Liendo AM, Cordero Valdivia D. Attitudes of Bolivian pharmacists in dealing with diarrhea cases. Bull Pan Am Health Organ [Internet]. 1995 [citado 30 abr 2011]; 29(4):322-7. PMID: 8605523

Recibido: 30 de enero de 2015

Aprobado: 19 de febrero de 2015

Dra. Yamil Fernández Betancourt. Facultad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba. **Email:** pucha@infosol.gtm.sld.cu