

Resistencia a los antibióticos: Una revisión bibliográfica.

Antibiotic Resistance: A Literature Review.

Rodrigo Zumbado Morales ¹Ariana Barquero Montero ²Oscar Hidalgo Mora ³.

1 Bachiller en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, UCIMED, San José, Costa Rica.

2 Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, UCIMED, San José, Costa Rica.

3 Médico general, Instituto de Investigación en Ciencias Médicas, IICIMED, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, UCIMED, San José, Costa Rica.

Contacto: ohidalgo_f@hotmail.com

RESUMEN

La resistencia antibiótica representa actualmente una de las mayores amenazas de salud a nivel global. El rápido desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos supone un reto a la comunidad científica para encontrar nuevas maneras de controlar las infecciones bacterianas y al mismo tiempo lograr crear nuevos antibióticos para reemplazar los que ahora no son útiles. Las consecuencias de esta crisis ya son visibles en el aumento de enfermedades y muertes, con aproximadamente 2.8 millones de infecciones y 700.000 muertes a nivel global por año. La causa principal de esta crisis es el inadecuado uso que se le da a los antibióticos, por lo tanto, para combatir la resistencia antibiótica se debe informar a la población sobre el uso correcto de los antibióticos y de esta manera detener el problema antes de que empiece. Así que los gobiernos de cada país deben invertir tanto en campañas públicas para concientizar a la población acerca del adecuado uso de los antibióticos y la resistencia antibiótica, como en estudios para conocer las áreas de desconocimiento de la población. Esto permitirá que las campañas públicas se dirijan tanto a las áreas de desconocimiento, como a los grupos poblacionales que más desconocimiento tienen.

Palabras Clave: Antibiótico Uso Resistencia Bacteria.

ABSTRACT

Antibiotic resistances currently represent one of the greatest global health threats. The rapid development of antibiotic-resistant bacteria is challenging the scientific community to find new ways to control bacterial infections while also creating new antibiotics to replace those that are now useless. The consequences of the crisis are already visible in the increase in illness and death, with approximately 2.8 million infections and 700,000 deaths globally per year. The main cause of this crisis is the inappropriate use of antibiotics, therefore, to combat antibiotic resistance, the population must be informed about the correct use of antibiotics and thus stop the problem before it starts. So the governments of each county must invest both in public campaigns to make the population aware of the proper use of antibiotics and antibiotic resistance, as well as in studies to discover the areas of ignorance of the

Cómo citar:

Zumbado Morales, R., Barquero Montero, A., & Hidalgo Mora, O. . Resistencia a los antibióticos: Una Revisión Bibliográfica. Revista Ciencia Y Salud, 6(3), Pág. 145-153. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.500>

Recibido: 05/May/2022

Aceptado: 26/May/2022

Publicado: 17/Jun/2022



population. This will allow public campaigns to target areas of ignorance and the population groups that are most unaware.

Keywords: antibiotic; use; resistance; awareness; bacterium.

INTRODUCCIÓN

La resistencia antibiótica es el fenómeno que ocurre cuando los microbios ya no reaccionan ante los antibióticos diseñados para eliminarlos (1). Es una problemática conocida desde el origen de los antibióticos en el siglo veinte, sin embargo, actualmente muchos miembros de la comunidad científica la consideran una epidemia. Esto se evidencia cuando en el 2016 en la Asamblea General de las Naciones Unidas se declara la resistencia antibiótica como la mayor amenaza a nivel global (2). Se sabe de la urgencia de la creación de nuevos antibióticos, sin embargo, de no haber concientización sobre el adecuado uso de estos, el problema persistirá (3).

Por lo tanto, la resistencia antibiótica supone un reto para la salud pública, ya que se ha visto que infecciones comunes como las del tracto urinario (ITU) y el tracto respiratorio, se han vuelto más difíciles de tratar (4). En México se demostró que el agente más común de las ITU, *Escherichia coli*, se presenta en un 49% como una infección resistente (5). Esto impacta tanto en la salud de la población, como en la economía de los países, ya que estas infecciones comunes van a necesitar una mayor atención médica (6). Además, se estima que las muertes anuales por microorganismos resistentes alcanzan las 700.000 actualmente (7) y para el año 2050 lleguen a las 10 millones (8).

Así que el estudio de las principales causas por las que se genera la resistencia es vital para su abordaje. Dentro de las causas más importantes se encuentra el inadecuado uso de los antibióticos en la población (9). Múltiples campañas a lo largo del mundo se han dirigido a combatir esta problemática, buscando crear un mayor grado de concientización sobre el adecuado uso y la problemática actual (10,11). Por lo tanto, el objetivo de esta revisión bibliográfica radica en actualizar el impacto de la resistencia antibiótica y el papel del inadecuado uso de los antibióticos como principal causante de la resistencia antibiótica, para que así la comunidad científica concientice sobre esta problemática que está afectando a toda la población.

Materiales y Métodos

En el desarrollo de esta revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda en diversas bases de datos con el propósito de encontrar los artículos que mejor se adaptarán a esta revisión. En la base de datos PubMed se realizó una búsqueda con las palabras clave “antibiótico”, “uso”, “resistencia” y “concientización” en inglés, y se hallaron 402,883 artículos. Se realizó lo mismo en la base de datos SCIELO y se obtuvieron 2,241 artículos. Por último, se realizó una búsqueda en la plataforma Google Scholar, específicamente sobre el impacto de la resistencia antibiótica en el desarrollo de la medicina para una perspectiva más enfocada a las repercusiones en el campo médico. Se consultó también la página de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hallando 144 comunicados, y también la página del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA) en busca de reportes en Costa Rica. El rango de años que fue considerado al seleccionar los artículos fue entre 2008 - 2022, un plazo de 14 años en total. El método de selección de los artículos utilizados involucró más de un factor, pero principalmente se basó en cuáles artículos se adaptan de mejor manera a la perspectiva que se le quería dar a la revisión bibliográfica. Si bien uno de los factores más importantes a considerar es el plazo que ha transcurrido desde la publicación del artículo, en algunos casos se le dio prioridad a la calidad e información brindada por el mismo. Por ejemplo, en el caso del artículo publicado en el año 2008, se tomó en cuenta esta revisión porque brinda una perspectiva sobre cómo el fenómeno de la resistencia antibiótica afecta la medicina y el ejercicio de esta, lo cual es un

punto de interés que se desea recalcar en esta revisión ya que puede motivar e impulsar la concientización en relación con este fenómeno. Un total de 31 artículos serán discutidos en esta revisión.

Desarrollo

Historia de los antibióticos y la resistencia antibiótica

La historia de los antibióticos inicia en 1910 con el descubrimiento del Salvarsán o Arsfenamina, el primer tratamiento efectivo para la Sífilis y la Tripanosomiasis humana africana. Desde entonces, los antibióticos han cambiado y evolucionado la medicina, además de que han aumentado la expectativa de vida por 23 años. La etapa dorada de los antibióticos comenzó en 1928 con el descubrimiento de la Penicilina, donde se impulsó la búsqueda de nuevas terapias antimicrobianas. Sin embargo, después de esto comenzó un descenso en el desarrollo de antibióticos, lo cual, junto a la evolución de la resistencia antibiótica, lleva a la crisis actual (12).

La resistencia antibiótica no es una preocupación reciente, se conoce desde los inicios del descubrimiento de los antibióticos. El descubrimiento y uso de antibióticos inició a mediados del siglo veinte cuando Alexander Fleming descubrió la penicilina. En ese momento, Fleming advirtió que no es difícil crear un microorganismo resistente a la penicilina en el laboratorio, esto mediante la exposición del microorganismo a dosis de penicilina insuficientes para matarlo y que esto podía pasar también en el cuerpo humano. La resistencia antibiótica es un aspecto natural de la evolución bacteriana, sin embargo, este proceso se ha acelerado anormalmente debido al uso inapropiado de los antibióticos. El origen de esta problemática ha sido estudiada y explicada desde diferentes perspectivas, donde se han utilizado términos como adaptación y entrenamiento para describir la habilidad de los microorganismos a adquirir características que les permitan inmunizarse contra un antibiótico diseñado especialmente para eliminarlas. Se han desarrollado diversos estudios sobre la evolución bacteriana y estos han permitido observar que la resistencia es causada por la acción de enzimas adaptativas que hidrolizan el antibiótico y dichas enzimas surgían en microorganismos que habían sido sometidos a diferentes concentraciones del medicamento, este fenómeno es lo que se denomina entrenamiento (13).

Impacto de la resistencia antibiótica

La resistencia antibiótica se percibe como un problema de salud pública, ya que las cepas resistentes comprometen la efectividad de los antibióticos utilizados para tratar distintas infecciones. Las enfermedades infecciosas han sido por mucho tiempo una de las principales causas de muerte a nivel mundial por lo que la introducción de los antibióticos ha sido una herramienta de vital importancia para controlarlas. Al comprometer la efectividad de los antibióticos, se compromete directamente la capacidad de tratar las distintas enfermedades infecciosas para las cuales solían existir antibióticos efectivos. Esto afecta significativamente las estrategias de salud pública, ya que se reducen las opciones de tratamiento eficaz, se prolonga el tiempo de recuperación y se debe recurrir a medios que tienden a ser más costosos y menos accesibles (14).

El valor de los agentes antimicrobianos se basa en el hecho de que enfermedades que antes causaban la muerte a gran escala pudieron ser controladas, de manera que por generaciones ha disminuido el miedo y la posibilidad de morir a manos de una infección común. Sin embargo, este gran logro empezó a verse perjudicado cuando las bacterias, primeramente, seguidas por los hongos y los virus, comenzaron a desarrollar la capacidad de adaptarse al ataque de los antibióticos. Esto es posible debido a la capacidad de estos microorganismos para modificar su ADN mediante procesos de mutación que les permiten adquirir una resistencia a los agentes antimicrobianos (15).

Por lo tanto, la amenaza de la resistencia antibiótica es tan grave que se estima que alrededor de 700 000 personas mueren cada año debido a microorganismos resistentes (7). Para el 2019, se estimó un promedio de 4.95 millones de muertes relacionadas a bacterias resistentes y de las cuales 1.27 millones son atribuidas a

esta problemática (16). Además, para el año 2050 se estima que las muertes por microorganismos resistentes alcance los 10 millones si no se elaboran más estrategias efectivas para combatir la problemática (8).

Bacterias con mayor resistencia

La resistencia a los antibióticos varía a lo largo del mundo dependiendo del tipo de infecciones. Sin embargo, sí se puede ver un predominio de ciertos microorganismos con resistencia en gran parte del mundo. La OMS mediante el Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia y Uso de Antimicrobianos, GLASS por sus siglas en inglés, realiza un comunicado de las principales infecciones bacterianas y los principales antibióticos a los cuales presentan resistencia, para así ejemplificar la situación actual (3).

Por ejemplo, respecto a las infecciones del tracto urinario (ITU) por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en países miembros del GLASS, la resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino varía desde un 8.4% hasta un 92.9%. Mientras que la resistencia de *K. pneumoniae* a este mismo antibiótico, varía desde un 4.1% hasta un 79.4% (3).

Respecto a las ITU, en Costa Rica para el 2018 el 68.9% de los aislamientos en orina fueron de *E. coli* (56.8) y *Klebsiella spp.* (12.1%), donde la mayoría de aislamientos fueron de origen comunitario. Por lo tanto, respecto a los perfiles de resistencia de *E. coli*, se vio que el mayor porcentaje de resistencia se observó para ampicilina, ampicilina-sulbactam, cefalotina, ácido nalidíxico, ciprofloxacino y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX). Mientras que para *Klebsiella spp.* el principal microorganismo aislado fue *K. pneumoniae*, que presentó una resistencia a ampicilina-sulbactam, cefalotina, ceftazidima, cefotaxima, gentamicina, ácido nalidíxico, ciprofloxacina, nitrofurantoína y TMP/SMX principalmente (17).

Además, otra manera para ejemplificar mejor esta problemática, la OMS realizó una lista de los patógenos prioritarios para investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, ya que se están quedando sin tratamiento y atentan contra la vida. En la tabla #1 se pueden ver las categorías, los distintos microorganismos y a los antibióticos que son resistentes (18).

Una vez evidenciado el amplio espectro de bacterias que poseen resistencia, se puede esclarecer mejor la problemática que tiene la resistencia antibiótica. Dentro del espectro de antibióticos que ya no funcionan, se evidencian los principales que se suelen utilizar para tratar estos patógenos, haciendo evidente que poco a poco las infecciones se están quedando sin tratamiento eficaz.

Conocimiento sobre el uso de los antibióticos y la resistencia antibiótica

La resistencia antibiótica y el uso de los antibióticos se relacionan de una manera estrecha, siendo el inadecuado uso de los antibióticos el principal impulsor de la resistencia antibiótica (19). Tanto por modelos matemáticos como por estudios estadísticos, se ha demostrado que el inadecuado uso de estos fármacos conduce a un aumento en la resistencia antibiótica (9,19).

Por esto, la evaluación del conocimiento del uso de antibióticos y sobre la resistencia antibiótica, es un pilar para combatir esta problemática. En el 2015, la Organización Mundial de la Salud evaluó mediante una encuesta el nivel de conocimiento que tenía la población en distintas regiones del mundo sobre el uso de antibióticos y la resistencia antibiótica (20). Esta encuesta ha sido adaptada en distintos países a lo largo del mundo, buscando evidenciar los conocimientos, hábitos al momento de uso, variables sociodemográficas, entre otras variables. Respecto al conocimiento de los antibióticos y su uso, un estudio llevado a cabo en Chipre, encontró que aunque existe una alta concienciación sobre el uso de los antibióticos, sigue existiendo desconocimiento en áreas específicas, ya que un tercio de los participantes piensa que los antibióticos funcionan contra los virus (21). También, un estudio realizado en Vietnam con el objetivo de explorar la concientización sobre el uso de antibióticos, la resistencia antibiótica y detectar factores asociados, obtuvo que de los 1000 participantes, solamente el 18.8% conocía que la resistencia antibiótica es un efecto negativo del uso de antibióticos (22). Además, otro estudio realizado en Chipre evidenció que el 81.9% de los encuestados tomaría un antibiótico

que le sobrara a un familiar que utilizó para los mismos síntomas. También el 40,8% dijo que volvería a pedir el mismo antibiótico que utilizó previamente para los mismos síntomas (23). Otro estudio realizado en Jordania demostró que el 44.2% y 31.9% de los participantes que consumieron antibióticos en el último año, refirieron concluir su tratamiento cuando los síntomas no mejoran en los primeros días y cuando desaparecieron los síntomas respectivamente (24).

Respecto a las variables sociodemográficas, un estudio realizado en Ghana estudió la existencia de una asociación entre el nivel de educación y el estatus profesional, con el nivel de conocimiento sobre la resistencia antibiótica, encontrando que los participantes con un nivel de educación bajo eran los que tenían mayor nivel de conocimiento, sin embargo no fue significativo (25). Por lo tanto, el desconocimiento sobre el adecuado uso de antibióticos y la resistencia antibiótica es una problemática que se ha evidenciado a lo largo del mundo y que varía dependiendo del país, región, estatus socioeconómico, grado de escolaridad, profesión y múltiples variables según cada país. En la tabla #2 se evidencian los objetivos de los estudios previos y las conclusiones que obtuvieron, con el fin de conocer mejor sobre este tópico.

Esta documentación hace posible que los países puedan hacer campañas de concientización sobre el uso de los antibióticos y la resistencia antibiótica, haciendo énfasis en los desconocimientos de sus poblaciones. Esto toma especial importancia ya que la lucha contra la resistencia antibiótica no debe ser individual, sino una lucha multinacional que concierne a todo el mundo (2,19,26). Por lo tanto, cada país debería tener documentación del conocimiento que tiene la población acerca de los antibióticos y la resistencia antibiótica.

Campañas de concientización antibiótica

Para combatir la resistencia antimicrobiana, la Organización Mundial de la Salud elaboró un plan de acción mundial, donde se aborda una serie de acciones que deben tomar los países miembros. En el marco de acción, el primer objetivo contempla a las campañas de concientización, donde se insta a los países a fomentar la concientización sobre la resistencia antimicrobiana y el adecuado uso de antimicrobianos, mediante programas de comunicación pública (26).

Las campañas públicas para la concientización y el adecuado uso de antibióticos emplean múltiples materiales para difusión de información. Entre los principales medios de difusión se encuentra el material impreso, en línea, la televisión, la radio, ruedas de prensa y congresos para los profesionales en salud (10). Además con el avance e impacto de las redes sociales en la sociedad, se han creado campañas a través de estas, donde por ejemplo usan Hashtags para poder darle visibilidad y diseminación a las campañas (27).

La eficacia de estos programas ha sido cuestionada (28), sin embargo, se ha visto que la implementación de estas campañas a lo largo de los años ha mejorado la concientización sobre la resistencia antibiótica y el adecuado uso de los antibióticos (29).

Uso adecuado de la antibioticoterapia

Para evitar el progreso de la resistencia antibiótica y prevenir el desarrollo de la misma, se debe empezar por implementar el uso correcto de los antibióticos y para hacer esto, se debe dar un proceso de concientización y educación.

Al recetar un antibiótico, el médico encargado siempre debe proveer instrucciones sobre cómo utilizarlo y estas deben ser cumplidas para asegurar el éxito del tratamiento y además prevenir el desarrollo de la resistencia antibiótica. Un punto importante a seguir es que se debe terminar el tratamiento aunque ya se haya notado una mejoría, por ejemplo, si el antibiótico se prescribió por 8 días pero al día 5 ya el paciente se encuentra recuperado, igualmente debe continuar utilizando el antibiótico hasta el día 8. El interrumpir el uso del antibiótico antes de tiempo evita que se puedan erradicar todos los microorganismos presentes por lo que estos se reproducen y se terminan desarrollando bacterias más resistentes (30).

Un error común es utilizar antibióticos para infecciones virales como una gripe y en este caso no aplica el uso de los mismos. Los antibióticos se utilizan en infecciones provocadas por bacterias como la infección de garganta por estreptococos, la infección urinaria, afecciones como la septicemia, entre otros. Por esta razón es importante consultar a un médico sobre si el caso específico requiere antibiótico o el tratamiento sería otro, ya que muchas veces se utilizan antibióticos en casos que no los requieren (30, 31).

Es parte de la responsabilidad de las entidades de salud pública es proveer el conocimiento necesario para asegurar el uso adecuado de los antibióticos, por esta razón organizaciones como la Organización Panamericana de la Salud desarrolló una guía sobre cómo implementar esta causa llamada Recommendations for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: Manual for Public Health Decision-Makers. En dicho manual se brindan lineamientos básicos para las autoridades de salud sobre intervenciones y prácticas efectivas para el manejo de la resistencia antibiótica. Además, se incluyen datos que pretenden concientizar sobre las consecuencias de utilizar incorrectamente los antibióticos; aumenta las reacciones adversas a las drogas, aumenta la mortalidad en hospitales, aumenta el tiempo de estadía en hospital, crea infecciones provocadas por bacterias resistentes, entre otros (30).

CONCLUSIÓN

El inadecuado uso de los antibióticos está influenciado por el nivel de conocimiento sobre los antibióticos y la resistencia antibiótica de las poblaciones. Este desconocimiento que lleva al empleo inadecuado de los antibióticos, perpetúa la problemática mundial que es la resistencia antibiótica. Múltiples estudios han evidenciado los niveles de desconocimiento de las poblaciones, permitiendo entender que estos varían según múltiples variables. De esta manera, el empleo de campañas públicas para la concientización y educación de la población acerca de los antibióticos y la resistencia antibiótica que abordan las carencias puntuales según cada población y que se realicen de manera anual, resultan un pilar para combatir esta problemática mundial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hipólito Unanue FI. Resistencia a los antibióticos. Dia [Internet]. 2018 [citado el 25 de febrero de 2022];57(2):91-3. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
2. Cars O, Chandy SJ, Mpundu M, Peralta AQ, Zorzet A, So AD. Resetting the agenda for antibiotic resistance through a health systems perspective. Lancet Glob Health [Internet]. 2021;9(7):e1022-7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00163-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00163-7)
3. Antimicrobial resistance [Internet]. Who.int. [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistanc>
4. van Hecke O, Wang K, Lee JJ, Roberts NW, Butler CC. Implications of antibiotic resistance for patients' recovery from common infections in the community: A systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis [Internet]. 2017;65(3):371-82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix233>
5. Sierra-Díaz E, Hernández-Ríos CJ, Bravo-Cuellar A. Antibiotic resistance: Microbiological profile of urinary tract infections in Mexico. Cir Cir [Internet]. 2019;87(2):176-82. Available from: <http://dx.doi.org/10.24875/CIRU.18000494>
6. Zhen X, Lundborg CS, Sun X, Hu X, Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: a systematic review. Antimicrob Resist Infect Control [Internet]. 2019;8(1):137. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-019-0590-7>

7. Tackling drug-resistant infections globally [Internet]. Amr-review.org. [cited 2022 Jan 26]. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
8. De A. NO PODEMOS ESPERAR: ASEGURAR EL FUTURO CONTRA LAS INFECCIONES FARMACORRESISTENTES INFORME PARA EL SECRETARIO GENERAL DE LAS NACIONES UNIDAS [Internet]. Who.int. [cited 2022 Feb 14]. Available from: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_ES.pdf
9. Arepyeva MA, Kolbin AS, Sidorenko SV, Lawson R, Kurylev AA, Balykina YE, et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. 2017;8:148-56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2016.11.010>
10. Huttner B, Saam M, Moja L, Mah K, Sprenger M, Harbarth S, et al. How to improve antibiotic awareness campaigns: findings of a WHO global survey. BMJ Glob Health [Internet]. 2019;4(3):e001239. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001239>
11. Ho ML, Cowling BJ, Seto WH, Wong LC, Wong TY. Determinants of an effective antibiotic campaign: Lessons from Hong Kong. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. 2014;2(4):334-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2014.08.001>
12. Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. Current opinion in microbiology, 51, 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
13. Celis Bustos Yamile Adriana, Rubio Vivian Vanesa, Camacho Navarro María Marcela. Perspectiva histórica del origen evolutivo de la resistencia a antibióticos. Rev. colomb. biotecnol [Internet]. 2017 Dec [cited 2022 Feb 25]; 19(2): 105-117. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-34752017000200105&lng=en. <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v19n2.69501>.
14. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2015 [citado el 15 de marzo de 2022];33(10):692-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-resistencia-bacteriana-antibioticos-una-crisis-S0213005X14003413>
15. Prada Guillermo. IMPACTO DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN EL DESARROLLO DE LA MEDICINA CONTEMPORÁNEA. rev.fac.med [Internet]. 2008 June [cited 2022 Mar 14]; 16(1): 9-11. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562008000100002&lng=en.
16. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet [Internet]. 2022;399(10325):629-55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
17. Jiménez Pearson Antonieta*, Chaverri Murillo Jorge, Pérez Corrales Cristian, Ramírez Cardoce Manuel, Bolaños Acuña Hilda María y Grupo de trabajo de la Estrategia para la Vigilancia de Laboratorio de la resistencia a los antimicrobianos en microorganismos de importancia en salud pública. Informe técnico: Estrategia para la Vigilancia de laboratorio de la resistencia a los antimicrobianos de microorganismos de importancia en salud pública [Internet]. Inciensa.sa.cr. 2020 [cited 2022 May 23]. Available from: https://www.inciensa.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/informes_vigilancia/2020/CNRB/Informe%20Estrategia%20Vigilancia%20RAM%20Inciensa-Costa%20Rica%202018.pdf

18. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. Who.int. [cited 2022 May 23]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
19. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2018;115(15):E3463–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
20. World Health Organization. Antibiotic resistance: multi-country public awareness survey. Genève, Switzerland: World Health Organization; 2015.
21. Michaelidou M, Karageorgos SA, Tsioutis C. Antibiotic use and antibiotic resistance: Public awareness survey in the republic of Cyprus. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2020;9(11):759. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9110759>
22. Van Ha T, Nguyen AMT, Nguyen HST. Public awareness about antibiotic use and resistance among residents in highland areas of Vietnam. *Biomed Res Int* [Internet]. 2019;2019:9398536. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/9398536>
23. Ilktac M, Tarabishi MT, Ozbirtan P, Gulcan C, Celik G. A public awareness study about antibiotic consumption habits and antibacterial resistance in north-eastern region of Cyprus. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2020;14(5):463–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.11936>
24. Abdel-Qader DH, Albassam A, Ismael NS, El-Shara' AA, Shehri A, Almutairi FS, et al. Awareness of antibiotic use and resistance in Jordanian community. *J Prim Care Community Health* [Internet]. 2020;11:2150132720961255. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2150132720961255>
25. Effah CY, Amoah AN, Liu H, Agboyibor C, Miao L, Wang J, et al. A population-base survey on knowledge, attitude and awareness of the general public on antibiotic use and resistance. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2020;9(1):105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-020-00768-9>
26. Antimicrobial Resistance División. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Who.int. World Health Organization; [cited 2022 Mar 15]. Available from: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241509763>
27. Mackenzie DG, Ong DS, Ashiru-Oredope D. World Antibiotic Awareness Week and European Antibiotic Awareness Day, November 2018: An analysis of the impact of Twitter activity. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;56(6):106209. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106209>
28. Mason T, Trochez C, Thomas R, Babar M, Hesso I, Kayyali R. Knowledge and awareness of the general public and perception of pharmacists about antibiotic resistance. *BMC Public Health* [Internet]. 2018;18(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-018-5614-3>
29. Bruyndonckx R, Coenen S, Hens N, Vandael E, Catry B, Goossens H. Antibiotic use and resistance in Belgium: the impact of two decades of multi-faceted campaigning. *Acta Clin Belg* [Internet]. 2021;76(4):280–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17843286.2020.1721135>
30. Preguntas y respuestas sobre el uso de antibióticos. (2021, June 16). Cdc.gov. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/sp/should-know.html>

31. Pan American Health Organization. Florida International University. Recommendations for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: Manual for Public Health Decision-Makers. Washington, D.C.: PAHO, FIU; 2018. <https://doi.org/10.37774/9789275120408>