

## Editorial

# Superbacterias: la pesadilla del nuevo milenio

Fabricio González-Andrade, MD, PhD<sup>1</sup>

### Introducción

Las super bacterias o *superbugs* son cepas de bacterias resistentes a varios tipos de antibióticos. En el 2.013, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estimó que estas bacterias resistentes a los medicamentos infectaron al menos a 2'049.442 personas, y causaron al menos 23.000 muertes.<sup>1-5</sup> El costo económico total de la resistencia a los antibióticos es difícil de calcular. Las estimaciones varían, pero en USA se estima un costo tan alto como US\$ 20 mil millones en los costes sanitarios directos en exceso, con costos adicionales para la sociedad por la pérdida de productividad de hasta US\$ 35 mil millones al año, dato del 2.008.<sup>2,3</sup>

La resistencia puede ser intrínseca, es decir, bacterias que llevan genes que les permiten sobrevivir a la exposición a los antibióticos, o adquirida como parte de la selección natural, esto es, cambios aleatorios o mutaciones se producen en los genes de las células bacterianas individuales, y/o el gen que transporta resistencia a los antibióticos se pasa entre las bacterias.<sup>3</sup> El resultado es la creación de bacterias que llevan genes de resistencia a diferentes antibióticos, denominado como *superbugs*.<sup>3</sup>

Los antibióticos han representado a la primera línea de defensa para el tratamiento de infecciones bacterianas desde 1935, cuando se introdujeron los primeros compuestos que contienen azufre. La sustancia antimicrobiana original, aislada a partir de *Penicillium* el hongo es el precursor de la penicilina. Algunos antibióticos desarrollados más recientemente se han diseñado químicamente. Desafortunadamente el aumento de uso y, el mal uso de antibióticos ha dado lugar a un aumento del número de bacterias patógenas resistentes a uno o más antibióticos. Un ejemplo de esto, es la prescripción de antibióticos para las infecciones virales o la falta de adherencia de los pacientes para completar el tratamiento con el regimiento completo de antibióticos, puede conducir a la formación de nuevas bacterias resistentes a los antibióticos que son intratables, y pueden conducir a la muerte del paciente.<sup>1-5</sup>

La resistencia a los antibióticos también puede resultar de bacterias expuestas a los antibióticos en el medio ambiente.<sup>3</sup> Más del 70% de los antibióticos que se venden en los EE.UU. se utilizan como suplementos a la alimentación animal. Las bacterias intestinales en los animales alimentados con dichos alimentos muestran rápidamente resistencia a los antibióticos y, en algunos casos, han transferido esta resistencia a los microbios patógenos del medio ambiente. En Ecuador, un país en desarrollo, no existe suficiente información para establecer la presencia de estos super patógenos, pero cada vez se hace más difícil el tratamiento de pacientes con infecciones crónicas y recurrentes, que no responden a ningún tratamiento estándar.

### Clasificación<sup>1,2</sup>

El CDC clasifica a estas super bacterias según el impacto que causan en la Salud Pública en tres grupos, estos grupos pueden ser distintos en cada país. Estos son: nivel urgente, grave y preocupante. **Los microorganismos con un nivel de amenaza urgente** son el *Clostridium difficile*, las enterobacterias resistentes a carbapenem, la *Neisseria gonorrhoeae* droga resistente.

---

<sup>1</sup> Profesor titular de la Carrera de Medicina, Universidad Central del Ecuador. Especialista en Medicina Interna y Genética Médica.

### Correspondencia:

Fabricio González-A. e-mail: [fabriciogonzaleza@gmail.com](mailto:fabriciogonzaleza@gmail.com) Facultad de Ciencias Médicas, U. Central.

Este grupo tiene el potencial de extenderse en la población, y es una amenaza grave para la salud pública, por lo que requiere medidas para limitar su crecimiento. **Los microorganismos con un nivel de amenaza grave** son *Acinetobacter* multi-drogo resistente, *Campylobacter* drogo-resistente, *Candida* resistente a fluconazol, Enterobacterias productoras de espectro ampliado de  $\beta$ -lactamasa (ESBLs), *Enterococcus* vancomicina-resistente (VRE), *Pseudomonas aeruginosa* multi-drogo resistente, *Salmonella* no-tífica drogo resistente, *Salmonella* tífica drogo resistente, *Shigella* drogo resistente, *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* drogo resistente, tuberculosis drogo resistente (MDR y XDR). Estos son amenazas significativos. Por su baja incidencia interna o poca disponibilidad razonable de agentes terapéuticos, no se consideran urgentes, pero podrían empeorar, sin una adecuada vigilancia de la salud pública y sin actividades de prevención oportunas y correctas. Finalmente, están **los microorganismos con un nivel de amenaza preocupante** como *Staphylococcus aureus* vancomicina-resistente (VRSA), *Streptococcus* del grupo A eritromicina-resistente, y *Streptococcus* del grupo B clindamicina-resistente.

A continuación se describen brevemente algunos de estos patógenos.

### ***Clostridium difficile***<sup>1,6</sup>

Es causa de diarrea potencialmente mortal. Estas infecciones ocurren principalmente en personas que han recibido atención médica reciente y/o antibióticos. A menudo, ocurren en pacientes hospitalizados o recientemente hospitalizados. Aunque la resistencia a los antibióticos utilizados para tratar infecciones por *C. difficile* no es todavía un problema, las bacterias se propagan rápidamente porque tienen resistencia natural a los antibióticos. En el año 2000, surgió una cepa más fuerte de estas bacterias, resistente a las fluoroquinolonas, que comúnmente se utilizan para tratar esta infección. Esta cepa se ha extendido por toda América del Norte y Europa. Es una amenaza para la salud pública, ya que causa más de 250.000 infecciones por año que requieren hospitalización o que afectan a pacientes hospitalizados., produce 14.000 muertes al año, y al menos US\$ 1 mil millones en gastos médicos en exceso por año. Las muertes relacionadas con *C. difficile* aumentaron un 400% entre 2000 y 2007, en parte debido a la presencia de una cepa más fuerte y resistente. Casi la mitad de las infecciones ocurren en personas menores de 65 años, pero más del 90% de las muertes ocurren en personas mayores de 65 años. La mitad de infecciones por *C. difficile* muestran síntomas en hospitalizados o recientemente hospitalizados, y la otra mitad en hogares de ancianos o en personas recientemente atendidos en los consultorios médicos y clínicas.

### **Enterobacterias resistentes a carbapenem (ERCAs)**<sup>1,7</sup>

Causan infecciones intratables que están en aumento entre los pacientes en establecimientos de salud. Las ERCAs se han vuelto resistentes a todo o casi todos los antibióticos, que existen hoy en día. Casi la mitad de los pacientes infectados en los hospitales mueren a causa de la infección. Algunos ERCAs son resistentes a casi todos los antibióticos, incluyendo carbapenems, que a menudo son considerados los antibióticos de último recurso. Por otro lado, más de 9.000 infecciones nosocomiales son causadas por ERCAs cada año. Los laboratorios de los CDC han confirmado al menos un tipo de ERCAs en las instalaciones de salud en 44 estados. Cerca del 4% de hospitales de corta estancia en USA tuvieron al menos un paciente con una infección grave de este tipo, durante el primer semestre de 2012. Alrededor del 18% de los hospitales de agudos a largo plazo tuvo uno. Es una amenaza para la salud pública, ya que se estima que unos 140.000 infecciones nosocomiales por esta bacteria ocurren en USA cada año; aproximadamente 9.300 de ellos son causados por ERCAs. La mitad de las bacteremias que pueden producir la muerte son por esta bacteria. Cada año, 600 muertes son el resultado de infecciones causadas por los dos tipos más comunes de ERCAs: *Klebsiella spp.* carbapenem-resistente y *Escherichia coli* carbapenem-resistente.

### ***Neisseria gonorrhoeae* drogo-resistente**<sup>1,8,9</sup>

Causa la gonorrea, una infección de transmisión sexual que resulta en la descarga y la inflamación de la uretra, el cuello uterino, la faringe, o el recto. La *Neisseria gonorrhoeae* (NG) muestra resistencia a los antibióticos usados como tratamiento. Estos incluyen: cefixima (una cefalosporina oral), ceftriaxona (una cefalosporina inyectable), azitromicina y tetraciclina. Es una amenaza para la salud pública, ya que la gonorrea es la segunda infección de notificación obligatoria más frecuente en USA

y, se transmite fácilmente. Causa complicaciones graves en el sistema reproductivo, y afecta de manera desproporcionada a las minorías étnicas. El control de la gonorrea se basa en la identificación precoz y el tratamiento de las personas infectadas y sus parejas sexuales. Debido a que algunos medicamentos son menos eficaces en el tratamiento de la gonorrea, el CDC ha actualizado recientemente su tratamiento para frenar la aparición de resistencia. Ahora se recomienda únicamente ceftriaxona, además de azitromicina o doxiciclina como tratamiento de primera línea para la gonorrea. La emergencia de la resistencia a las cefalosporinas, especialmente la resistencia a la ceftriaxona, limitaría enormemente el tratamiento, y las opciones y podrían paralizar los esfuerzos de control de la gonorrea. En 2011, se reportaron 321,849 casos de gonorrea en USA, pero se estima que hay más de 800.000 casos anualmente. NG es a menudo resistente a múltiples clases de otros antibióticos, en especial a cefalosporinas, y como resultado, es probable que falle regímenes de tratamiento empíricos. Si NG cefalosporina-resistente se generaliza, el impacto en la salud pública durante el próximo período de 10 años se estima en 75.000 casos adicionales. NG es una de las principales causas de infertilidad y de enfermedad inflamatoria pélvica, causa miles de casos de epididimitis, y cientos de co-infecciones adicionales a la infección por VIH, porque el VIH se transmite más fácilmente cuando alguien está coinfectado con gonorrea. Además, el estimado de costos médicos directos totaliza US\$ 235 millones. La gonorrea es un problema global, que requiere por tanto un enfoque global. Es poco probable prevenir la resistencia de países en desarrollo, pero la rápida detección y el tratamiento eficaz de los pacientes y sus parejas podrían frenar la propagación de la resistencia. La prevención es crítica, así como la detección precoz y, el tratamiento oportuno. Así como terapia de pareja acelerada, la promoción de conductas sexuales más seguras como la abstinencia, la monogamia mutua, y el uso correcto y consistente del condón, son medidas indispensables.

#### **Acinetobacter multi-drogo resistente<sup>4,8,9</sup>**

Es una bacteria gram negativa, que causa neumonía y bacteremia en pacientes críticamente enfermos. Algunas de esas bacterias han empezado a mostrar resistencia los antibióticos. Algunas cepas de *Acinetobacter* son resistentes a casi todos o todos los antibióticos carbapenémicos incluyendo, a menudo considerados antibióticos de último recurso. Alrededor del 63% de *Acinetobacter* se considera resistente a múltiples fármacos, lo que significa al menos tres clases diferentes de antibióticos, y a no curar las infecciones por *Acinetobacter*. Aproximadamente el 2% de las infecciones asociadas a la salud reportados son causadas por *Acinetobacter*, pero la proporción es mayor entre los pacientes críticamente enfermos en ventiladores mecánicos, esto es alrededor del 7%. Es una amenaza para la salud pública, ya que se estima que unos 12.000 infecciones por *Acinetobacter* nosocomiales ocurren en USA cada año. Casi 7.000, o 63%, de ellos son resistentes a múltiples fármacos, y cerca de 500 muertes se atribuyen a estas infecciones.

#### **Campylobacter drogo-resistente<sup>1,8,9</sup>**

Suele causar diarrea, a menudo con sangre, fiebre y calambres abdominales, y a veces causa complicaciones graves como parálisis temporal. Los médicos confían en drogas como la ciprofloxacina y azitromicina para el tratamiento de pacientes con enfermedad severa. Las infecciones resistentes a veces duran más. *Campylobacter* está mostrando resistencia a: ciprofloxacina y azitromicina. *Campylobacter* se estima que causa alrededor de 1,3 millones de infecciones, 13.000 hospitalizaciones y 120 muertes cada año en USA. Este muestra resistencia a la ciprofloxacina en casi 25% de los casos, y resistencia a la azitromicina en 2%. Se espera que los costos sean mayores para las infecciones resistentes porque las infecciones por *Campylobacter* resistentes a los antibióticos duran más.

#### **Candida resistente a fluconazol<sup>1,8,9</sup>**

La candidiasis es una infección fúngica causada por levaduras del género *Candida*. Existen más de 20 especies de levaduras del género *Candida* que pueden causar infección en seres humanos, la más común de las cuales es *Candida albicans*. Las levaduras de *Candida* normalmente viven en la piel y las mucosas sin causar infección. Sin embargo, el crecimiento excesivo de estos microorganismos puede causar síntomas que se desarrollan. Los síntomas de la candidiasis varían dependiendo de la zona del cuerpo que está infectado. *Candida* es la cuarta causa más común de infecciones del torrente

sanguíneo asociadas a la salud en USA. En algunos hospitales es la causa más común de infecciones y tienden a ocurrir en los más enfermos más severos. Algunas cepas de *Candida* son cada vez más resistentes a la primera línea de tratamiento, y a agentes de tratamiento antifúngico de segunda línea. Datos recientes demuestran un marcado cambio entre las infecciones hacia especies de *Candida* con aumento de la resistencia a los fármacos antifúngicos incluyendo azoles y equinocandinas. Es una amenaza para la salud pública, ya que se estima que existen unas 46.000 infecciones por *Candida*, asociadas a la salud que se producen entre los pacientes hospitalizados en USA cada año. El 30% de los pacientes con candidemia con *Candida* resistente a los medicamentos mueren durante su hospitalización. Se estima que cada caso de infección por *Candida* resulta en 3 a 13 días de hospitalización adicional, y un total de US\$ 6.000 a US\$ 29.000 en los costes sanitarios directos. Sobre la base de estas estimaciones, se calcula que las infecciones resistentes por *Candida* pueden agregar millones de dólares en costos excesivos de salud cada año.

### Enterobacterias productoras de espectro ampliado de $\beta$ -lactamasa (ESBLs)<sup>1</sup>

La  $\beta$ -lactamasa es una enzima que permite que las bacterias se vuelvan resistentes a una amplia variedad de penicilinas y cefalosporinas. Las bacterias que contienen esta enzima se conocen como ESBLs. Estas son resistentes a los antibióticos fuertes, incluyendo las cefalosporinas de espectro extendido. Algunos *Enterobacteriaceae* son resistentes a casi todos las penicilinas y cefalosporinas. En estos casos, la opción de tratamiento restante es un antibiótico de la familia de carbapenem. Estos son los fármacos de última instancia, y el uso de ellos también está contribuyendo a la resistencia. Casi 26.000 casos, o 19%, de las infecciones asociadas a la salud son causadas por ESBLs. Los pacientes con bacteremias por ESBLs presentan un 57% más de probabilidades de morir que aquellos con bacteremias causadas por otras cepas. Es una amenaza para la salud pública, ya que se estima que unas 140.000 infecciones nosocomiales ocurren en USA cada año por este patógeno. Se estima que las infecciones causadas por ESBLs en más de US\$ 40.000 en gastos en exceso por ocurrencia. Aproximadamente 26.000 infecciones y 1.700 muertes son atribuibles a ESBLs.

### *Enterococcus vancomicina-resistente (VRE)*<sup>17</sup>

Causan una serie de enfermedades, sobre todo entre los pacientes que recibieron atención médica, pero bacteremias, infecciones del sitio quirúrgico, e infecciones del tracto urinario. *Enterococcus* a menudo causan infecciones entre los pacientes hospitalizados muy enfermos. Algunas cepas de *Enterococcus* son resistentes a la vancomicina, un antibiótico de último recurso, dejando pocas o ninguna las opciones de tratamiento. Cerca de 20.000, 30% de las infecciones asociadas a la salud son causadas por VRE. Se estima que unos 66.000 infecciones nosocomiales por VRE, ocurren en USA cada año. La proporción de infecciones que se producen con una cepa resistente a vancomicina difiere por las especies de *Enterococcus*; 20.000 infecciones por VRE se produjeron entre los pacientes hospitalizados, y 1.300 muertes atribuidas a estas infecciones.

### *Pseudomonas aeruginosa* multi-drogo resistente<sup>1,15-17</sup>

Es una causa común de infecciones asociadas a la salud, incluyendo neumonía, bacteremias, infecciones del tracto urinario, e infecciones del sitio quirúrgico. Algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes a casi todos o todos los antibióticos, incluyendo los aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y carbapenems. Aproximadamente el 8% de todas las infecciones reportados son causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Alrededor del 13% de las infecciones nosocomiales graves causadas por *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes a múltiples fármacos, es decir, varias clases de antibióticos y, no curan estas infecciones. Es una amenaza para la salud pública, ya que se estima que unas 51.000 infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* asociadas a la salud se producen en USA cada año. Más de 6.000, o 13%, de ellos son resistentes a múltiples fármacos, con alrededor de 400 muertes al año atribuidas a estas infecciones.

### *Salmonella* no-tífica drogo resistente<sup>1,8</sup>

Los serotipos *typhi*, *paratyphi* A, *paratyphi* B y *paratyphi* C generalmente causan diarrea, a veces con sangre, fiebre y dolor cólico abdominal. Algunas bacteremias pueden tener complicaciones potencialmente mortales. Las drogas de elección son la ceftriaxona y ciprofloxacina, para el tratamiento de pacientes complicados con infecciones por *Salmonella*. Las infecciones resistentes son

más graves y tienen una mayor tasa de hospitalización. La *Salmonella* no tífica muestra resistencia a ceftriaxona y ciprofloxacina y, otras varias clases de fármacos. Es una amenaza para la salud pública, ya que se estima que causa 1,2 millones de enfermos, con 23.000 hospitalizaciones, y 450 muertes cada año en USA. Los costos médicos directos se estiman en US\$ 365 millones al año. La resistencia a la ceftriaxona es probada en el 3% de *Salmonella* no tífica. Alrededor del 5% son resistentes a cinco o más tipos de drogas. Se espera que los costos sean más altos para las infecciones resistentes que para susceptibles.

### ***Salmonella typhi* drogo resistente <sup>1</sup>**

Causa la fiebre tifoidea, una enfermedad potencialmente mortal. Las personas con fiebre tifoidea por lo general tienen fiebre alta, dolor abdominal y cefalea. La fiebre tifoidea puede conducir a la perforación intestinal, choque y muerte. Las drogas de elección son ceftriaxona, azitromicina y ciprofloxacina para el tratamiento de pacientes con fiebre tifoidea. La *Salmonella typhi* muestra resistencia a las mismas drogas, en el caso de ciprofloxacina, la resistencia es tan común que no se puede utilizar de forma rutinaria. Es una amenaza para la salud pública, ya que se estima que causa aproximadamente 21,7 millones de enfermos en todo el mundo. En USA, causa 5.700 enfermos y 620 hospitalizaciones cada año. La mayoría de enfermedades ocurren en el mundo en desarrollo, donde la enfermedad es común. Las infecciones asociadas a viajeros son más propensas a ser resistentes a los antibióticos. Un cierto nivel de resistencia a la ciprofloxacina se observa en dos tercios de pacientes infectados. Se ha visto la resistencia a la ceftriaxona o azitromicina en algunos países.

### ***Shigella* drogo resistente <sup>1</sup>**

Suele causar diarrea, a veces con sangre, fiebre y dolor abdominal. En ocasiones causa complicaciones graves como artritis reactiva. Los grupos de alto riesgo incluyen niños pequeños, las personas con insuficiente lavado de manos y pobres hábitos de higiene, y los hombres que tienen sexo con hombres. La resistencia a los fármacos de primera línea tradicionales, como la ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol ha llegado a ser tan alta que los médicos ahora tienen que depender de drogas alternativas como la ciprofloxacina y azitromicina para tratar las infecciones. Las infecciones resistentes pueden durar más tiempo que las infecciones con bacterias susceptibles. La *Shigella* muestra resistencia a ciprofloxacina y azitromicina. Es una amenaza para la salud pública, ya que se estima que causa 500.000 casos de enfermedades diarreicas, 5.500 hospitalizaciones, y 40 muertes en USA cada año. La resistencia probada a ciprofloxacina es de 1,6% de los casos, y resistencia a la azitromicina en el 3%. Dado que el tratamiento inicial puede fallar, se espera que los costos puedan ser más altos para las infecciones resistentes.

### ***Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA)<sup>10-14</sup>**

MRSA causa una gama de enfermedades de piel, infecciones de la herida, neumonía y bacteremia que pueden causar sepsis y muerte. Es una de las causas más comunes de las infecciones asociadas a la salud. La resistencia a la meticilina y antibióticos relacionados, como nafcilina, oxacilina y cefalosporinas son motivo de preocupación global. Es una amenaza para la salud pública, ya que se estima que causa 80.461 infecciones invasivas, y 11.285 muertes relacionadas ocurrieron en el 2011, USA. Aunque todavía no es una amenaza común y grave para los pacientes, las infecciones por MRSA en los centros asistenciales parecen estar disminuyendo. Entre 2.005 y 2.011 las tasas globales de infección por MRSA se redujeron un 31%; se observó un mayor descenso, 54%, entre las infecciones que ocurren durante la hospitalización. Durante la última década, las tasas de infecciones de MRSA han aumentado rápidamente entre la población en general, o personas que no han recibido recientemente atención en centros de salud. Existe alguna evidencia de que estos aumentos se están desacelerando.

### ***Streptococcus pneumoniae* drogo resistente <sup>1</sup>**

El neumococo es la causa principal de neumonía bacteriana y meningitis en USA. También es una causa importante causa de bacteremias, otitis y sinusitis. Ha desarrollado resistencia a los medicamentos como la penicilina y eritromicina. Ejemplos de estos fármacos incluyen amoxicilina y la azitromicina. Es una amenaza para la salud pública, ya que se estima que causa 4 millones de episodios de enfermedad, y 22.000 muertes al año. Las otitis media son las infecciones más comunes

en niños, causando 1.5 millones de infecciones, que a menudo resultan en el uso de antibióticos. La neumonía neumocócica es otra forma importante de la enfermedad. Cada año, casi 160.000 niños menores de 5 años acuden a un médico o hospitalizados por neumonía neumocócica. Entre los adultos, más de 600.000 pacientes son atendidos por esta infección. En el 30% de los casos graves las bacterias son totalmente resistentes a uno o más antibióticos clínicamente relevantes. Las infecciones resistentes complican el tratamiento, y pueden resultar en casi 1'200.000 consultas y 7.000 muertes por año. Los casos de neumonía neumocócica resistente resultan 32.000 visitas médicas adicionales, y cerca de 19.000 hospitalizaciones adicionales cada año. Los costos excesivos asociados a estos casos son de US\$ 96 millones. La enfermedad neumocócica invasiva significa que las bacterias invaden el cuerpo, que es normalmente estéril, y cuando esto ocurre, la enfermedad suele ser grave, causando hospitalización o incluso la muerte. La mayoría de los casos y las muertes ocurren entre los adultos de 50 años o más, con las tasas más altas entre las personas de 65 años o más. Casi todos requieren tratamiento en el hospital.

La vacuna antineumocócica conjugada (PCV) es una herramienta eficaz para prevenir las infecciones. El uso de la vacuna no sólo que reduce la carga de la enfermedad neumocócica invasiva, sino que también reduce el uso de antibióticos, y la resistencia al bloquear la transmisión de cepas resistentes. Entre el año 2000 y 2009, la PCV7 ha proporcionado protección contra siete cepas de neumococo, y a comienzo del año 2010 el uso de PCV13, ha expandido la protección a 13 cepas. Lograr una alta cobertura de vacunación y el uso apropiado de antibióticos, disminuye la propagación de la resistencia neumocócica.

### Tuberculosis drogo resistente (MDR y XDR)

La tuberculosis (Tb) es una de las enfermedades infecciosas más comunes, y una causa frecuente de muerte en el mundo. TB es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (MTb), y se propaga más comúnmente a través del aire. Puede afectar cualquier parte del cuerpo, pero la enfermedad se encuentra con mayor frecuencia en los pulmones. En la mayoría de los casos, la Tb es tratable y curable con los medicamentos antituberculosos de primera línea disponibles; sin embargo, en algunos casos, MTb puede ser resistente a uno o más de los fármacos utilizados para tratarla. La Tb resistente a los medicamentos es más difícil de tratar, puede ser complejo y requiere más tiempo y medicamentos más caros, con más efectos secundarios. La Tb resistente ampliamente a drogas (XDR) es resistente a la mayoría de los medicamentos contra la tuberculosis. Por lo tanto, los pacientes se quedan con las opciones de tratamiento que son mucho menos eficaces. Los principales factores que causan resistencia son las dosis incompletas o un mal tratamiento, el suministro de medicamentos a corto plazo, y la falta de nuevos fármacos. La resistencia puede darse por resistencia a los antibióticos utilizados para la terapia estándar, la resistencia a isoniazida (INH), la resistencia a múltiples fármacos (MDR), que muestran resistencia a al menos INH y rifampicina (RMP), dos medicamentos esenciales de primera línea. Algunos pacientes con Tb son XDR, definida como Tb MDR, más resistencia a cualquier fluoroquinolona, y para cualquiera de los tres medicamentos inyectables de segunda línea, es decir, amikacina, kanamicina, capreomicina. De un total de 10.528 casos de Tb en USA en 2011, la resistencia a los antibióticos fue identificado en 1.042 pacientes, o 9.9%, del total de casos de Tb.

### Referencias

1. CDC. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). *Antibiotic resistance threats in the United States, 2013*. Disponible en: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>.
2. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15; 49(8):1175-84.
3. Juhas M. Horizontal gene transfer in human pathogens. *Crit Rev Microbiol*. 2015 Feb;41(1):101-8.
4. Xu ZQ, Flavin MT, Flavin J. Combating multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014 Feb;23(2):163-82.
5. Uchil RR, Kohli GS, Katekhaye VM, Swami OC. Strategies to combat antimicrobial resistance. *J Clin Diagn Res*. 2014 Jul;8(7):ME01-4.

6. Brazier JS. *Clostridium difficile*: from obscurity to superbug. Br J Biomed Sci. 2008;65(1):39-44
7. Blondeau J. Gram-negative superbugs: inappropriate antimicrobial therapy and mortality. Expert Rev Clin Pharmacol. 2013;6:347-9.
8. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? Arch Med Res. 2005;36:697-705.
9. Ferber D. Triple-threat microbe gained powers from another bug. Science. 2003, 302(5650):1488.
10. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerging Infectious Diseases. 2001, 7(2):178-82.
11. Enright, MC, Robinson DA, Randle G, et al. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002, 99(11):7687-92.
12. Mwangi MM, Wu SW, Zhou Y et al. Tracking the in vivo evolution of multidrug resistance in *Staphylococcus aureus* by whole-genome sequencing. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007, 104(22):9451-6.
13. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. Journal of the American Medical Association. 1998, 279(8): 593-8.
14. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends in Microbiology, 2001. 9(10):486-93.
15. Weigel LM, Clewell DB, Gill SR, et al. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. Science. 2003, 302(5650):1569-71.
16. Nordmann P, Naas T, Fortineau N, Poirel L. Superbugs in the coming new decade; multidrug resistance and prospects for treatment of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. And *Pseudomonas aeruginosa* in 2010. Curr Opin Microbiol. 2007;10:436-40.
17. Breidenstein EB, de la Fuente-Núñez C, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. Trends Microbiol. 2011 Aug;19(8):419-26.

