

ANTI

A close-up photograph of a petri dish with a red agar medium on the left side. A gloved hand in a blue nitrile glove is holding a blue swab stick, positioned as if to perform a culture. The background is white, and a semi-transparent purple horizontal band is overlaid across the middle of the image.

BIÓTICOS

Una revolución amenazada por la resistencia

1905

Paul Ehrlich sintetiza el salvarsan, primer agente antimicrobiano.

1928

Alexander Fleming descubre la penicilina.

1937

Gerhard Domagk descubre la sulfanilamida.

1941

Florey y Chain usan por primera vez la penicilina para tratar a un ser humano.

EL CAMINO RECORRIDO

La era de los antibióticos arrancó con el siglo XX. Al observar que la anilina, una tintura azul, coloreaba con tonalidades diferentes los distintos tipos de célula de un tejido humano, el médico alemán Paul Ehrlich concibió la idea de una sustancia química que, al ser administrada a una persona enferma, atacara a los microorganismos ajenos sin dañar los tejidos del propio organismo, a la manera de una “bala mágica”.

En 1905, Ehrlich decidió poner su hipótesis en acción. Empezó a probar derivados de atoxyl, un compuesto de arsénico, en busca de una mezcla que atacara de manera eficaz a la *Treponema pallidum*, la bacteria causante de la sífilis, que en aquel momento era un serio problema de salud pública en Europa. Eventualmente encontró una preparación efectiva: el salvarsan, que puede considerarse el primer agente antimicrobiano. Si a comienzos del siglo xx la sífilis era la causa del 10% de las admisiones al hospital en Alemania, entre 1919 y 1928 su incidencia se redujo en 70%. Este episodio sirvió como la primera evidencia de que la quimioterapia, la administración de sustancias químicas para tratar distintas afecciones, tenía un futuro prometedor.^{1,2,3}

467

proyectos en desarrollo en frases preclínica y clínica para prevenir y tratar infecciones resistentes.

Pero el trabajo de Ehrlich también contribuyó a crear un modelo para probar de manera sistemática agentes químicos, que la industria farmacéutica adoptaría y mejoraría con el paso de los años. Desde 1927, Gerhard Domagk encabezó un esfuerzo a gran escala para probar cientos de sustancias en busca de propiedades antibacteriales. En 1931, su equipo encontró que un pigmento azoico –un tipo de colorante industrial– llamado sulfamidocridosina tenía esos efectos cuando se le aplicaba en cultivos bacteriales. Su eficacia se comprobó al usarla en ratones.

En 1935, Domagk dio a conocer los resultados de sus investigaciones sobre el uso de la sustancia, que bautizó como prontosil, para el tratamiento de distintas infecciones. Para ese momento, ya se había descubierto que el ingrediente activo del prontosil era la sulfanilamida, un compuesto sintetizado veinte años atrás. Diversas empresas en el mundo tomaron nota del descubrimiento e hicieron formulaciones propias. Surgieron así las sulfamidadas o sulfas.⁴

Se estima que entre los últimos años de la década de los 30 y los primeros de la década de los 40 se sintetizaron 5 mil compuestos de esta clase, aunque solo unos 20 de ellos fueron eficaces. La sulfapiradina se usó para tratar la neumonía, mientras que la sulfaguanadina ayudó a hacer frente a la disentería.⁵

Aunque en la práctica el término antibiótico se usa para referirse a todas las sustancias que matan a las bacterias, en sentido técnico los antibióticos son solo aquellos derivados de bacterias u hongos. Las sulfas y el salvarsan, al ser compuestos sintéticos, son clasificados como antibacterianos. El primer antibiótico llegaría en 1928. Fue en ese año que Alexander Fleming descubrió la penicilina, cuando una muestra de bacterias que tenía bajo observación se contaminó de manera fortuita con *Penicillium notatum*. Este moho, notó Fleming, producía una sustancia que impedía el crecimiento de las bacterias. El científico inglés estudió la penicilina in vitro, pero no profundizó en sus investigaciones.

La dificultad de experimentar con penicilina, debido a las escasas cantidades disponibles, fue resuelta en 1939, cuando Florey y Chain idearon un método para purificarla en mayor escala. En 1940 dieron a conocer los resultados de pruebas in vitro e in vivo que demostraban que la sustancia era efectiva contra distintos tipos de estreptococos y estafilococos. En 1941 la usaron por primera vez para tratar a un paciente humano: un policía que, luego de hacerse una herida de apariencia inofensiva en la cara con una rama de rosal, sufría una infección generalizada. Sin antibióticos, muy probablemente habría muerto. Pero a los pocos días de recibir una inyección de penicilina estaba en franca mejoría. La penicilina con que contaban los médicos se agotó antes de que pudieran librarlo totalmente de la infección, por lo que murió dos meses más tarde. No obstante, tratamientos posteriores confirmaron la gran eficacia de este medicamento.⁶

1939-1960 A través de la plataforma de Waksman son descubiertos 90% de los antibióticos con uso clínico conocidos.

1942

La penicilina llega a México.

1944

La estreptomina, encontrada por Schatz, es el primer antibiótico eficaz contra la tuberculosis.

1945

Fleming advierte sobre el peligro de la resistencia antimicrobiana.

1964

La cefalotina, primera cefalosporina, llega al público.

En 1930, 47% de las muertes en México se debían a enfermedades infecciosas. Para 1950, tras la llegada de la penicilina, esa cifra bajó a 34%.

Los antibióticos tuvieron su prueba de fuego en la Segunda Guerra Mundial. Con el recuerdo de la Primera Guerra Mundial –en la cual, según cálculos, el 70% de las muertes se debieron a heridas infectadas– Estados Unidos e Inglaterra consiguieron producir y llevar a los campos de batalla grandes cantidades de sulfamidas y penicilina. Desde 1941, las primeras fueron ampliamente usadas para tratar heridas e infecciones comunes entre los soldados, como la disentería y la gonorrea; también se les usó para tratar a los civiles. Su eficacia comenzó a declinar hacia 1943, cuando su uso indiscriminado provocó las primeras manifestaciones de resistencia antimicrobiana.

Entre 1941 y 1944, dos agencias estadounidenses –la Office of Scientific Research and Development y la War Production Board– coordinaron los esfuerzos científicos para estudiar la utilidad de la penicilina en la medicina militar, y supervisaron una gran movilización de recursos para que al menos 20 laboratorios farmacéuticos fueran capaces de producirla a gran escala. Para 1944, la penicilina había reemplazado a las sulfamidas, gracias a su mayor potencia y efectividad. Si en 1941 se extraía en pequeñas cantidades y con métodos casi artesanales, dentro de pequeños laboratorios, para 1944, existían 21 fábricas con la capacidad de fermentar y refinar miles de litros de la sustancia.

La producción de penicilina en Estados Unidos saltó de 21 mil millones de unidades en 1943, a 1.6 billones en 1944 y a más de 6.8 billones en 1945. En marzo de ese año estuvo disponible comercialmente. La penicilina catalizó el nacimiento de la industria farmacéutica moderna.^{7,8,9}

En México, la penicilina fue usada por primera vez en 1942, y desde 1944 empezó a introducirse bajo control del gobierno. En 1945 se permitió su comercialización, aunque en los primeros años circuló de manera limitada, bajo estricta supervisión médica y en ámbitos hospitalarios. En la década de 1950, tras la instalación en México de plantas empaquetadoras de algunos de los laboratorios productores estadounidenses, estuvo abiertamente disponible al público.

Desde mediados de los años 30 se hicieron en el país grandes esfuerzos que cambiaron el panorama de la salud pública en el país, entre ellos, las campañas nacionales contra la tuberculosis, el paludismo, la vacunación masiva contra la viruela, la construcción de hospitales y la dotación de servicios de agua y drenaje. Como resultado, entre 1940 y 1960 la esperanza de vida al nacer aumentó en casi 20 años, pasando de 38.8 a 57.5 años. Si en 1930, 47% de las muertes registradas se debían a enfermedades infecciosas, para 1950 eran 34.6%. En 1940, el 1.1% del total de defunciones en México fueron causadas por infecciones bacterianas controlables con penicilina, específicamente sífilis y difteria. Para 1950 constituyeron el 0.6%, y en 1960 apenas el 0.3%.¹⁰

A partir de 1939, Selman Waksman puso en marcha una plataforma para estudiar los actinomicetos –una clase de bacterias que crecen en los suelos y son responsables de la descomposición de la bacteria orgánica– en busca de sustancias naturales con propiedades antibacterianas. De manera sistemática, el científico y su equipo probaron muestras aisladas de estos microbios terrestres en distintos medios de cultivo, para identificar si en torno a ellos surgía una zona de inhibición en la que no crecieran otros microorganismos. De encontrarla, probaban la muestra sobre tipos distintos de bacterias patógenas. Siguiendo este método, ya en 1940 identificaron la actinomicina, producida por una especie de *Actinomyces*, uno de los géneros de los actinomicetos. Aunque la actinomicina mostró que tenía efectos inhibitorios sobre distintos tipos de bacterias, las pruebas in vivo mostraron que era demasiado tóxica para su uso en humanos. Dos años más tarde dieron con la estreptomina, otro compuesto prometedor proveniente del *Actinomyces lavendulae*, que fue dejado de lado por sus efectos tóxicos retardados.^{11,12}

En 1944, Albert Schatz, investigador del equipo de Waksman, halló la estreptomina en una cepa de *Actinomyces griseus*. Como la estreptomina, la estreptomina era capaz de inhibir las dos grandes clases de bacterias: Gram positivas y Gram negativas. La penicilina, pese a su gran eficacia, no tenía mayores efectos sobre las Gram negativas, entre las que se encuentra el *Mycobacterium tuberculosis*, que causa la tuberculosis. Las pruebas en animales infectados con tuberculosis mostraron, por el contrario, que la estreptomina acababa con la infección y era tolerada.

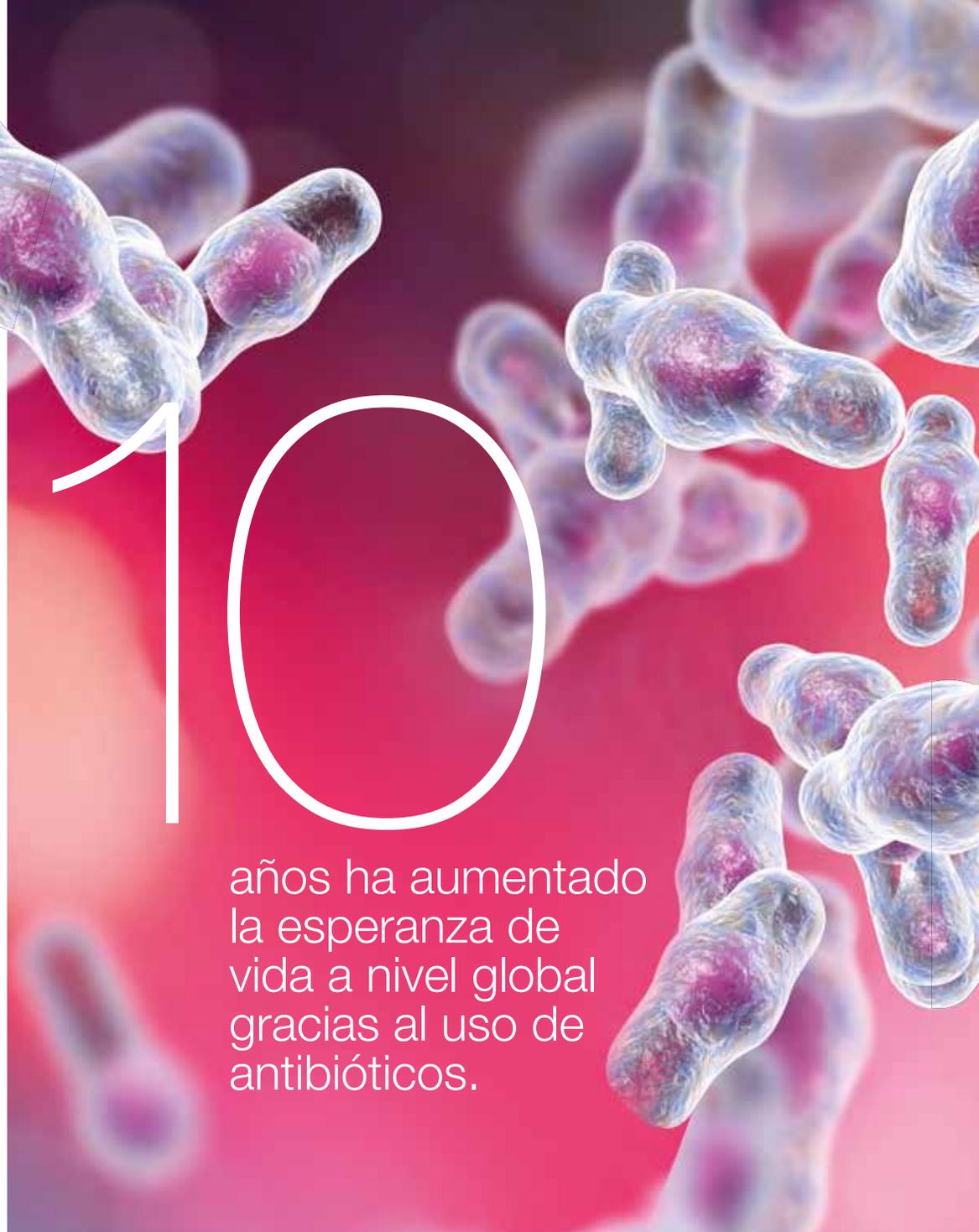
1981

Científicos de veinte países alertan sobre el uso indiscriminado de antibióticos.

La tuberculosis ha acompañado al ser humano desde tiempos remotos, pero se convirtió en una enfermedad común cuando, a lo largo del siglo XIX, la urbanización acelerada llevó a grandes poblaciones a vivir en condiciones de hacinamiento. Si bien en la primera mitad del siglo XX se desarrollaron técnicas para su detección y tratamiento, aún en los años 40 la enfermedad era la principal causa de muerte entre jóvenes adultos en Estados Unidos y Europa. En México causaba alrededor de 50 mil fallecimientos, y en 1950 era la séptima causa de muerte.^{13 14}

En noviembre de 1944, la primera persona enferma con tuberculosis recibió estreptomina. Fue dada de alta al cabo de un tratamiento prolongado, sin signos de la infección. Así, la estreptomina fue el primer medicamento efectivo para tratar esta enfermedad. A pesar de sus buenos resultados, tenía limitaciones. Debía administrarse por medio de inyecciones dolorosas y podía llegar a afectar el oído interno. A lo largo de la década de los 50 se pusieron en práctica terapias combinadas, primero con ácido paraaminosalicílico y después con isoniazida, una sustancia sintetizada en 1951, a partir de compuestos descubiertos por Domagk en Alemania. Esta terapia triple permitía una tasa de curación de 90% a 95% de los pacientes. Fue utilizada durante varios años, y abandonada conforme la aparición de cepas resistentes obligó a usar nuevos esquemas de tratamiento.^{15 16 17}

A lo largo de 20 años, distintas compañías farmacéuticas utilizaron el método trazado por Waksman en busca de nuevos antibióticos. Se estima que fueron estudiadas unas 10 mil cepas de microbios, fundamentalmente actinomicetos, traídos de todos los rincones del planeta. De ellas se obtuvieron 14 clases nuevas, 90% de los antibióticos con uso clínico conocidos hasta hoy.



años ha aumentado la esperanza de vida a nivel global gracias al uso de antibióticos.

Entre los antibióticos que fueron producto de esta plataforma se cuenta el cloranfenicol, aislado en 1947 de una cepa de *Streptomyces venezuelae*, que fue el primer antibiótico de amplio espectro –es decir, capaz de actuar contra una vasta gama de organismos patógenos–, y probó su efectividad cuando ayudó a controlar serios brotes de tifus en Malasia y Bolivia. En los años 50 se le usó para tratar condiciones tan variadas como acné, bronquitis y meningitis, pero el descubrimiento de efectos tóxicos provocó que su uso fuera limitado desde los años 60.

Del *Streptomyces aureofaciens* se extrajo la clortetraciclina, introducida en 1948. Fue la primera de las tetraciclinas, clase de antibióticos de amplio espectro a la que también pertenecen la oxitetraciclina y la tetraciclina. Fue usada contra las infecciones por rickettsias, *Vibrio cholerae* (cólera) y *Mycoplasma pneumoniae*. Los macrólidos llegaron en 1949 con la eritromicina, producida por *Saccharopolyspora erythraea* y efectiva contra bacterias Gram positivas, comunes en infecciones respiratorias y de la piel. Los glicopéptidos comenzaron en 1958 con la vancomicina, extraída de una muestra de *Streptomyces orientalis* procedente de Borneo. Durante mucho tiempo fue usada como último recurso contra cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*.^{18 19 20}

1990

La búsqueda de agentes que inhiban la expresión de genes bacterianos no arroja ningún agente prometedor.

1995

Dinamarca es el primer país que monitorea de forma sistemática el uso de antibióticos.

2007

La OMS presenta su Estrategia mundial para contener la resistencia a los antimicrobianos.

En muchos casos, la plataforma de Waksman dio como resultado andamiajes moleculares que tenían la capacidad para atacar a ciertos microorganismos patógenos, pero no tenían suficiente eficacia terapéutica y seguridad. De la modificación de estas sustancias surgieron variedades semisintéticas de los antibióticos. Los betalactámicos, derivados semisintéticos de la penicilina, son una clase que comprende el 60% de los antibióticos para uso humano. Entre ellos se encuentran distintos tipos de penicilina, las cefalosporinas, los carbapenémicos y los monobactámicos. La primera cefalosporina fue extraída de un cultivo de *Cephalosporium acremonium* en 1948, pero no fue sino hasta 1964 que la cefalotina, el primer antibiótico de esta clase, estuvo comercialmente disponible. Desde entonces se han desarrollado cinco generaciones de cefalosporinas.²¹



La resistencia antimicrobiana ocurre cuando las bacterias son capaces de derrotar a los antibióticos que han sido diseñados para acabar con ellas. Desde los inicios de la era de los antibióticos se sabía que algunas bacterias son naturalmente resistentes a ciertos tipos de antibióticos y susceptibles a otros.

La experimentación y el uso mostrarían que, al ser expuestas a distintos antibióticos, ciertas cepas de bacterias adquieren resistencia a ellos. Existen varios mecanismos a través de los cuales esto ocurre. Las bacterias pueden restringir la entrada de los antibióticos limitando los puntos de acceso en sus membranas. También pueden producir bombas en la pared celular, que son capaces de expulsar a los antibióticos que intentan atravesarla.

En ocasiones, los microbios modifican o destruyen a los antibióticos mediante enzimas que destruyen su estructura química. La bacteria *Klebsiella pneumoniae*, por ejemplo, produce carbapenemasas, que descomponen a los carbapenémicos y otros betalactámicos. Por último, muchos antibióticos están diseñados para identificar y destruir ciertas partes, o blancos, de una bacteria. Estas pueden mutar para cambiar estos blancos, de modo que el antibiótico no funcione como debe. Incluso pueden modificar su funcionamiento, desarrollando procesos que no requieran de esas proteínas blanco.²²

Las bacterias, gracias a su versatilidad genética, pueden cambiar y reproducirse muy rápidamente. En términos evolutivos, una bacteria que existía en la era previa a los antibióticos es tan cercana a una bacteria que existe hoy como el ser humano moderno lo es al *Dyropithecus*, ancestro común de los simios y el ser humano, que vivió hace 30 millones de años.²³

Al recibir el premio Nobel, en 1945, Fleming había advertido del peligro de que un uso inadecuado de antibióticos, como la administración de dosis insuficientes, fomentara la proliferación de microorganismos resistentes a la penicilina. En los años 40 y 50 ya se constató el avance de una de las primeras bacterias resistentes, el *Staphylococcus aureus*. Además, se pudo observar que la resistencia a las principales clases de medicamentos ocurría de forma paralela a su introducción. La resistencia a la estreptomycin, por ejemplo, se conoció en el mismo año de su introducción; la resistencia a la eritromicina se conocería en 1955, y a la vancomicina en 1960.

Durante años, la innovación avanzó más rápido que la resistencia antimicrobiana, pues el constante descubrimiento de nuevas clases de medicamentos permitía superar la resistencia adquirida frente a las clases más antiguas. Pero el descubrimiento de nuevas clases cayó de forma notoria después de los años 60, cuando la plataforma de Waksman dejó de arrojar resultados novedosos.

Esta desaceleración vino acompañada de una comprensión creciente de la resistencia y sus implicaciones. En 1963, científicos japoneses encontraron que las características que permitían a una bacteria evitar el efecto de los antibióticos podían transmitirse entre distintas especies y cepas. En esos años también se reconoció el peligro de la transmisión de microbios resistentes de animales a los seres humanos, en el contexto de la ganadería industrial, donde desde los años 50 se usaban antibióticos para fomentar el crecimiento de los animales. También pudo observarse que la prevalencia de infecciones Gram negativas en pacientes hospitalizados iba en aumento. Esto ocurría al mismo tiempo que se desarrollaban intervenciones como la quimioterapia o el trasplante de órganos, en las cuales el uso de antibióticos es indispensable. Finalmente, diversos estudios advirtieron que el uso indiscriminado de antibióticos en la práctica clínica era frecuente y entrañaba peligros.^{24 25}

En 1981, 147 científicos de 20 países –6 de ellos mexicanos– firmaron una declaración conjunta respecto al uso inadecuado de los antibióticos a nivel mundial. Afirmaban que prácticas como la venta de antibióticos sin receta médica y su prescripción contra enfermedades para las cuales no son útiles podían conducir a una situación en la cual dejarían de ser eficaces para combatir enfermedades, y llamaban a establecer guías para su uso prudente, que deberían ser adoptadas a nivel internacional.²⁶

2003

La daptomicina es reevaluada e introducida para tratar ciertas infecciones resistentes.

2012

La FDA aprueba el uso de la bedaquilina contra la tuberculosis resistente.

2018

México decreta el carácter obligatorio de su estrategia contra la resistencia a los antimicrobianos.

La acción global contra el problema tardaría aún varios años en llegar. En 1995, Dinamarca fue el primer país en establecer un programa sistemático y continuo para el monitoreo del consumo de antimicrobianos y de la resistencia antimicrobiana en humanos y animales, y sería seguida por el resto de los países escandinavos. En 1994, la OMS convocó a la primera de numerosas reuniones de grupos de trabajo para abordar lo que ya era considerado un grave problema de salud pública, que culminarían con la presentación, en 2001, de su Estrategia mundial para contener la resistencia a los antimicrobianos. En México, el 5 de junio de 2018 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el acuerdo por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos. Con el nuevo siglo, la conciencia en torno al problema estaba bien difundida, y se empezaron a sentar las bases para hacerle frente.^{27 28}

Desde los años 60 no se ha desarrollado ninguna nueva clase de antibióticos de amplio espectro. Esto no significa que la innovación se detuviera. El avance siguió mediante la adopción de tres grandes estrategias. En primer lugar, se buscó expandir las clases conocidas de medicamentos, para hacerlas efectivas contra microorganismos resistentes a medicamentos anteriores dentro de la misma clase. Las penicilinas semisintéticas, como la meticilina, y las distintas generaciones de cefalosporinas, son ejemplos tempranos. Más recientes son las gliciliclinas, derivadas de la tetraciclina introducidas en 2005.

Cada año mueren 700 mil personas a causa de infecciones resistentes. De mantenerse la tendencia, podrían ser 10 millones en 2050.

Una segunda estrategia fue la búsqueda de inhibidores de los mecanismos de resistencia bacteriana. El ácido clavulánico, identificado en 1976 como producto residual del *Streptomyces clavuligerus*, es un inhibidor de la beta-lactamasa, una enzima producida por las bacterias que destruye la estructura química de los betalactámicos. El ácido clavulánico fue combinado con amoxicilina para proteger los efectos de esta. Tazobactam, otro de estos inhibidores, fue combinado con piperacilina en 1993. En 2017 fue sintetizada la vancomicina 3.0, una versión 25 veces más potente que la molécula original. Este compuesto aún no ha sido sometido a pruebas clínicas.²⁹

Una tercera estrategia fue la reevaluación de clases de antibióticos descubiertas en los años 50-60, y cuya investigación o utilización fueron abandonadas en favor de las clases conocidas. Una de estas clases es la de los inhibidores de las ARN polimerasas, un grupo de enzimas cuya función es crucial para la viabilidad de las bacterias. Las rifamicinas son el único grupo de medicamentos de esta clase que todavía se encuentra en uso; las mixopironinas, las holomicinas y las ripostatinas podrían ser objeto de mayores investigaciones. Otro ejemplo es la daptomicina, descubierta como producto del *Streptomyces roseosporus*. Su investigación clínica fue detenida en los años 80, pero retomada veinte años más tarde. Fue introducido en 2003 para tratar ciertas infecciones resistentes.^{30 31}

En los años 90, la secuenciación genómica permitió entender mejor el funcionamiento de las bacterias y concebir nuevos caminos para desarrollar agentes antibacterianos. En la segunda mitad de la década se estudiaron cientos de genes, en busca de aquellos que fueran cruciales para el funcionamiento de la bacteria, y se probaron compuestos que pudieran inhibir su expresión. Once años después, esta ruta de investigación fue abandonada, sin que diera como resultado la identificación de ningún agente prometedor.³²

Una de las últimas clases de antibióticos en ser descubierta es la de las diarilquinolinas. La primera de ellas, llamada bedaquilina, fue descrita por primera vez en 2004. En 2012, la FDA aprobó su uso contra la tuberculosis resistente como un tratamiento de último recurso, cuando las opciones tradicionales han fallado. En 2019 extendió su uso en personas de entre 12 y 18 años de edad. La bedaquilina fue el primer tratamiento nuevo contra la tuberculosis aprobado en 40 años. A pesar de los avances farmacéuticos, la tuberculosis sigue siendo la enfermedad infecciosa más letal en el mundo. Se estima que 1,700 millones de personas en el planeta están infectadas con *Mycobacterium tuberculosis*. Cada año 10 millones de ellas desarrollan tuberculosis, y 1.5 millones mueren por su causa.^{33 34}



EL FUTURO DE LA INNOVACIÓN

La forma más clara de explicar el impacto incalculable que los antibióticos han tenido para la humanidad es describir cómo era el mundo antes de su llegada. Las enfermedades infecciosas respiratorias y gastrointestinales eran un grave problema. En Estados Unidos, el 30% de las muertes estaban relacionadas con infecciones bacterianas. En México, estas enfermedades fueron las dos principales causas de muerte hasta la década de los 80; hoy ninguna enfermedad infecciosa de origen bacteriano se encuentra entre dichas causas. Hasta bien entrada la década de los 30, las infecciones por estreptococos eran una de las causas más comunes de muerte materna. Varios factores, como la introducción de medidas de higiene y el uso de antibióticos, permitieron que la tasa de muerte materna en Estados Unidos cayera de 379 por cada 100 mil nacidos vivos en 1940 a 37 en 1960. En México, en ese mismo lapso la tasa cayó de 536 a 193.^{35 36}

En realidad, las infecciones estaban al acecho. La contaminación de una herida que hoy no parecería problemática con una bacteria peligrosa podía desatar una infección que pusiera en riesgo la vida. La cirugía, por ello, entrañaba riesgos enormes, y muchas operaciones que hoy se realizan con regularidad no podrían llevarse a cabo sin antibióticos. Lo mismo puede decirse de tratamientos no quirúrgicos como la quimioterapia, que tienen un efecto inmunosupresor y por ello entrañan para quien los recibe el riesgo de contraer infecciones. También la supervivencia de personas que se encuentran en cuidados intensivos se vería seriamente amenazada sin antibióticos.³⁷

son los patógenos designados por la OMS como de prioridad crítica para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos.

El impacto de los antibióticos, pues, atraviesa distintas áreas de la salud: sirven como tratamiento directo o preventivo, atienden enfermedades que hoy se relacionan con la pobreza, pero también hacen posibles las intervenciones más avanzadas. La esperanza de vida en el mundo subió de 45.7 años en 1950 a 72.6 en 2019. Según algunos cálculos, el uso de antibióticos es responsable de 10 de los años ganados en ese lapso. A pesar de ello, aun hoy 5.7 millones de personas en países de ingreso bajo y medio mueren por falta de acceso a estos medicamentos.^{38 39}

Desde luego, estos avances no significan que las enfermedades infecciosas hayan desaparecido. En México, las infecciones respiratorias, intestinales y de las vías urinarias son las tres principales causas de enfermedad, pero son, en su mayor parte, susceptibles de tratamiento.

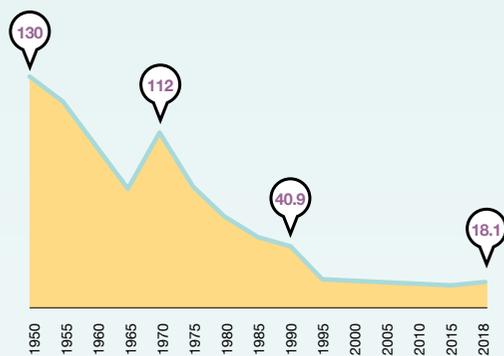
Sin embargo, la resistencia antimicrobiana amenaza este estado de cosas. Un influyente reporte encontró en 2016 que 700 mil personas en el mundo mueren cada año a causa de infecciones resistentes. De mantenerse las tendencias actuales, la cifra podría subir a 10 millones anuales en 2050. Para 2050, este problema podría causar pérdidas por 100 billones de dólares. En Estados Unidos, cada año 2.8 millones de personas contraen una infección resistente a antibióticos, y 35 mil de ellas mueren como consecuencia. En la Unión Europea, la cifra de muertes ronda las 25 mil al año. Aunque no se conoce con precisión la prevalencia de patógenos resistentes en Latinoamérica, se sabe que la resistencia a cefalosporinas en *Escherichia coli* va en aumento, y llega a ser el 60% en hospitales mexicanos.^{40 41}

Los esfuerzos por contener el avance de la resistencia antimicrobiana no han cesado. En 2015, la Asamblea Mundial de la Salud de la OMS acordó desarrollar un Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos, que persigue mejorar la conciencia pública y la comprensión sobre la resistencia a los antimicrobianos, reforzar los conocimientos a través de la vigilancia y la investigación, reducir la incidencia de las infecciones, utilizar de forma óptima los agentes antimicrobianos, y fomentar la inversión sostenible en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones. En concordancia con ese plan, México presentó en 2018 su Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos.^{42 43}

La OMS ha calculado que el 50% de los antibióticos se usan de manera inadecuada. En México, un estudio encontró que entre 60% y 80% de las personas que padecían infecciones respiratorias o gastrointestinales recibían antibióticos como tratamiento, cuando solo en 10 a 15% de los casos estaba justificado utilizarlos. También se ha encontrado que la falta de adherencia al tratamiento ocurre en el 55% de los casos. Hasta 2007 el 40% de los antibióticos se vendía sin receta médica y más del 70% de las infecciones virales en el país recibían tratamiento con antibióticos.^{44 45}

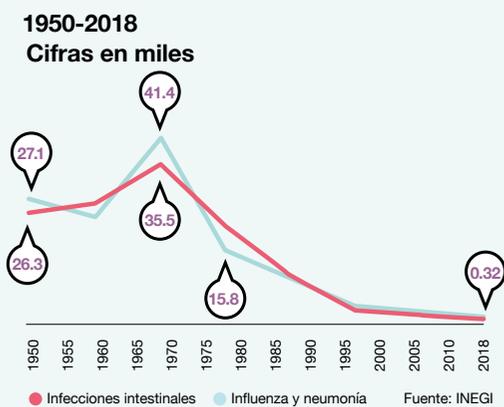
Muertes en México por enfermedades infecciosas y parasitarias 1950-2018

Cifras en miles



Muertes infantiles por las principales causas infecciosas 1950-2018

Cifras en miles



En México, en 2010 se emitió el Acuerdo por el que se determinan los lineamientos a los que estará sujeta la venta y dispensación de antibióticos, con el que se consiguió poner un freno a la automedicación con antibióticos. Sigue siendo un reto mejorar la calidad de la prescripción. Estudios recientes han mostrado que antibióticos como la ceftriaxona, normalmente reservados para infecciones graves, son comúnmente recetados en casos que no ameritan su uso. Se estima que tres de cada cuatro muertes debidas a la resistencia antimicrobiana podrían evitarse con un gasto mínimo, a través de medidas tan simples como el lavado de manos y la prescripción prudente de antibióticos.^{46 47}

En 2017, la OMS identificó a 12 agentes patógenos, además de la tuberculosis, cuyo tratamiento es prioritario para evitar el avance de la resistencia antimicrobiana. Algunos de estos microbios son causantes de infecciones frecuentes, como la neumonía o las infecciones en las vías urinarias. Los *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacterias* son consideradas amenazas críticas porque son resistentes a casi todas las clases de antibióticos existentes. Plataformas de la industria, como la AMR Alliance, o que conjuntan esfuerzos públicos y privados, como Carb-X, trabajan para fomentar el desarrollo de antibióticos que hagan frente a esos y otros organismos patógenos. En 2018, los 56 miembros de la AMR Alliance invirtieron 1,600 millones de dólares en el desarrollo de 28 antibióticos y antifúngicos, 11 vacunas y 16 plataformas de diagnóstico, orientados al tratamiento de infecciones multirresistentes. El sector público invierte 500 millones de dólares en el mismo campo de investigación, de modo que la industria farmacéutica sigue siendo el financiador más importante en la búsqueda de opciones contra la resistencia antimicrobiana.^{48 49}

Tres de cada cuatro muertes debidas a la resistencia antimicrobiana podrían evitarse con medidas sencillas como la prescripción prudente de antibióticos.

La tuberculosis resistente es hoy la única epidemia de importancia de una enfermedad resistente que se propaga por vía aérea, y se estima que causa una tercera parte de las muertes debidas a la resistencia antimicrobiana en el mundo; unas 230 mil en 2017. Como sucede con la resistencia antimicrobiana en su conjunto, existe poco conocimiento público sobre la amenaza que representa la tuberculosis resistente, y la cantidad de recursos que se destinan a combatirla es insuficiente. Se requiere una acción decidida para poner los tratamientos innovadores al alcance de quienes los necesitan, así como para sostener la investigación y desarrollo de nuevas alternativas.⁵⁰

En 2019 había 42 nuevos antibióticos en distintas fases de pruebas clínicas a nivel mundial. De ellos, al menos 17 tienen potencial para tratar infecciones causadas por bacterias Gram negativas del tipo ESKAPE (de las especies *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacte*), contra las que aún existen pocos tratamientos. Otros 14 tienen actividad potencial contra Enterobacterias, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* productoras de beta lactamasa de espectro extendido resistente a carbapenémicos. Además, 11 de estos antibióticos podrían ser útiles en el tratamiento de la *Neisseria gonorrhoeae* y el *Clostridioides difficile*, también considerados críticos. Aunque la mayoría de estos antibióticos pertenecen a clases ya conocidas, como las tetraciclinas, los betalactámicos, los carbapenémicos y los fluoroquinolones, algunos pertenecen a clases nuevas, como la distamicina o los mimetizadores de la defensina. Históricamente, solo 1 de cada 5 medicamentos para enfermedades infecciosas ha recibido aprobación de la FDA, por lo que es necesario ampliar el número de medicamentos en desarrollo.^{51 52}

Entre estos medicamentos se encuentra ridinilazol, específico contra la infección de *C. difficile*, la cual es persistente y llega a ser fatal. Se estima que hay más de 1 millón de casos al año –y 23 mil muertes– en Estados Unidos. Un estudio en fase II demostró que es un tratamiento más efectivo que la vancomicina, el tratamiento habitual.

Combatir la tuberculosis resistente a antibióticos todavía es un objetivo importante. A nivel global hay más de 60 proyectos en desarrollo para este fin, incluyendo medicamentos y vacunas. Siete de ellos se encuentran en ensayos clínicos de fase III.⁵³

Los medicamentos en fase preclínica –que aún no han sido probados en humanos– ofrecen un panorama más diverso. Un estudio reciente encontró que existen 407 proyectos en curso en esta fase de desarrollo. 187 son agentes antibacteriales tradicionales, de origen natural o sintético, de los cuales 72% está dirigido a nuevos objetivos bacteriales, algunos de los cuales habían sido descritos, pero no sometidos a mayores estudios. 33 involucran a bacteriófagos, virus que solamente atacan a las bacterias, o a sustancias derivadas de ellos. Otros 33 actúan no directamente contra las bacterias, sino contra los factores de virulencia, es decir, moléculas producidas por las bacterias, que aumentan su efectividad. 27 más son vacunas que van dirigidas contra algunos de los patógenos más comunes, como *S. aureus* y *P. aeruginosa*. 32 son potenciadores, es decir, agentes que dan mayor efectividad a otros antibióticos. 29 estudian anticuerpos y combinaciones de anticuerpos con medicamentos. 15 proyectos exploran la posible actividad antimicrobiana de medicamentos que han sido autorizados para usos distintos.

Entre los mecanismos innovadores se encuentre el desarrollo de un taladro molecular de escala nanométrica. Este taladro, activado en la presencia de luz, es capaz de penetrar las gruesas paredes celulares de las bacterias Gram negativas. Aunque el solo mecanismo ha mostrado su eficacia para matar *Klebsiella pneumoniae*, su combinación con antibióticos que entran a la bacteria una vez que la pared celular ha sido penetrada podría darle mayor eficacia.

La *E. Coli* extraintestinal y el *S. aureus* son las principales causas de infecciones adquiridas en un entorno hospitalario. Entre las vacunas que se encuentran en desarrollo, hay dos que buscan proteger a los adultos mayores de las variedades más frecuentes de estas bacterias. De funcionar, este tipo de vacunas puede ayudar a disminuir la dependencia de los antibióticos, contribuyendo a frenar el avance de la resistencia antimicrobiana.

Aunque estos proyectos tienen estrategias innovadoras y diversas, es pronto para saber si eventualmente tendrán aplicación clínica.^{54 55 56}

La historia de los antibióticos ha sido, en un sentido, la de una carrera contra la evolución bacteriana. La innovación ha sido –y seguirá siendo– un motor en esa carrera, pero el desarrollo de nuevas armas más eficaces contra las bacterias más resistentes es un proceso de acumulación de conocimiento que requiere tiempo. Mientras tanto, la creación de una conciencia pública cada vez mayor sobre este problema, sumada al uso prudente e informado de los antibióticos, serán las armas con las que habremos de combatir este problema. La acción conjunta y coordinada de gobiernos, industria y sociedad impedirá que tengamos que decirle adiós a la era de los antibióticos.

El desarrollo de nuevos antimicrobianos requerirá que los gobiernos colaboren con la industria farmacéutica

Mientras el número de infecciones farmacorresistentes continúa en ascenso alrededor del mundo, resultando en un enorme costo humano y económico, tenemos la necesidad urgente de encontrar nuevas formas de preservar la eficacia de los antibióticos existentes y de desarrollar nuevos medicamentos vitales.

La creación de empresas farmacéuticas públicas o estatales, como propuso recientemente el economista británico Jim O'Neill¹, no es la solución al problema.

En 2014, el gobierno británico encargó a O'Neil que propusiera acciones concretas para combatir el problema creciente de la resistencia antimicrobiana. Esa labor resultó en la publicación del Informe sobre la Resistencia Antimicrobiana de 2016², que hizo un llamado para el uso de recompensas por entrada en el mercado y un fondo de innovación para generar más medicamentos.

Casi tres años después, O'Neill critica a la industria biofarmacéutica por su falta de respuesta ante esta crisis de salud mundial. Respeto inmensamente la advertencia de O'Neill sobre el riesgo de la resistencia antimicrobiana y su llamado a la acción en el Informe, pero no concuerdo con su crítica.

El desarrollo de nuevos medicamentos para combatir infecciones es un emprendimiento muy distinto al desarrollo de nuevos medicamentos para la diabetes o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Aunque es cierto que el desarrollo antimicrobiano conlleva los altos costos y el largo tiempo de desarrollo que tienen otros medicamentos, los nuevos medicamentos antimicrobianos tienden además a tener un mercado limitado.

Kevin Outterson, el director ejecutivo del Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator, lo expresó claramente cuando explicó que los medicamentos antimicrobianos más innovadores "se almacenan, ya que los médicos guardan los antibióticos más nuevos y potentes como último recurso para los pacientes que no responden a los medicamentos de mayor antigüedad. Esta estrategia, por buena que pueda ser para la medicina y la salud pública, es terrible para la innovación: las empresas no pueden obtener ganancias con medicinas que no se venden."³

La AMR Industry Alliance, que yo presido, advirtió en su informe de 2018 de avances contra la resistencia antimicrobiana que, si no se introducen incentivos financieros, las empresas abandonarán la investigación de nuevos antibióticos. Tenemos que hacer todo lo posible para dar a las empresas que permanecen en este campo razones para continuar sus procesos de investigación y desarrollo y para atraer a nuevas empresas a la investigación.

Distintos actores, incluyendo a las Naciones Unidas, la Organización Mundial de la Salud, el Wellcome Trust y gobiernos líderes, han reconocido el papel esencial que juega el sector biofarmacéutico en la reducción de la resistencia antimicrobiana y el desarrollo de nuevos antibióticos para combatir las infecciones. La AMR Industry Alliance, un grupo de más de 100 empresas de biotecnología, diagnóstico, farmacéuticos, y medicamentos genéricos trabaja para abordar esta calamidad, que causa más de 700 muertes al año y podría costarle a la economía mundial hasta 100 millones de millones de dólares entre ahora y el 2050 si no tomamos mayores medidas.

Los miembros de la alianza siguen invirtiendo en investigación y desarrollo antimicrobiano, creando nuevos productos y apoyando el uso apropiado de medicamentos antimicrobianos y la vigilancia mundial en torno a su uso. El sector privado es, por mucho, el financiador dominante de la investigación y desarrollo relacionado a la resistencia antimicrobiana: en 2016, la inversión de un grupo de empresas de la AMR Industry Alliance superó los 2 mil millones de dólares, cuatro veces más que la inversión total del sector público mundial ese mismo año. Esta inversión no constituye "promesas huecas" como O'Neill acusa, sino financiamiento real para el desarrollo de los nuevos antibióticos que todos necesitamos.

Es errónea la idea de O'Neill de crear empresas farmacéuticas públicas o estatales para avanzar en la investigación de nuevos antibióticos para el tratamiento de las bacterias resistentes más peligrosas. Esto es algo que, según reportes, él mismo ha admitido, ya que no tiene un plan definido para nacionalizar la investigación y desarrollo y la producción de antibióticos.⁴

Jonathan Guthrie, el director de Lex, un servicio de comentarios premium sobre empresas e inversiones, reportó que "el problema no es la falta de medicamentos antimicrobianos prometedores. Es que muchas empresas innovadoras de biotecnología ... se encuentran en dificultades. Se requiere el peso de las empresas grandes para someter a medicamentos prometedores a ensayos clínicos costosos."



**THOMAS
CUENI**

Thomas B. Cueni es el director general de la Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones de Productos Farmacéuticos (IFPMA) y preside la AMR Industry Alliance.

A nivel mundial, expertos de la industria trabajan con académicos, expertos y gobiernos para apoyar al ecosistema de investigación y desarrollo antimicrobiano; están incluso detrás de algunas de las ideas de mercado propuestas en el Informe sobre la Resistencia Antimicrobiana de O'Neill. Actualmente se están formulando planes para crear nuevos incentivos que ayudarían a proporcionar un rendimiento de inversión más predecible y sustentable para la innovación exitosa que haga frente a la resistencia antimicrobiana, incluyendo programas piloto que reconozcan el valor de los nuevos antibióticos más allá de su volumen de ventas. En enero de 2019, el Reino Unido anunció un plan de cinco años para promover el desarrollo de nuevos antibióticos, que incluye un nuevo modelo de pago en el cual el reembolso a las empresas farmacéuticas se hará de acuerdo al valor que los medicamentos aportan al National Health Service, en lugar de basarse la cantidad de antibióticos vendidos.⁵

La industria farmacéutica ha demostrado su disposición de asumir el riesgo y la incertidumbre que implica el desarrollo de medicinas que abordan necesidades desatendidas. Cuando se trata de medicamentos antimicrobianos, el problema no es que los riesgos sean demasiado altos, sino que las recompensas son muy bajas. La pregunta importante es: ¿Qué tanto está dispuesta a invertir la sociedad global para evitar caer en una era post antibiótica?

Entiendo y comparto la frustración de O'Neill ante la falta de avances importantes, pero dudo seriamente que los gobiernos vayan a tener éxito ahí donde las empresas competitivas han batallado. ¿Tendrán en realidad los gobiernos el apetito por el riesgo que conlleva la investigación antimicrobiana, donde las probabilidades de fracasar son excepcionalmente altas? ¿Están dispuestos los gobiernos a invertir miles de millones de dólares al año por los siguientes 10 o 15 años para desarrollar nuevos medicamentos antimicrobianos sin tener el éxito garantizado? ¿Tienen acaso la pericia y experiencia necesarias para identificar un medicamento prometedor y someterlo a procesos de descubrimiento y ensayos clínicos complejos? ¿Y cómo comercializarán y registrarán el producto en más de 100 países mientras administran sus propios requisitos normativos complejos?

El modelo de investigación y desarrollo público para abordar la tuberculosis ya ha sido puesto a prueba, sin que se haya logrado la innovación deseada. A pesar de un financiamiento público anual de 400 millones de dólares para el desarrollo e investigación pública de tratamientos para la tuberculosis, los únicos dos medicamentos nuevos que han entrado al mercado para tratar la tuberculosis multirresistente en los últimos 60 años han surgido del sector biofarmacéutico privado.

En lugar de reinventar la rueda creando una o más empresas gubernamentales de innovación antimicrobiana, los distintos sectores tienen que colaborar para abordar los retos económicos específicos que enfrentan los desarrolladores de antibióticos. Los incentivos disponibles actualmente, como mecanismos de incitación que ayudan a las empresas a asegurar un rendimiento predecible para nuevos antibióticos, y los procedimientos de reembolso adaptados para apreciar mejor el valor que los antibióticos nuevos proporcionan a los pacientes y a los sistemas de salud, son cambios relativamente modestos al sistema actual y se basan en la capacidad demostrada y habilidad comprobada del sector biofarmacéutico para desarrollar nuevos productos.

Recompensar la investigación exitosa con incentivos de mercado –beneficios de entrada en el mercado, extensiones de exclusividad transferible o reembolsos basados en el valor que los antibióticos nuevos proporcionan a la sociedad en lugar de su volumen de ventas– será probablemente más efectivo que subsidiar la investigación.

Me pareció curioso que el mismo día que O'Neill propuso nacionalizar la investigación y el desarrollo de antibióticos, mi colega Nina Grundmann participó en la cumbre sobre resistencia antimicrobiana organizada por *The Economist*. Se encontraba en un panel con académicos y representantes de las industrias farmacéutica y de biotecnología que trabajan en la investigación y desarrollo de antimicrobianos. Todos estuvieron de acuerdo: la resistencia antimicrobiana es un caso particular que ningún sector o pagador único puede combatir por cuenta propia, y para el cual se requieren urgentemente incentivos que apoyen la innovación.

La industria farmacéutica reitera su llamado a una "coalición de los dispuestos" que incorpore a gobiernos y el sector privado para poner a prueba nuevos modelos económicos que aborden las fallas de mercado actuales en el ámbito de los antibióticos. Estas medidas serán casi seguramente menos caras que la inacción, como ha concluido la OCDE.^{6,7}

Invito a Jim O'Neill a sumarse a esta coalición y a participar en un esfuerzo concertado para lograr implementar pronto los incentivos de mercado adecuados. El mundo no puede permitirse más demoras en torno a la crisis mundial de la resistencia antimicrobiana, y debe invertir en los modelos comprobados de innovación.

Publicado originalmente en Stat News el 9 de abril de 2019. <https://bit.ly/39SdCWk>

Referencias

- 1 Stefan H. E. Kaufmann. Paul Ehrlich: founder of chemotherapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7, 373 (2008). <https://www.nature.com/articles/nrd2582>
- 2 Naomi Alderman, "Paul Ehrlich, el científico que tuvo la idea que le dio inicio a la medicina moderna", en BBC News. 11 de junio de 2016. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-36474738>
- 3 Rustam I. Aminov. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology*, 8 de diciembre de 2010. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2010.00134/full#h2>
- 4 Science History Institute. Gerhard Domagk. <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/gerhard-domagk>. Consultado el 19 de enero de 2020.
- 5 William Stork. "Prontosil", en *The Pharmaceuticals That Changed The World. C&EN Special Issue*. Vol. 83, Issue 25 (6/20/05). <http://pubsapp.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325prontosil.html>
- 6 Jonathan Wood, "Penicillin: the Oxford story" en Oxford Science Blog, 16 de julio de 2010. <http://www.ox.ac.uk/news/science-blog/penicillin-oxford-story#>
- 7 Dayle Davenport. "The war against bacteria: how were sulphonamide drugs used by Britain during World War II?". *Medical Humanities*, 2011. 38(1), 55–58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969613>
- 8 Roswell Quinn. "Rethinking antibiotic research and development: World War II and the penicillin collaborative." *American journal of public health* vol. 103,3 (2013): 426-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3673487/>
- 9 American Chemical Society. Discovery and Development of Penicillin. <https://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/flemingpenicillin.html#wwii-penicillin-commercial-production>. Consultado el 22 de enero de 2020.
- 10 Rosenda Aguilar Aguilar. Los albores de la penicilina en México. *Tzintzun. Revista de Estudios Históricos* · 62 (julio-diciembre 2015). <http://www.scielo.org.mx/pdf/treh/n62/n62a8.pdf>
- 11 Nicole Kresge et al. Selman Waksman: the Father of Antibiotics. *Journal of Biological Chemistry*. 2004 279: e7. <http://www.jbc.org/content/279/148/e7>
- 12 Selman Waksman et al. Bacteriostatic and Bactericidal Substances Produced by a Soil Actinomyces. *Experimental Biology and Medicine*, 1940, 45(2), 609–614. doi:10.3181/00379727-45-11768
- 13 Mayo Clinic. Mayo Clinic's role in developing the first effective tuberculosis treatment. <https://discoverysedge.mayo.edu/2015/09/17/reflections-on-the-past-the-first-cure-with-a-new-drug/>. Publicado en septiembre de 2015. Consultado el 22 de enero de 2020.
- 14 Jorge Gage. La tuberculosis en México. *Salud Pública de México*. Época V, Vol. VII, no. 3. Mayo-junio de 1955. pp. 445-458.
- 15 Linda Wang. "Isoniazid", en *The Pharmaceuticals That Changed The World. C&EN Special Issue*. Vol. 83, Issue 25 (6/20/05). <http://pubsapp.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325isoniazid.html>
- 16 John F. Murray. Treatment of Tuberculosis. A Historical Perspective. *Annals of the American Thoracic Society*. Vol. 12, No. 12, Dec 01, 2015. <https://www.ats-journals.org/doi/full/10.1513/AnnalsATS.201509-632PS>
- 17 J. Crofton. The MRC randomized trial of streptomycin and its legacy: a view from the clinical front line. *Journal of the Royal Society of Medicine* vol. 99,10 (2006): 531-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1592068/>
- 18 Donald B. Wiest et al. "Chloramphenicol toxicity revisited: a 12-year-old patient with a brain abscess." *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics*. vol. 17,2 (2012): 182-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3470440/>
- 19 M.L. Nelson y S.B. Levy. "The history of the tetracyclines". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011, 1241(1), 17–32. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06354.x
- 20 Donald P. Levine, Vancomycin: A History, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 42, Issue Supplement_1, January 2006, Pages S5–S12, <https://doi.org/10.1086/491709>
- 21 Bernardo Ribeiro da Cunha et al. "Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go?." *Antibiotics (Basel, Switzerland)* vol. 8,2 45. 24 Apr. 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627412/>
- 22 Centers for Disease Control and Prevention. How Antibiotic Resistance Happens. <https://www.cdc.gov/drugresistance/about/how-resistance-happens.html>. Última revisión el 5 de noviembre de 2019. Consultado el 25 de enero de 2020.
- 23 J. M. T. Hamilton-Miller. The emergence of antibiotic resistance: Myths and facts in clinical practice. *Intensive Care Medicine*, 1990, 16(S3), S206–S211. doi:10.1007/bf01709702
- 24 Tsutomu Watanabe, "Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria." *Bacteriological reviews* vol. 27,1 (1963): 87-115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC441171/>
- 25 Andrew W. Roberts y James A. Visconti, The rational and irrational use of systemic antimicrobial drugs. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 1972, 29:828–34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5075122>
- 26 V.V.A.A., Statement Regarding Worldwide Antibiotic Misuse. Enero de 1981. <https://link.springer.com/content/pdf/bbm%3A978-1-4684-3983-0%2F1.pdf>
- 27 Anette Hammerum et al. "Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research program." *Emerging infectious diseases* vol. 13,11 (2007): 1632-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375779/>
- 28 Scott H. Podolsky. The evolving response to antibiotic resistance (1945–2018). *Palgrave Communications* 4, 124 (2018). <https://doi.org/10.1057/s41599-018-0181-x>
- 29 Robert F. Service. "Superantibiotic is 25,000 times more potent than its predecessor", en *Science*, 30 de mayo de 2017. Consultado el 24 de enero de 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2017/05/superantibiotic-25000-times-more-potent-its-predecessor>
- 30 Kim Lewis. Platforms for antibiotic discovery. *Nature Reviews: Drug Discovery*. Vol. 12, mayo 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23629505>
- 31 Ian Chopra et al. "Discovery and development of new anti-bacterial drugs". *Trends in Drug Research III*, 2002, 213–225. doi:10.1016/s0165-7208(02)80022-8
- 32 David J. Payne et al. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nature Reviews: Drug Discovery*. 6, 29–40 (2007). <https://www.nature.com/articles/nrd2201>
- 33 World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019 factsheet. https://www.who.int/tb/publications/factsheet_global.pdf?ua=1. Consultada el 27 de enero de 2020.
- 34 Johnson & Johnson. Janssen Announces U.S. FDA Accelerated Approval for SIRTURO® (bedaquiline) as Part of Combination Therapy to Treat Adolescents with Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis. <https://bit.ly/2OngQZB> 9 de agosto de 2019. Consultado el 27 de enero de 2020.



35 Center for Disease Control and Prevention. Achievements in Public Health 1900–1999: Control of Infectious Diseases. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm> Consultado el 28 de enero de 2020.

36 Irvine Loudon. The transformation of maternal mortality. *British Medical Journal*. 1992, 305(6868), 1557–1560. doi:10.1136/bmj.305.6868.1557

37 ReAct Group. 7 ways penicillin has cured the world for 90 years. <https://www.reactgroup.org/news-and-views/news-and-opinions/year-2018/7-ways-penicillin-has-cured-the-world-for-90-years/>. Publicado el 28 de septiembre de 2018. Consultado el 26 de enero de 2020.

38 Thomas Hager. *Ten Drugs. How Plants, Powders and Pills Have Shaped the History of Medicine*. Abrams Press, 2019, p. 100.

39 Thomas B. Cueni. "Underuse of antibiotics could be a bigger problem than overuse", en Global Cause UK. 18 de noviembre de 2019. <https://www.globalcause.co.uk/antibiotic-resistance/underuse-of-antibiotics-could-be-a-bigger-problem-than-overuse/>

40 The Review of Antimicrobial Resistance. *Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. Mayo de 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

41 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.

42 OMS. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/es/>

43 Acuerdo por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos. Diario Oficial de la Federación. 5 de junio de 2018. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018

44 Anahí Dreser et al. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud pública de México*. 2008, vol.50, suppl.4, pp.S480-S487. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342008001000009

45 Instituto Nacional de Salud Pública. Un mundo sin antibióticos, un riesgo inminente por su uso irracional: advierten expertos. <https://www.insp.mx/aviso/5200-simpio-semana-mundial-antibioticos.html>. Actualizado el 6 de diciembre de 2019. Consultado el 27 de enero de 2020.

46 Anahí Dreser. Mejorar la prescripción de antibióticos, esencial para garantizar la calidad de atención. *Boletín Conamed*. Volumen 4, especial 2018. http://www.conamed.gob.mx/gobmx/boletin/pdf/boletin22/numero_completo.pdf

47 OCDE. Stopping antimicrobial resistance would cost just USD 2 per person a year. <http://www.oecd.org/health/stopping-antimicrobial-resistance-would-cost-just-usd-2-per-person-a-year.htm>. Publicado el 7 de noviembre de 2018. Consultado el 28 de enero de 2020.

48 OMS. *Antibacterial Agents in Clinical Development*. Ginebra, 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258965/WHO-EMP-IAU-2017.11-eng.pdf>

49 AMR Industry Alliance 2020 Progress Report. Enero de 2020. <https://www.amrindustryalliance.org/wp-content/uploads/2020/01/AMR-2020-Progress-Report.pdf>

50 The Economist Intelligence Unit. *It's Time to End Drug-Resistant Tuberculosis. The case for action*. 2019. <http://www.eiu.com/graphics/marketing/pdf/its-time-to-end-drug-resistant-tuberculosis-full-report.pdf>

51 Pew Research Center. Tracking the Global Pipeline of Antibiotics in Development. <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2019/09/tracking-the-global-pipeline-of-antibiotics-in-development>. Publicado el 3 de septiembre de 2019. Consultado el 28 de enero de 2020.

52 The Pew Charitable Trusts. Antibiotics currently in global clinical development. https://www.pewtrusts.org/-/media/assets/2019/08/arp_antibiotics_currently_in_global_clinical_development_data_table_v2.pdf. Septiembre de 2019.

53 IFPMA. R&D Pipeline for Tuberculosis. https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/03/IFPMA_RD_Pipeline_TB_March2017.pdf

54 Ursula Theuretzbacher et al. The global preclinical antibacterial pipeline. *Nature Reviews Microbiology* (2019). <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0288-0>

55 Rice University. "Deadly 'superbugs' destroyed by molecular drills", en Science News. 12 de diciembre de 2019. <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/12/191212142721.htm>

56 AMR Industry Alliance 2020 Progress Report. Enero de 2020. <https://www.amrindustryalliance.org/wp-content/uploads/2020/01/AMR-2020-Progress-Report.pdf>

Voces invitadas

1 James Gallagher, "Take over pharma to create new medicines, says top adviser", en BBC News, 27 de marzo de 2019. <https://www.bbc.com/news/health-47719269>

2 Review on Antimicrobial Resistance. *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. <https://amr-review.org/>

3 Kevin Outterson, "Innovative ways to pay for new antibiotics will help fight superbugs", en Stat News. 11 de abril de 2018. <https://www.statnews.com/2018/04/11/innovation-new-antibiotics-fight-superbugs/>

4 "State-run drug companies may be needed to mend 'broken antibiotics market'", en The Irish News, 27 de marzo de 2019. <https://www.irishnews.com/magazine/science/2019/03/27/news/state-run-drug-companies-may-be-needed-to-mend-broken-antibiotics-market--1584584/>

5 Chris Dall, "UK aims to cut antibiotics 15% in 5-year AMR plan", en Center for Infectious Disease Research and Policy News, 24 de enero de 2019. <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2019/01/uk-aims-cut-antibiotics-15-5-year-amr-plan>

6 IFPMA. Pharma industry launches call for coalition of countries to pilot new incentives for antibiotic R&D. 16 de noviembre de 2018. <https://www.ifpma.org/resource-centre/pharma-industry-launches-call-for-coalition-of-countries-to-pilot-new-incentives-for-antibiotic-rd/>

7 OECD. Stopping antimicrobial resistance would cost just USD 2 per person a year. 7 de noviembre de 2018. www.oecd.org/newsroom/stopping-antimicrobial-resistance-would-cost-just-usd-2-per-person-a-year.htm