



Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana

Programa Universitario de Investigación en Salud
Universidad Nacional Autónoma de México



Ciudad Universitaria, 2018



Primera edición, febrero de 2018

© 2018 Universidad Nacional Autónoma de México

Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán,

C.P. 04510, Ciudad de México, México

Derechos reservados conforme a la ley

ISBN 978-607-30-0185-4

Sugerencia para citar:

Programa Universitario de Investigación en Salud

Plan universitario de control de la resistencia antimicrobiana

Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, 2018

Prohibida la reproducción parcial o total con fines comerciales de la presente obra, sin contar previamente con la autorización expresa y por escrito del titular de los derechos patrimoniales, en términos de lo así previsto por la Ley Federal del Derecho de Autor y, en su caso, por los tratados internacionales aplicables.

Diseño y armado editorial:

Sara Y. López V.

Hecho en México

En pocos años los antibióticos cambiaron el curso de muchas enfermedades infecciosas, y permitieron avances terapéuticos tanto en la salud humana como en la animal que hubieran sido impensables en otros tiempos; el uso de este tipo de medicamentos modificó la esperanza de vida del ser humano.

La resistencia antimicrobiana es un fenómeno natural que forma parte de la constante evolución de las bacterias frente a las presiones selectivas a que son sometidas, ya sea de forma natural o por medio de la intervención del hombre. El uso y abuso de los antibióticos ha provocado que en la actualidad estemos frente a una situación que amenaza nuestro bienestar y el avance médico, y ante la cual se requieren acciones urgentes: el número de bacterias resistentes a los antibióticos es cada vez mayor.

El presente documento es un plan de acción articulado por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) con el cual se pretende conformar una red que permita generar información sobre el estado actual de la resistencia antimicrobiana en la salud humana y animal, así como en el medio ambiente de nuestro país, y en donde se genere un espacio de análisis y reflexión técnica especializada -sin conflictos de intereses- que permita proponer estrategias para contrarrestar el avance de la resistencia antimicrobiana en los próximos años.

CONTENIDO

I. Participantes	5
II. Importancia del Problema	6
III. Situación Actual (Global y Local)	8
IV. Acciones Requeridas	13
V. Propuesta Global	16
VI. Objetivos Generales	18
VII. Objetivos Específicos	19
VIII. Cronograma	20
IX. Referencias	22
X. Anexos	23

I. Participantes

Rene Arredondo Hernández

Facultad de Medicina, UNAM.

Juan José Calva Mercado.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición ‘Salvador Zubirán’.

Gonzalo Castillo Rojas.

Facultad de Medicina, UNAM.

Yolanda López Vidal.

Facultad de Medicina, UNAM.

Alejandro Macías Hernández.

Hospital Aranda de la Parra, León, Guanajuato.

María Guadalupe Miranda Novales.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Mauricio Rodríguez Álvarez.

Facultad de Medicina, UNAM.

Fortino Solórzano Santos.

Hospital Infantil de México ‘Federico Gómez’, Secretaría de Salud.

José Luis Soto Hernández.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía ‘Manuel Velasco Suárez’.

Diana Vilar-Compte.

Instituto Nacional de Cancerología.

Patricia Volkow Fernández.

Instituto Nacional de Cancerología.

Samuel Ponce de León Rosales*.

Coordinador del PUIS, UNAM.

*Dirigir correspondencia sobre el presente documento a: sponce@unam.mx

Agradecemos al doctor Jaime Martuscelli Quintana por el interés y compromiso con este proyecto; a los doctores Patricia Orduña y Edgar Vergara por la revisión del borrador del manuscrito, y a Patricia Gamboa por su apoyo para la edición e impresión del documento final.

II. Importancia del Problema

Son muchos los problemas de salud que ameritan atención y posicionamiento en materia de salud, sin embargo, algunos merecen especial atención por su destacada gravedad en términos tanto de morbilidad y mortalidad, así como porque el impacto económico es mayúsculo; de igual forma, en pocas situaciones existe además el elemento de oportunidad, en donde las acciones implementadas con puntualidad (hoy) evitarán o mitigarán la catástrofe pronosticada. Este es el caso del control de la resistencia a los antibióticos.

Los antibióticos se usan en la práctica médica para beneficio de la humanidad desde hace setenta años aproximadamente. Su desarrollo y utilización fue el heraldado del moderno crecimiento médico terapéutico que dio base al extraordinario desarrollo de la medicina actual; gracias a ellos se ha evitado la muerte anticipada de cientos de millones de personas, y actualmente sostiene los desarrollos terapéuticos.

Sin antibióticos útiles es impensable realizar trasplantes, implantes, cirugías, resecciones, administración de quimioterapias e inmunosupresores; incluso las infecciones producidas por pequeñas laceraciones volverían a ser responsables de daños importantes y de muerte. Las intervenciones terapéuticas actuales en todas las áreas médicas se sustentan en la capacidad de prevenir o tratar las infecciones.

Desde su descubrimiento se pronosticó el riesgo de un rápido desarrollo de resistencia en función directa de su utilización. El mayor uso de antibióticos es igual a mayor desarrollo de resistencia. Para compensar esta tendencia, en las últimas ocho décadas se estableció una carrera entre el desarrollo de resistencias y producción de nuevas moléculas antimicrobianas, que finalmente ha resultado en la rápida tendencia de incremento en la resistencia. Factores económicos y sociales han influido directamente en este resultado.

Actualmente, la resistencia a antibióticos progresa en el mundo y son cada vez más frecuentes los reportes de bacterias resistentes a todo lo disponible, que se diseminan globalmente. La mortalidad aumenta y crecerá más en estas siguientes décadas. La magnitud de este problema fue cuantificada por los gobiernos de EUA y RU^{1,2} calculando que en los siguientes años y hasta el 2050 ocurrirán 10 millones de muertes al año ocasionadas directamente por la resistencia, sin incluir la afectación de diversos procedimientos médicos y quirúrgicos que serán irrealizables o fallidos. El escenario, es entonces de alta mortalidad y estancamiento de la atención médica. En adición, y este es el motivo de interés para los organismos financieros internacionales (el Banco Mundial e incluso el Foro de Davos), el impacto económico será tremendo para la economía mundial. El cálculo del economista Jim O'Neill, asignado para evaluarlo por encargo del gobierno británico es de 100 trillones de dólares en estas siguientes décadas². La resistencia a antibióticos es un problema de salud y un problema económico de la mayor gravedad a nivel global. Hoy

es urgente establecer una regulación racional que permita que la humanidad continúe beneficiándose de la eficacia de los antibióticos. Deben establecerse controles sobre el uso, la producción y investigación y desarrollo, y hasta habrían de considerarse como un bien público³.

El control de la resistencia implica comprender que se trata de un fenómeno global con múltiples aristas en donde el medio ambiente, las actividades de producción agropecuarias, y la práctica de la medicina se interrelacionan creando un cuerpo de resistencia (resistoma) que se extiende en la naturaleza y se manifiesta clínicamente en infecciones por organismos multiresistentes en humanos y animales. Una primer intervención es usar con prudencia y de manera selectiva en humanos los antibióticos⁴. Simultáneamente, deberán maximizarse las intervenciones que eviten infecciones como higiene y vacunación. Su empleo en animales deberá limitarse al tratamiento de enfermedades infecciosas. Su uso como promotores del crecimiento en agricultura y ganadería deberá prohibirse, así como mejorarse el proceso diagnóstico de enfermedades bacterianas y los perfiles de resistencia de los microorganismos. Deberá establecerse un sistema de vigilancia de la resistencia en niveles local, regional y nacional que informe de tendencias, y finalmente deberá estimularse la investigación de nuevas moléculas antibióticas y favorecer su producción.

La Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), consciente del importante reto que este problema implica para la salud, propone a través del Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS) este documento de postura, y un plan de acción para controlar la resistencia a los antimicrobianos en el país.

III. Situación Actual (Global y Local)

El problema de la resistencia a antimicrobianos es de tal gravedad que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha calificado como “emergencia mundial” y se califica como el mayor riesgo para la salud pública global⁵. En tanto la generación y diseminación de esta resistencia tiene fundamentos biológicos, en numerosos foros de análisis económico y de política global se advierte de los efectos potencialmente catastróficos en todas las parcelas de la actividad humana.

En principio, de continuar con la misma tendencia, los efectos visibles de la resistencia antimicrobiana, como aumento en costos de tratamiento, mayor tiempo de estancia hospitalaria, aumento de la mortalidad y morbilidad por microorganismos antes no patógenos podrían poner en riesgo los impresionantes logros de la medicina actual, y hasta la más simple cirugía, será de mucho mayor riesgo o incluso impensable sin antibióticos útiles^{6,7}.

Con el desarrollo de cada nuevo antibiótico, está implícita (tarde o temprano) la aparición de resistencia y el desarrollo de clonas, algunas más exitosas que otras, que se dispersan, evolucionan localmente, y finalmente de forma global, como lo demuestra la adquisición de factores de virulencia en clonas de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA) asociadas infección en la comunidad⁸ o, la dispersión de las enzimas beta-lactamasas de espectro extendido (contra la cefotaxima, cefalosporina de tercera generación) (CTX-M) a través de América Latina⁹ y el mundo. En la figura 1 se muestran tasas de resistencia global en países seleccionados.

La resistencia representa retos particulares en el contexto hospitalario regional de América latina, donde el enterococo resistente a vancomicina ha escalado hasta alcanzar el 14% de resistencia en aislamientos clínicos, y MRSA asociado a la atención hospitalaria (MRSA-AH) alcanza un 48%¹⁰. Se ha documentado la aparición de cepas con resistencias adquiridas en la comunidad (MRSA-AC), que se recuperaron en 21% de portadores sanos de una localidad en México¹¹. En las tablas 1 a 4 se muestran las frecuencias de resistencia a antibióticos reportadas por la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHoVE) de la Secretaría de Salud de México en 2015.

Las diferencias regionales marcan la necesidad de analizar las peculiaridades locales dentro de un fenómeno global y su regulación geográfica.

Figura 1. Porcentaje de resistencia en 3,845 infecciones del tracto urinario, por país (entre paréntesis se muestra el número de aislamientos; se resalta México). Modificado de Ref. ¹²

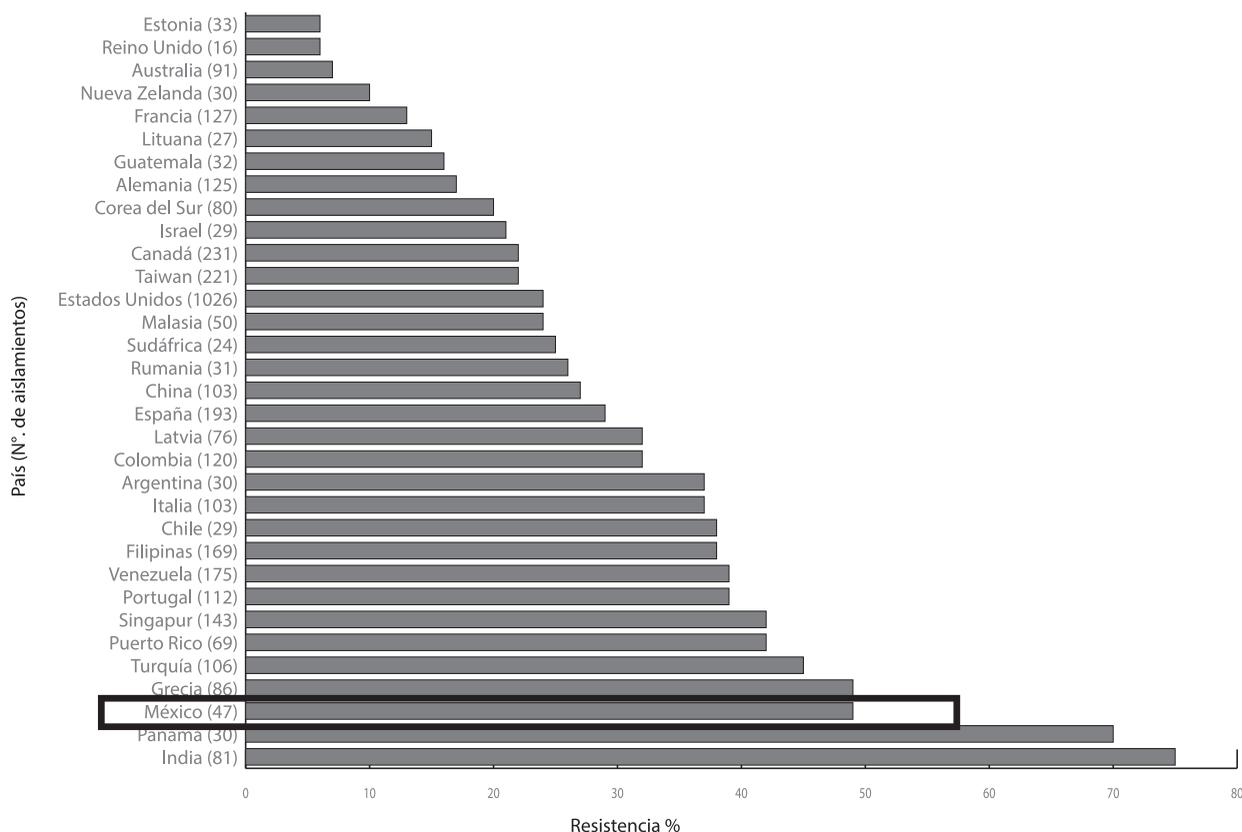


Tabla 1. Resistencia antimicrobiana en los aislamientos bacterianos más frecuentes en México, en el 2015 (RHoVE)¹³.

Fuente de aislamiento	Bacteria aislada									
	E. coli		P. aeruginosa		K. pneumoniae		S. aureus		A. baumannii	
	N	%*	N	%*	N	%*	N	%*	N	%*
IASS	6,550	18.8	4,342	12.4	3,310	9.5	2,459	7.0	2,290	6.6
ITS	846	10.8	579	7.4	972	12.4	585	7.4	355	4.5
NAAS	404	10.4	789	20.3	484	12.4	302	7.8	616	15.8
NAM	6	9.7	16	25.8	6	9.7	7	11.2	7	11.2
IVUAAS	2,341	32.7	757	10.6	582	8.1	-	-	117	1.7
ISQ	1,343	29.6	536	11.8	308	6.8	535	11.8	230	5.1

*Porcentaje de resistencia antimicrobiana con respecto al total de esa fuente de aislamientos. IASS= Infección Asociada a la Atención de la Salud; ITS= Infección en el Torrente Sanguíneo; NAAS= Neumonía Asociada a la Atención de la Salud; NAM= Neumonía con Aislamiento Microbiológico; IVUAAS= Infección de Vías Urinarias Asociada a la Atención de la Salud; ISQ= Infección de Sitio Quirúrgico.

Tabla 2. Resistencia antimicrobiana en Hospitalización en adultos en México, en el 2015 (RHoVE)^{13*}.

Bacteria	Antibiótico	Resistencia en 2015	
		N	%
<i>E. coli</i> N= 3,815	TMP-SMX	n/d	n/d
	Ciprofloxacina	1,365	35.8
	Ceftriaxona	1,155	30.3
	Cefepime	1,149	30.1
	Imipenem	53	1.4
	Colistina	n/d	n/d
	Ampicilina	1,393	36.5
<i>K. pneumoniae</i> N= 1,196	TMP-SMX	n/d	n/d
	Ciprofloxacina	261	21.8
	Ceftriaxona	397	33.2
	Cefepime	314	26.3
	Imipenem	16	1.3
	Colistina	n/d	n/d
<i>A. baumannii</i> N= 1,158	Tetraciclinas	n/d	n/d
	Amikacina	277	23.9
	Imipenem	90	7.8
	Colistina	n/d	n/d
<i>P. aeruginosa</i> N= 2,123	TMP-SMX	n/d	n/d
	Ciprofloxacina	456	21.5
	Ceftriaxona	816	38.4
	Cefepime	395	18.6
	Imipenem	230	10.8
	Colistina	n/d	n/d
	Ampicilina	480	22.6
<i>S. aureus</i> N= 1,305	Oxacilina	174	13.3
<i>Salmonella spp</i> N= n/d	Ciprofloxacina	n/d	n/d
	Ceftriaxona	n/d	n/d
	Imipenem	n/d	n/d
<i>E. cloacae</i> N= 105	TMP-SMX	n/d	n/d
	Ciprofloxacina	97	19.2
	Ceftriaxona	131	25.9
	Cefepime	100	19.8
	Imipenem	11	2.2
	Colistina	n/d	n/d

*Se incluyen los medicamentos representativos, sugeridos por la OMS¹⁴ (modificado en la Oxacilina, que la OMS sugiere reportar Cefoxitina como surrogado de Oxacilina). n/d= no disponible.

Tabla 3. Resistencia antimicrobiana en Unidades de Cuidados Intensivos (adultos) en México, en el 2015 (RHoVE)^{13*}.

Bacteria	Antibiótico	Resistencia en 2015	
		N	%
<i>E. coli</i> N= 465	TMP-SMX	n/d	n/d
	Amikacina	30	6.5
	Ciprofloxacina	152	32.7
	Ceftriaxona	174	37.4
	Cefepime	163	35.1
	Imipenem	11	2.4
	Colistina	n/d	n/d
	Ampicilina	185	39.8
<i>K. pneumoniae</i> N= 374	TMP-SMX	n/d	n/d
	Amikacina	23	6.1
	Ciprofloxacina	82	21.9
	Ceftriaxona	111	29.7
	Cefepime	110	29.4
	Imipenem	6	1.6
	Colistina	n/d	n/d
<i>A. baumannii</i> N= 545	Tetraciclinas	n/d	n/d
	Amikacina	142	26.1
	Imipenem	55	10.1
	Colistina	n/d	n/d
<i>P. aeruginosa</i> N= 650	TMP-SMX	n/d	n/d
	Amikacina	144	
	Ciprofloxacina	127	19.5
	Ceftriaxona	245	37.7
	Cefepime	112	17.2
	Imipenem	75	11.5
	Colistina	n/d	n/d
	Ampicilina	147	22.6
<i>S. aureus</i> N= 280	Oxacilina	28	10.0
<i>Salmonella spp</i> N= n/d	Ciprofloxacina	n/d	n/d
	Ceftriaxona	n/d	n/d
	Imipenem	n/d	n/d
<i>E. cloacae</i> N= 105	TMP-SMX	n/d	n/d
	Ciprofloxacina	9	8.6
	Ceftriaxona	37	35.2
	Cefepime	11	10.5
	Imipenem	1	1
	Colistina	n/d	n/d

*Se incluyen los medicamentos representativos, sugeridos por la OMS¹⁴ (modificado en la Oxacilina, que la OMS sugiere reportar Cefoxitina como surrogado de Oxacilina). n/d= no disponible.

Tabla 4. Resistencia antimicrobiana en Unidades de Cuidados Intensivos (neonatal) en México, en el 2015 (RHove)^{13*}.

Bacteria	Antibiótico	Resistencia en 2015	
		N	%
<i>E. coli</i> N= 427	TMP-SMX	n/d	n/d
	Ciprofloxacina	133	31.1
	Ceftriaxona	139	32.6
	Cefepime	219	36.1
	Imipenem	10	2.3
	Colistina	n/d	n/d
	Ampicilina	165	38.6
<i>K. pneumoniae</i> N= 607	TMP-SMX	n/d	n/d
	Ciprofloxacina	75	12.4
	Ceftriaxona	166	27.3
	Cefepime	219	36.1
	Imipenem	6	1.0
	Colistina	n/d	n/d
<i>A. baumannii</i> N= n/d	Tetraciclinas	n/d	n/d
	Amikacina	n/d	n/d
	Imipenem	n/d	n/d
	Colistina	n/d	n/d
<i>P. aeruginosa</i> N= 300	TMP-SMX	n/d	n/d
	Ciprofloxacina	24	8.0
	Ceftriaxona	127	42.3
	Cefepime	56	18.7
	Imipenem	31	10.3
	Colistina	n/d	n/d
	Ampicilina	91	30.3
<i>S. aureus</i> N= 150	Oxacilina	12	12.7
<i>Salmonella spp</i> N= n/d	Ciprofloxacina	n/d	n/d
	Ceftriaxona	n/d	n/d
	Imipenem	n/d	n/d
<i>E. cloacae</i> N= 139	TMP-SMX	n/d	n/d
	Ciprofloxacina	10	7.2
	Ceftriaxona	30	21.6
	Cefepime	19	13.7
	Imipenem	2	1.4
	Colistina	n/d	n/d

*Se incluyen los medicamentos representativos, sugeridos por la OMS¹⁴ (modificado en la Oxacilina, que la OMS sugiere reportar Cefoxitina como surrogado de Oxacilina). n/d= no disponible.

IV. Acciones Requeridas

Remontar el problema requerirá del esfuerzo de actores a diferentes niveles y sectores, se deberá preservar la actividad de los antibióticos que actualmente se encuentran en el mercado y estimular la investigación y producción de nuevas moléculas.

En la medicina

Se ha señalado reiteradamente que existe una relación directa entre el volumen de antibióticos utilizados y la resistencia antimicrobiana. En la práctica clínica la principal causa del uso incorrecto es la prescripción innecesaria, muchas veces con una duración incorrecta de la terapia. Se requiere mejorar las pruebas de diagnóstico, específicamente pruebas rápidas que permitan al médico conocer el origen bacteriano o viral de la enfermedad y sustente mejor estrategia terapéutica más adecuada a seguir. En el tratamiento y la profilaxis, el uso de guías clínicas estandarizadas junto con el diagnóstico rápido ha demostrado ser una vía efectiva para mejorar la prescripción.

En la ganadería y medio ambiente

En el sector agropecuario, el uso de antibióticos como promotores de crecimiento en la producción de carne contribuye hasta con un 70% del total antibióticos consumidos en el mundo. Se estima fundamental que en el mediano plazo exista una combinación de medidas regulatorias, impositivas y otras que estimulen practicas sin el uso de antibióticos que no repercutan en la productividad. Resulta urgente prohibir y vigilar el uso de antibióticos empleados en la industria agropecuaria, debido a su contribución en la aparición y dispersión de resistencia no sólo a ellos.

Un aspecto relacionado, es la necesidad de vigilar la aparición y evolución de cepas resistentes en compartimientos del ambiente como son el suelo y el agua, que representan el destino final de los antibióticos activos al ser excretados después de su uso clínico o industrial. En estos escenarios se genera la dispersión y concentración de los genes de resistencia.

La vigilancia

Para mejorar la salud de los individuos, así como para dictar las políticas adecuadas de uso, contender con emergencias y advertir riesgos, se requiere identificar los binomios de microorganismo-resistencia con su efecto en la salud humana. Es necesario también conocer los ambientes, su distribución y los mecanismos biológicos que sostienen dicha resistencia en el nivel local y regional. En un país como México, el monitoreo y vigilancia sistemática se puede llevar a cabo optimizando la comunicación de datos entre laboratorios a través de una red con representación nacional.

El resultado de la coordinación de análisis que va del ámbito hospitalario hasta los reservorios ambientales y viceversa, es el primer paso para identificar un riesgo, instaurar medidas preventivas y cortar las cadenas de transmisión de patógenos resistentes al uso de antimicrobianos. En la comunidad, la información vertida por la red de laboratorios puede ser la base para la prescripción de antibióticos efectivos, la elaboración de guías de tratamiento y alertas microbiológicas.

Intervenciones preventivas: Salud Pública y Vacunación

Mejoras en la vigilancia y suministro de la calidad de agua y en la sanidad eliminarían el 60% del peso de la enfermedad, con ello la generación y transmisión de bacterias resistentes.

Una medida costo-efectiva para limitar el desarrollo de resistencia antimicrobiana es la vacunación. La inmunización contra patógenos transmitidos en la comunidad se lleva a cabo desde hace muchos años, y hoy día en México alcanzamos coberturas relativamente buenas; sin embargo, aún hay oportunidades de mejora en el esquema actual de inmunización. Nuevas vacunas prometen solventar de forma importante el problema de la dispersión de patógenos resistentes a antibióticos, cambiando el paradigma de tratamiento complicado vs prevención y tratamientos simples. Por ejemplo, de acuerdo con estimaciones recientes, 11.4 millones de infantes en el mundo se verían directamente beneficiados por la vacuna contra neumococo. Además, en estudios clínicos se ha observado que, post vacunación, la incidencia de infecciones respiratorias debidas a neumococos resistentes disminuye hasta en un 65%, por disminución de la circulación de estos serotipos y un desplazamiento de los serotipos susceptibles. En términos de resistencia antimicrobiana, al bajar la frecuencia de casos de enfermedad invasiva disminuiría sensiblemente la demanda de tratamiento antimicrobiano. Otras vacunas contra patógenos hospitalarios, virus, e incluso para uso veterinario, tienen gran potencial en la prevención de cuadros infecciosos y una ganancia significativa en términos de cursos de antibióticos que no serán utilizados. La universalización de diversas vacunas que actualmente sólo se ofrecen a grupos de alto riesgo será necesaria.

Apoyar la investigación básica y clínica

En las economías más desarrolladas se ha visto una voluntad política de reestablecer la producción de antibióticos, la tarea se antoja titánica, pues contemplaría la aplicación de esquemas de inversión federal para la construcción de infraestructura y fortalecimiento de la línea de producción para el desarrollo de antibióticos para el cuidado humano. La promoción de estímulos gubernamentales (fiscales) que favorezcan la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, incluye, pero no se limita al establecimiento de redes de pruebas clínicas. Es necesaria una reforma regulatoria que permita multiplicar el número de moléculas que alcanzan la fase III y el registro sanitario.

La investigación básica en las áreas de diagnóstico rápido, caracterización genómica de la resistencia, diseño de moléculas y péptidos sustitutos y el refuerzo de los actuales antibióticos, así como de vacunas desarrolladas con las nuevas tecnologías podría representar una oportunidad importante que mitigue el rezago que hay en esa materia.

V. Propuesta Global

La resistencia a antibióticos es la mayor crisis de salud pública actual y amenaza el desarrollo de la práctica médica. La OMS ha llamado a la comunidad de naciones para establecer intervenciones que permitan limitar esta crisis, y se requiere de un esfuerzo global, en tanto los genes de resistencia se movilizan en las poblaciones humanas y animales, alimentos y aguas residuales.

El programa de acciones consta de la elaboración de un documento por cada grupo de especialistas: a) el desarrollo de un foro con los integrantes del sector salud, industria y legisladores; b) la creación de una política nacional sobre el uso de antimicrobianos; c) un proyecto de comunicación para el público general y el sistema de salud; d) el establecimiento de un laboratorio central de vigilancia de la resistencia y la propuesta de conformar un observatorio independiente que supervise y controle las acciones propuestas. Con el objetivo de concretar las actividades y acciones de este programa se establecerá un convenio entre la UNAM (PUIS) y la Secretaría de Salud (COFEPRIS - DGE)

A continuación se describen las bases para establecer un programa de control:

1. Vigilar y analizar las tendencias globales y la situación nacional.
 - a) Establecer una red de vigilancia epidemiológica que se mantenga alerta sobre las tendencias locales, nacionales y globales sobre resistencia.
2. Establecer un sistema de vigilancia nacional y regional de tendencias microbiológicas y patrones de resistencia. En humanos, animales (ganadería) y ambiental.
 - a) Diagnóstico y vigilancia de la Resistencia. La resistencia debe ser informada regularmente en sus tendencias locales y regionales y se establecerá un reporte nacional con eventos centinela.
3. Regular el uso de antimicrobianos:
 - a) En Medicina humana: reglamentar el uso racional de antibióticos en la comunidad y el sistema de atención médica (clínicas y hospitales) y desarrollar un programa de administración controlada en todos los servicios.
 - b) En la producción agropecuaria: prohibición del uso de antibióticos con fines industriales (producción y engorda de animales) y en agricultura.

- c) Establecer una estrategia para monitorear las fuentes de agua (superficial, subterránea, etc.) para identificar de manera oportuna la aparición de cepas resistentes y establecer intervenciones de control oportunas.
4. Mejorar la capacidad de diagnóstico de enfermedades infecciosas. Debe apoyarse la instalación de modernos métodos de diagnóstico microbiológico que permiten optimizar los tratamientos antimicrobianos limitando su uso empírico.
5. Aumentar las intervenciones preventivas (disminuir al máximo los riesgos de infección)
- a) Vacunación: ampliar las poblaciones y coberturas de vacunación, y reforzar el programa nacional de vacunación.
 - b) Control de infecciones: reforzar las actividades de prevención de infecciones asociadas al cuidado médico (auditar las actividades de vigilancia y control).
6. Apoyar la investigación básica y clínica.
- a) Estimular la producción de nuevos antibióticos y otras intervenciones.
 - b) Estudiar el efecto de las acciones preventivas en la aparición de resistencia antimicrobiana.
 - c) Vigilar los cambios en la incidencia de enfermedades infecciosas y complicaciones de las mismas después de la capacitación al personal de salud sobre resistencia antimicrobiana.
 - d) Delimitar con precisión los tiempos de administración del tratamiento en las diversas situaciones clínicas.

VI. Objetivos Generales

1. Firmar un convenio de colaboración entre la UNAM (Programa Universitario de Investigación en Salud) y Secretaría de Salud (COFEPRIS y DGE).
2. Realizar foros inter-disciplinarios e inter-institucionales para consensuar la situación, perspectivas y propuestas. (UNAM, SS)
3. Desarrollar guías, normas y políticas. (SS)
4. Establecer una red de laboratorios para constituir un observatorio de la resistencia antimicrobiana.

VII. Objetivos Específicos

1. Establecer la Unidad de Investigación en Resistencia Microbiológica alojada en los Laboratorios de Microbioma y de Inmunología Bacteriana de la FM, UNAM.
2. Desarrollar políticas de control del uso de antibióticos en el ámbito de la atención a la salud.
 - a) Antibióticos e indicaciones en la atención ambulatoria (Grupo de expertos):
 - Evitar el uso de antibióticos en infecciones no bacterianas (IVR y Diarreas).
 - Limitar disponibilidad de quinolonas, carbapenémicos y aminoglucósidos.
 - b) Políticas de uso controlado en la atención hospitalaria (Grupo de expertos):
 - Restricción del uso de vancomicina, carbapenémicos y quinolonas.
 - Esquemas de profilaxis fijos y con suspensión automática.
 - c) Políticas de venta controlada de antibióticos en farmacias (COFEPRIS).
 - d) Políticas de uso en Veterinaria (COFEPRIS, SAGARPA).
3. Evitar el uso de antibióticos en los procesos de producción de alimentos (Industria agropecuaria y otras) (COFEPRIS, SAGARPA).
 - a) Promover la elaboración de foros de análisis y discusión.
4. Reforzar las acciones de prevención de infecciones. (Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud).
 - a) Ampliar y fortalecer los programas de vacunación.
 - b) Expandir y fortalecer el programa de control de infecciones asociadas a la atención de la salud.
 - c) Fortalecer las actividades de higiene ambiental y personal.
5. Programa nacional de educación en salud. (SS, SEP, SG, y UNAM)

VIII. Cronograma

Objetivo	Actividad		Año			
	2017 (Sem 2)		2018 (Sem 1)	2018 (Sem 2)	2019 (Sem 1)	
1	Consolidar y oficializar el funcionamiento del Grupo y el Laboratorio		X			
	Firma de convenios de colaboración interinstitucional (COFEPRIS y otros)					
	Definir necesidades para el Grupo y el Laboratorio		X	X		
	Identificación de convocatorias (clásicas y ad hoc) – CONACYT y otros- para fortalecimiento de infraestructura, becas, viajes, etc.		X	X		
	Identificación de proyectos de investigación a realizar con pasantes, residentes, alumnos de posgrado, etc.			X		
2	Encuesta sobre <i>Prácticas para el manejo de antibióticos en la atención clínica (nivel I, II y III) (usos y costumbres)</i>			X	X	X
	Descripción del estado que guarda la capacidad de diagnóstico microbiológico en el país (por región y por institución)			X	X	X
	Situación actual de la resistencia antimicrobiana en México (RHoVE, IMSS, Publicaciones en artículos y resúmenes de congresos)		X	X		
	Situación actual sobre el consumo de antibióticos en México		X	X		
3	Realización de foros con representantes de los sectores (medicina humana, medicina animal, industria agropecuaria, etc.)			X	X	
	Identificación de necesidades específicas para la modificación de Normas Oficiales, Leyes, Reglamentos, etc.			X	X	
4	Proponer planes de acción específicos	En materia de vacunación	X	X		
		Control de infecciones asociadas a la atención médica	X	X		
		Higiene ambiental		X	X	
5	Propuestas de cursos (educación)	Para población general		X	X	
		Para médicos en práctica clínica		X	X	
		Con Academias, Consejos de especialidades, Asociaciones profesionales, etc.		X	X	X
		Programas de actualización de egresados		X	X	
		Programas de pre-grado (medicina, odontología, veterinaria, dentista)			X	X

IX. Referencias

1. Executive Office of the President and President's Council of Advisors on Science and Technology. Report to the President on combating antibiotic resistance. September 2014. En: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/report-to-the-president-on-combating-antibiotic-resistance.pdf>. Fecha de consulta: 15-Feb-17.
2. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. Chaired by Jim O'Neill. May 2016. En: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf. Fecha de consulta: 15-Feb-17.
3. SP Hey and AS Kesselheim. Reprioritizing Research Activity for the Post-Antibiotic Era: Ethical, Legal, and Social Considerations. *Hastings Cent Rep* 2017; 47 (2): 16-20.
4. Littmann J, Rid A and Buyx A. Tackling anti-microbial resistance: ethical framework for rational antibiotic use. *Eur J Public Health* 2017; cxx165.
5. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), World Organization for Animal Health and World Health Organization (WHO). Global framework for development & stewardship to combat antimicrobial resistance. Draft roadmap. 12 May 2017. WHO/EMP/IAU/2017.08. En: http://www.who.int/phi/implementation/research/WHA_BackgroundPaper-AGlobalFrameworkDevelopmentStewardship-Version2.pdf?ua=1. Fecha de consulta: 10-Nov-17.
6. HW Boucher, GH Talbot, JS Bradley, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (1): 1-12.
7. D Nathwani. Health economic issues in the treatment of drug-resistant serious Gram-positive infections. *J Infect* 2009; 59 (Suppl 1): S40-50.
8. HW Boucher and GR Corey. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 5: S344-9.
9. Guzmán-Blanco M, Labarca JA, Villegas MV, et al. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *Braz J Infect Dis* 2014; 18 (4): 421-433.
10. Pan American Health Organization (PAHO). Informe Anual de La Red de Monitoreo / Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos. OPS/HSD/IR/AMR/003/12. 2005. En: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=24101&Itemid=270. Fecha de consulta: 15-Feb-17.
11. A Hamdan-Partida, T Sainz-Espunes and J Bustos-Martinez. Isolation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy carriers in a Mexican community. *Int J Infect Dis* 2014; 18: 22-6.
12. Bouchillon S, Hoban DJ, Badal R, et al. Fluoroquinolone Resistance Among Gram-Negative Urinary Tract Pathogens: Global Smart Program Results, 2009-2010. *Open Microbiol J* 2012; 6: 74-8.
13. Dirección General de Epidemiología (DGE). Informe 2015 de la Red Hospitalaria para la Vigilancia Hospitalaria (RHoVE). 2016. En: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/212974/infoanual_rhove_2015.pdf. Fecha de consulta: 24-Abr-17.
14. World Health Organization (WHO). Global Antimicrobial Resistance Surveillance System: Manual for Early Implementation. Ginebra, Suiza. 2015. En: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/188783/1/9789241549400_eng.pdf. Fecha de consulta: 24-Abr-17.

Anexos

X. Anexos

- I. Unidades de investigación en resistencia bacteriana (Medicina, Veterinaria y Ambiental).
 - a. La Unidad de investigación en resistencia bacteriana en Medicina.

- II. Necesidades de desarrollo para diagnóstico microbiológico en el sistema de salud.
 - a. Inventario de infraestructura.

 - b. Creación de un repositorio nacional de cepas resistentes a antimicrobianos (retrospectivo y prospectivo).

- III. Acciones para disminuir la carga de enfermedades infecciosas.
 - a. Programa Nacional de Vacunación.

 - b. Control de infecciones relacionadas al cuidado médico.

 - c. Higiene ambiental.

- IV. Acciones para controlar el uso de antibióticos.
 - a. En medicina humana.

 - b. En medicina veterinaria e industria agropecuaria.

- V. Actividades de educación.
 - a. En población general.

 - b. En medicina humana y veterinaria.

- VI. En industria agropecuaria

IX. Anexos

ANEXO I. Unidades de Investigación en Resistencia Bacteriana (clínica, ambiental y veterinaria). Trascendencia del monitoreo ambiental de la resistencia antimicrobiana para la preservación de los antibióticos en la clínica.

La resistencia antimicrobiana encontrada en el ámbito clínico tiene como origen primario la diseminación de genes a partir de un reservorio ambiental denominado resistoma. La condición que determina la diseminación de los genes de resistencia a partir del resistoma ambiental, es la selección de cepas y/o la transferencia horizontal de los determinantes genéticos que codifican para resistencia¹. Si bien también se ha documentado la alteración de la microbiota de pacientes que reciben quimioterapia altamente ablativas, que ingresan repetidamente al hospital y reciben antibióticos, con periodos de neutropenia grave (menos de 500 células/ml) prolongados que inducen y seleccionan cepas MDR como lo es el *Enterococcus faecium* y favorecen la translocación bacteriana.

El intercambio de genes entre bacterias se lleva a cabo en aguas residuales, suelo y microbioma intestinal de animales silvestres y de granja, son los principales reactores en los que se lleva a cabo el intercambio de genes. En las aguas residuales, convergen las bacterias que ingresan a los ambientes acuáticos a través de fuentes de contaminación municipal, y/o proveniente de actividad ganadera y/o acuícola, que como industria emplean antibióticos en forma intensiva². En virtud de que no existen tratamientos de agua residual que puedan eliminar de forma específica los genes de resistencia, existe un riesgo significativo de que el agua pueda servir como vehículo hasta los cuerpos de agua de los que dependen otros usos.

Existe consenso en la magnitud de la diseminación de genes de resistencia en agua residual, con una eficiencia de transferencia de entre 10^5 al 10^6 genes^{3,4}, se explica que 73% de las bacterias donadoras transfieren exitosamente la resistencia a tetraciclina y estreptomicina, y un mínimo de eficiencia de alrededor del 18% cuando las bacterias no pertenecen a un mismo clado.

Aun cuando, en un primer momento, fue tomado en forma anecdótica, se ha dado crédito a la selección de elementos móviles en agua residual, y su dispersión es un fenómeno frecuentemente asociado a pobres condiciones sanitarias. Tal es el caso de integrones, y transposones de multiresistencia^{5,6}, de MCR-1 que originalmente codificaba para resistencia contra las beta-lactamasas en plásmido y actualmente por recombinación se insertó en el genoma bacteriano, fue detectado por primera vez en India y poco después alrededor del mundo.

Por otra parte, a pesar de la experiencia obtenida del monitoreo de agua residual para estudiar grandes conglomerados poblacionales, y conocer entre otras cosas, la eficacia de las campañas de vacunación, o la

circulación de patógenos específicos, en el caso de la resistencia antimicrobiana, este pool de variabilidad no ha sido explorado suficientemente, y requiere atención específica.

Se prohibió el uso de antibióticos como promotores del crecimiento de animales de granja para consumo en países nórdicos de Europa⁷, o el uso de antimicrobianos distintos para tratamiento de humanos y animales⁸, esto puede considerarse avances para preservar la eficacia de los antibióticos. Resulta paradójico, y crea duda si esto será suficiente para contener la aparición de resistencia antimicrobiana que acompaña la emergencia de numerosos patógenos, solo algunos de ellos zoonóticos.

Debido al efecto multiplicativo que tiene la transferencia de genes de resistencia, cabe preguntarse, cuál será el efecto de poner en contacto a las bacterias predominantes en el agua residual, y que son comunes en los microbiomas humano y animal, con la mayor poza de determinantes de resistencia, que es el microbioma del suelo.

Aun cuando existen algunas limitantes metodológicas para aplicar una misma escala de resistencia a patógenos, bacterias comensales y bacterias de vida libre, no debemos olvidar que, México es el segundo lugar en reúso de agua residual para riego agrícola, y que como en otros casos, la situación muestra dos caras. Una, la persistencia de antibióticos comercializados para el tratamiento de infecciones en humanos y animales, seleccionando determinantes genéticos que pueden ser transferidos. Como un ejemplo, *Streptomyces sp* presenta resistotipo previamente no descrito⁹. La segunda, es que el microbioma del suelo es rico en moléculas pequeñas que en el largo plazo podrían modificar radicalmente nuestro arsenal antimicrobiano¹⁰.

En el mundo globalizado de hoy día, una gran variedad de productos químicos de uso cotidiano entra en contacto con los microbiomas, recordándonos que la evolución ocurre en todos los sitios y en todo momento. Más aun, los genes de resistencia o los patógenos que los contienen pueden atravesar fronteras a través del turismo, de productos de consumo como alimentos, personas o la migración de especies silvestres, por lo que nuestra recomendación se basa en la urgencia de incluir en el esquema de seguridad alimentaria y sanidad, el análisis molecular de los determinantes de resistencia de patógenos y ampliar el rango de los estudios epidemiológicos al monitoreo de muestras ambientales, para conocer la magnitud del problema y poder emitir recomendaciones específicas.

En conclusión, se deben de establecer medidas de vigilancia en corrientes o reservorios de agua. La Unidad Universitaria que se propone organizará una vigilancia permanente en puntos urbanos, sub-urbanos y rurales, generará reportes periódicos de la situación.

Medicina Veterinaria

- Integrar un equipo de médicos veterinarios y zootecnistas a los trabajos del grupo.
- Generación de evidencia:
 - Revisión documental (bibliografía, informes, reportes, presentaciones, etc.)¹¹.
 - Identificar los principales usos de antibióticos en veterinaria y zootecnia.
 - Clasificar los riesgos del uso de antibióticos en veterinaria y zootecnia.
- Seleccionar los medicamentos (antibióticos) y microorganismos que serán objeto de vigilancia y estudio.
- Seleccionar sitios centinela para el monitoreo.
- Contribuir a la realización de Programa Nacional para el Uso Adecuado de Antimicrobianos en Veterinaria, Zootecnia y Agricultura (alineado con el Plan de Acción en Resistencia Antimicrobiana 2016-2020 de la FAO¹²).

Anexo II. Necesidades de Desarrollo para Diagnóstico Microbiológico en el Sistema de Salud.

Evaluación de la capacidad ‘*in situ*’ para diagnóstico microbiológico en hospitales, su estandarización, control de calidad y reporte uniforme.

Dentro de los programas para el control de antimicrobianos, los laboratorios en hospitales tienen un papel fundamental¹³. Las tareas esenciales incluyen un reporte confiable, reproducible y oportuno de la identificación bacteriana y los resultados de susceptibilidad antimicrobiana. En países desarrollados el microbiólogo clínico tiene un papel fundamental en los comités de control de uso de antimicrobianos, ya que su formación académica incluye la preparación en enfermedades infecciosas. El personal de laboratorio debe guiar al clínico para la toma adecuada de productos biológicos para diagnóstico, informar inmediatamente sobre perfiles inusuales de resistencia, alertar sobre la aparición de microorganismos multirresistentes y tener alternativas para corroborar resultados discordantes.

Los laboratorios de microbiología tienen impacto en la precisión y calidad del diagnóstico, y deben establecer las guías para la fase pre-analítica (seleccionar el estudio y muestra adecuada del acuerdo a la sospecha diagnóstica en el paciente). Deben rechazar muestras no útiles, muestras contaminadas, y evitar informar resultados con microbiota normal de sitios no estériles (exudado faríngeo, coprocultivo).

Idealmente deben contar con pruebas rápidas para detección de algunos microorganismos.

Es necesario establecer a nivel nacional la capacidad diagnóstica y resolutive de los laboratorios que realizan diagnóstico microbiológico, así como identificar centros de referencia que puedan recibir ciertos microorganismos multirresistentes y corroborar el resultado inicial por otros métodos.

Anexo III. Acciones para disminuir la carga de Enfermedades Infecciosas.

a) Programa Nacional de Vacunación

Impacto de la vacunación en la resistencia bacteriana.

- El uso de vacunas contra diversos agentes infecciosos ha tenido un gran impacto en el control de enfermedades infecciosas graves en población infantil y de adultos. Se ha logrado la erradicación de Viruela y Poliomielitis, evitándose el uso de antibióticos para controlar sus complicaciones como fueron las infecciones cutáneas y las neumonías bacterianas agregadas. La realización de campañas extensas de vacunación y estrategias para la erradicación de estas enfermedades permitieron el impacto en nuestro país¹⁴.
- La Cartilla Nacional de Vacunación incluye vacunas contra diferentes agentes virales y bacterianos, y se han hecho esfuerzos importantes para lograr un mayor apego cada vez mayor por los familiares a la vacunación infantil; la vacunación en adultos es irregular y aun no se ha consolidado una cultura de vacunación en este grupo de la población.
- La vacuna contra la Tosferina (causada por la bacteria Bordetella sp) ha logrado modificar las formas clínicas de presentación, pero se ha observado vulnerabilidad en población adulta joven y en los menores de 2 meses de edad habitualmente hijos de madres jóvenes. En los últimos años las fuentes de transmisión y de riesgo de la aparición de brotes lo representa la población adulta joven que ha perdido los anticuerpos post-vacunales y que no habían sido expuestos a la bacteria en forma silvestre. Las formas clínicas suelen ser insidiosas y graves en los menores de 2 meses con una elevada frecuencia de complicaciones principalmente de tipo respiratorio (neumonías, bronconeumonías) que requieren manejo antimicrobiano. A través de sistemas de vigilancia institucional se ha logrado observar que persisten brotes epidémicos cada 3 a 5 años con gran afectación a menores de un año¹⁵.
- La vacuna contra Haemophilus influenzae tipo b, es una vacuna que se introdujo en México en la década de los 1990's. El impacto en el control de infecciones graves causadas por esta bacteria (meningitis, neumonía, artritis, sinusitis, otitis media, púrpura fulminans) ha sido relevante en nuestro país siendo en la actualidad esporádicos los casos en niños, pero aun es un agente etiológico común en los adultos. La disminución de las formas invasivas de la enfermedad ha permitido disminuir el consumo de antibióticos que era necesario en cada una de estas complicaciones. A pesar de no haberse realizado una vigilancia epidemiológica adecuada en el país los resultados exitosos se han inferido por otras metodologías¹⁶.

- En época más reciente (2007) se introdujo la aplicación de vacuna conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* especialmente en menores de un año de edad, primero se utilizó una vacuna que incluyó 7 serotipos, después 10 y actualmente contiene 13 serotipos. La cobertura nacional en los grupos susceptibles se ha estimado alrededor del 80%, y se registra una disminución en las tasas de morbilidad nacional de neumonías y bronconeumonía así como de meningitis, al mismo tiempo ha impactado en un menor número de pacientes hospitalizados, menos días /cama de hospital ocupadas y disminución en el uso de antibióticos. Las vacunas conjugadas incluyen dentro de los serotipos vacunales aquellos con mayor virulencia y mayor resistencia a los antibióticos, lo que llevó a la disminución de los serotipos 23F y 19 como causantes de enfermedad¹⁷. Aproximadamente el 40% de los casos de enfermedades invasivas por neumococo que requieren hospitalización, son causadas por serotipos incluidos en la vacuna, al interrogatorio de los familiares en estos casos los niños no han sido vacunados o han sido vacunados parcialmente, sobre todo cuando existen condiciones de riesgo¹⁸.
- Junto con las infecciones respiratorias, las diarreas son una de las principales causas de atención en los servicios de urgencias pediátricas. En virtud de que no existen técnicas de diagnóstico rápido para establecer el diagnóstico etiológico en los niveles de atención primaria y secundaria, es común que además de las medidas generales de tratamiento (rehidratación oral, alimentación temprana) un alto porcentaje de médicos sigue prescribiendo algún antibiótico como parte del tratamiento. Los diversos estudios sobre etiología han demostrado que la mayoría de los casos de diarrea son de etiología viral y aun en los casos de origen bacteriano, estas se autolimitan y no requieren uso de antibióticos (de hecho, el uso de antibióticos en estos casos es contraproducente). La introducción de la vacuna contra rotavirus ha logrado un importante impacto de salud pública, ya que disminuyeron los casos graves de diarrea durante el otoño e invierno, así como los casos de hospitalización por diarrea y las muertes atribuibles a esta enfermedad, con el consecuente menor uso de antibióticos¹⁹.
- Otra vacuna dirigida contra un virus es la vacuna de influenza la cual después de la pandemia de 2009 ha tenido una mayor difusión y han mejorado las coberturas a grupos de riesgo a nivel nacional. De manera indirecta al evitar las formas graves de influenza y sus principales complicaciones respiratorias el número de casos que requieren hospitalización y manejo en áreas de cuidados intensivos o intermedios ha disminuido. En todos los pacientes hospitalizados por influenza, además del tratamiento antiviral específico, habitualmente se administran antimicrobianos, dada la elevada frecuencia de complicaciones bacterianas. Se conoce que el virus de la influenza altera las mucosas respiratorias y sus receptores facilitando la entrada de bacterias²⁰.

Por todo lo anterior es fundamental que se mantengan coberturas de vacunación a nivel nacional cercanas al 100% en poblaciones de alto riesgo, para permitir un mejor control de las enfermedades

prevenibles por vacunación. Debe evaluarse incrementar los grupos blanco de vacunación diferentes a los actualmente aceptados en las recomendaciones nacionales de vacunación, ya que, por ejemplo las defunciones debidas a casos graves de influenza se registran en mayor número en grupos de población joven (15-44 años), que no están incluidos como grupo de riesgo que requiere vacunación. Los casos de vacuna contra tosferina y vacuna conjugada de neumococo deben ser analizados este sentido. Un caso especial es el relacionado a vacuna de varicela que no se encuentra contenida en el esquema nacional de vacunación, sin embargo, cada vez son más frecuentes los casos de fascitis necrosante o piomiositis que se presentan como complicación de la varicela.

- El uso adecuado de las vacunas impactará positivamente en el menor uso de antibióticos y se contribuirá a retrasar la emergencia de resistencia a antimicrobiana, que en la actualidad constituye una gran amenaza mundial.

b) Control de infecciones relacionadas al cuidado médico.

Medidas de control de infecciones para la prevención y diseminación de la resistencia antimicrobiana

En la medida que las infecciones relacionadas a la atención de la salud (IAAS) o nosocomiales causadas por patógenos resistentes se han incrementado, y que estos microorganismos se vuelven endémicos, los sistemas de salud han adoptado diversas medidas de control de infecciones para limitar tanto su frecuencia como su diseminación. Actualmente es reconocido que las medidas encaminadas a disminuir la transmisión cruzada de las infecciones por microorganismos resistentes, tales como: la identificación oportuna de las infecciones y el aislamiento temprano de los portadores, los programas de gestión de antibióticos (“antibiotic stewardship” en inglés), y un asiduo control de infecciones son útiles.

Es importante señalar, que ninguna de las medidas de control de la resistencia antimicrobiana por si sola es 100% exitosa; cada una de estas medidas es complementaria y debe trabajarse de manera continua para garantizar su éxito, de allí la importancia de contar con un Programa de Prevención y Control de IAAS, con vigilancia permanente y el apoyo del laboratorio de microbiología.

A continuación, se presentan las medidas de prevención y control de infecciones más importantes.

Higiene de manos. La higiene de las manos (HM), a través del frotamiento de las manos con productos de base alcohólica (alcohol gel) o el lavado de manos con agua y jabón simple o antiséptico es el método más efectivo para limitar la diseminación de los microorganismos resistentes y las IAAS. Es un método sencillo y económico que ha demostrado su eficacia en múltiples estudios desde los años sesenta. Desafortunadamente, el apego del personal de salud a esta medida continúa siendo baja en la mayor parte de las instituciones, con tasas que oscilan entre el 5% y el 81%. Cualquier esfuerzo que incremente el apego a la higiene de manos en áreas críticas, y en general en todo el hospital es valioso, y en el contexto de la multi-resistencia, esta medida debe reforzarse intensamente en todas las instituciones de salud. En este contexto también debe promoverse el uso correcto de los guantes. Se sugiere adoptar el Programa Multimodal de Higiene de Manos de la Organización Mundial de la Salud.

Precauciones por contacto. Estas precauciones previenen la diseminación de microorganismos de un paciente infectado a través del contacto directo (al tocar al paciente) o indirecto (al tocar objetos o superficies que han estado en contacto con el paciente). En este tipo de precauciones se requiere poner al enfermo en un cuarto aislado, o emplear el aislamiento por cohorte con individuos que tengan el mismo

diagnóstico. Es probablemente el tipo de aislamiento más restrictivo, pues exige al personal de salud el uso de guantes y batas protectoras al entrar a la habitación, y el equipo médico empleado para la atención del paciente, como el estetoscopio y el baumanómetro, deben de ser de uso exclusivo, y permanecer dentro de la habitación durante todo el internamiento. Debe garantizarse el desecho apropiado de las batas y guantes, facilitando contenedores y bolsas en el interior de la habitación, y entrenar al personal de salud para el retiro apropiado de estos. Estas precauciones están indicadas en todos los casos donde exista una herida abierta con drenaje abundante de exudado, incontinencia fecal o cualquier descarga del organismo potencialmente infectante, independientemente de que se trate de infecciones causadas por microorganismos resistentes o no.

Las precauciones por contacto se recomiendan también para patógenos como *S.aureus* meticilino-resistente (SARM), enterococo resistente a vancomicina (ERV) y algunos bacilos gramnegativos multi-drogo resistentes (MDR), inclusive en individuos portadores; sin embargo, algunos estudios recientes cuestionan el costo-beneficio de estas medidas en algunas infecciones y en portadores de gérmenes MDR, particularmente SARM y ERV.

Un caso particular de las precauciones por contacto, son las infecciones por *C.difficile*, en donde además de usar batas y guantes, se prefiere el agua y jabón para el lavado de manos, en lugar del frotamiento con alcohol-gel, ya que el uso de este último puede incrementar la desecación de las esporas y facilitar su aerolización. En algunos contextos, las precauciones por contacto para el *C.difficile* y otros gérmenes como norovirus, se conocen como precauciones por contacto plus. Actualmente, se está reconsiderando el uso indistinto de agua y jabón o alcohol-gel en estas condiciones dado que el uso exclusivo de agua y jabón disminuye el apego a la HM; sin embargo, es necesaria una evaluación más cuidadosa.

Escrutinio de pacientes asintomáticos colonizados por gérmenes resistentes. Al incrementarse la incidencia de infecciones y de colonización en los pacientes por bacterias resistentes, tales como el ERV y el SARM, el concepto de pesquisa de portadores y aislamiento de los mismos ha evolucionado, particularmente en áreas críticas y en aquellos pacientes con alto riesgo de ser portadores, lo anterior, bajo la lógica que el aislamiento riguroso con las precauciones adecuadas puede disminuir el riesgo de diseminación intrahospitalaria por transmisión cruzada. Para el caso del SARM y el ERV, los pacientes con hospitalizaciones prolongadas o alto riesgo de colonización por el sitio de internamiento, comorbilidades y uso de antimicrobianos, se recomienda también el escrutinio de manera semanal. En lugares con elevada endemicidad, inclusive se ha sugerido el cultivo de todos los pacientes y aislamiento “preventivo” al ingreso a hospitalización, teniendo especial cuidado con la higiene de manos y el uso de guantes. Algunos estudios recientes han cuestionado la eficacia de la búsqueda de portadores y aislamiento por contacto, ya que el reforzamiento de la higiene de manos y un incremento en el apego a ésta, tienen resultados similares a un menor costo.

En sitios con tasas de apego a HM inferiores y con restricciones de espacio, la detección oportuna de gérmenes resistentes y el uso de medidas de barrera sí han demostrado reducir las infecciones por bacterias resistentes, particularmente SARM.

Baños de clorhexidina. Otra de las estrategias que ha cobrado interés con el aumento de las infecciones causadas por microorganismos resistentes es la descolonización universal. De estas, la más socorrida es el baño con toallas impregnadas de clorhexidina (conocido también como baño en seco), particularmente para pacientes críticos.

Los baños con clorhexidina parecen ser más efectivos en la reducción de los microorganismos de la piel, y en particular el SARM. Se ha observado también, que esta medida tiene aún un mayor impacto cuando la prevalencia basal de infecciones multi-drogo resistentes es alta. Aun siendo una medida de prevención horizontal que en diversas condiciones en pacientes críticos ha mostrado ser efectiva, por costos, e inducción potencial de resistencia, se recomienda cautela en su empleo, haciendo hincapié en los programas HM, limpieza y desinfección de superficies.

Ambiente, limpieza y desinfección. El ambiente hospitalario es un sitio que alberga microorganismos diversos, incluyendo los multi-drogo resistentes. Con el incremento en las infecciones por microorganismos resistentes, y la relación hallada entre la contaminación del entorno del paciente y el riesgo potencial en adquirir IAAS, en fechas recientes se han explorado nuevas técnicas en desinfección y limpieza, y se ha reforzado la importancia del uso correcto de los productos para la limpieza de los hospitales.

Algunos métodos que favorecen que se realice una limpieza meticulosa son el uso de listas de cotejo para asegurarse que las superficies de alto contacto se limpien primero, y se efectúe la limpieza del piso, haciendo notar que en áreas críticas, de hospitalización en general y las consideradas de alto riesgo como salas de endoscopía, radiología intervencionista, etc., esta debe ser con la técnica de doble cubo que incluye una doble limpieza de la habitación, primero con agua y jabón y posteriormente con hipoclorito de sodio en las concentraciones adecuadas (hipoclorito de sodio al 6%. Diluir 10 mL de hipoclorito de sodio en 1 litro de agua), o bien, con desinfectantes específicos a base de compuestos clorados. Estos no deben mezclarse con otros desinfectantes o productos de limpieza en general. Ante el número elevado de infecciones por *C. difficile* y el número de portadores, también se recomienda el uso de hipoclorito de sodio (cloro) en asilos y centros de larga estancia. La limpieza diaria del piso, así como de las superficies de alto contacto son obligadas.

En algunos contextos, el uso concomitante de trazadores como los ensayos por bioluminiscencia de adenosin trifosfato (ATP) o los sistemas de marcación fluorescente pueden coadyuvar a una mejoría en

la limpieza, ya que evidencia la presencia de materia orgánica en las diferentes superficies, señalando así los sitios donde la limpieza no fue lo suficientemente enérgica o detallada. Desde el punto de vista educativo son técnicas de monitoreo útiles, que permiten dar una retroalimentación objetiva al personal de la limpieza.

Los hospitales deben contar con sus propios manuales de desinfección y limpieza y capacitar al personal en su uso correcto, evitando al máximo su rotación.

Tecnologías emergentes.

Superficies de auto-desinfección. Las superficies con propiedades de auto desinfección han aparecido lentamente en el mercado, con resultados positivos limitados. Las superficies recubiertas de cobre o titanio han mostrado tener propiedades desinfectantes, y aun cuando existen algunos estudios en donde su introducción redujo las IAAS, la información continúa siendo limitada. Existe el temor que la exposición continuada a estos compuestos favorezca la resistencia antimicrobiana. Es necesario contar con más información para establecer una recomendación específica al respecto.

Sistemas automatizados de desinfección. En la búsqueda de procesos de desinfección no dependientes del factor humano, en los últimos años han surgido sistemas automáticos de desinfección con un impacto positivo en las tasas de IAAS en algunos estudios, no así en otros. Los dos métodos más utilizados, son aquellos que utilizan el peróxido de hidrógeno y la luz ultravioleta (UV). Actualmente hay al menos tres sistemas en el mercado utilizados para la desinfección de habitaciones: Peróxido de hidrógeno vaporizado, luz UV mercurial y luz pulsada de xenón UV.

La emergencia de multiresistencia y los procedimientos terapéuticos modernos.

El problema de la emergencia de la resistencia bacteriana a los antibióticos no solo se relaciona con su uso extendido y el abuso en la prescripción, sino a otros factores que es fundamental reconocerlos para entender el fenómeno de la multiresistencia antimicrobiana, la cual hemos visto desarrollarse aceleradamente en las últimas dos décadas. El primero es el cambio en el perfil de los pacientes que se atienden a nivel hospitalario. Por un lado el crecimiento y desarrollo de los programas de trasplantes así como el desarrollo de nuevos agentes antineoplásicos (más de 75 nuevos fármacos en las últimas dos décadas) que interfieren con diversos aspectos de la inmunidad de los individuos que reciben estos tratamiento, sumado al tratamiento novedoso de varias enfermedades autoinmunes a base de moléculas blanco, ha permitido incrementar la esperanza de vida de cientos de miles de pacientes en el mundo, pero

tiene repercusiones en el aumento del riesgo para adquirir o desarrollar infecciones por una gran variedad de microorganismos. A estos pacientes se suman los individuos que viven con VIH/SIDA. .

El uso de procedimientos diagnóstico terapéuticos, tanto las intervenciones quirúrgicas como la instalación de dispositivos que rompen las barreras primarias de defensa como son los catéteres intravasculares, cánulas endotraqueales, catéteres de diálisis, catéteres urinarios, y otros, incrementan el riesgo en cualquier tipo de pacientes, sobre todo cuando no se realizan con las precauciones estrictas de asepsia y antisepsia..

Un área de particular importancia, que ha jugado un papel fundamental en el problema de la multiresistencia antimicrobiana, es la hemato-oncología. Debido al uso de fármacos mielosupresores que producen periodos prolongados de agranulocitosis y daño a las mucosas, los pacientes cursan con eventos de neutropenia febril que necesariamente requieren el uso de antimicrobianos de amplio espectro, que incluye un fármaco con actividad anti-pseudomonas. Las infecciones que se presentan durante estos eventos son frecuentemente endógenas, con punto de partida en tubo digestivo. Los pacientes pueden presentar varios episodios de neutropenia y fiebre durante el tratamiento de su enfermedad, así reciben múltiples cursos de antimicrobianos. Además en algunos casos, se emplean antimicrobianos profilácticos para prevenir las infecciones durante los periodos prolongados de neutropenia grave (menos de 100 neutrófilos/mm³) durante más de 10 días. Todo ello provoca la modificación de la microbiota del individuo, y la selección de cepas resistentes^{21, 22}.

Estar hospitalizado incrementa el riesgo de aislamiento de una cepa multidrogoresistente (MDR). En un centro oncológico se encontró que los pacientes con bacteriemia relacionada a catéter venoso central (BRCVC) tenían una Razón de Momios (RM) 4.5 (IC95% 2, 10.6) de tener un microorganismo MDR si el paciente se encontraba hospitalizado comparado con pacientes ambulatorios²³. En particular, los pacientes que ingresan a una unidad de cuidado intensivo son los que tienen mayor riesgo para la adquisición de microorganismos MDR, independientemente de su diagnóstico subyacente.

La transmisión de las cepas MDR, ha sido grandemente atribuida a transmisión nosocomial; sin embargo, la dinámica del aislamiento de cepas MDR parece ser mucho más compleja. El haber estado hospitalizado previamente fue un factor de riesgo para bacteremia por *E. coli* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes con neoplasias hematológicas, pero el estudio molecular mostró que el origen era policlonal, es decir no es producto de transmisión hospitalaria sino de presión selectiva de la microbiota del propio paciente²⁴.

Prevención y control

La prevención del desarrollo de cepas MDR en el ambiente hospitalario requiere de estrategias, que a su vez necesitan una infraestructura diagnóstica fundamental como es un laboratorio de microbiología; idealmente con sistemas automatizado de hemocultivos, identificación y estudio de sensibilidad de las cepas.

Diferentes sociedades han publicado recomendaciones para la prevención y control de los aislamientos MDR en hospitales. Principalmente se han enfocado en la transmisión de bacilos Gram-negativos.

Las recomendaciones incluyen:

- Programas de lavado de manos.
- Precauciones por contacto.
- Cuartos individuales para pacientes infectados y/o colonizados
- Detección activa de colonización
- Limpieza efectiva de las áreas hospitalarias.
- Programa de control de antimicrobianos (restricción, de-escalamiento, guías terapéuticas).
- Programas de educación al personal.

El nivel de evidencia y grado de recomendación para cada una de estas medidas ha sido objeto de análisis y evaluaciones en estudios posteriores, y de acuerdo a una de las últimas publicaciones, los mejores resultados se obtienen con una combinación de las estrategias (al menos cuatro de ellas)^{25, 26}.

Anexo IV. Acciones para controlar el uso de Antibióticos.

a) En medicina humana

i. Consulta externa (pacientes ambulatorios).

El uso inapropiado de antibióticos facilita la emergencia de resistencia, incrementa costos y puede producir eventos adversos con resultados desfavorables. En un estudio reciente de los Estados Unidos de Norteamérica sobre prescripción inadecuada de antibióticos a pacientes ambulatorios, cerca de la tercera parte de los antibióticos se consideraron prescritos inapropiadamente ²⁷. Las infecciones de vías respiratorias superiores (IVRS) son el diagnóstico más frecuentemente asociado a prescripción de antibióticos en atención ambulatoria. Un estudio publicado en 2015 reportó que el 64% de los antibióticos prescritos para tratamiento de IVRS se consideraron inapropiados²⁸. Diversos factores pueden asociarse a prescripciones inadecuadas, influyen: el entorno de cuidado médico como hospitales públicos vs clínicas o consultorios privados, las características del paciente como edad, sexo, etnia, nivel de educación escolarizada, antecedente de tabaquismo, comorbilidades como inmunosupresión, diabetes u obesidad, factores socioeconómicos como contar o no con seguro de gastos médicos. El tipo de proveedor de cuidados médicos, bien sea médico general, especialista médico, dentista y en algunos países asistentes médicos o enfermeras. Finalmente, también son importantes el número de pacientes a atender por el médico en el tiempo que dispone para hacerlo. La existencia de guías de práctica clínica nacionales sobre prescripción de antibióticos y el fácil acceso a las mismas puede mejorar la prescripción, sobre todo si se dispone en los consultorios con terminales o tabletas electrónicas para ese fin.

En el análisis de más de 75,000 solicitudes de antibióticos prescritos a pacientes ambulatorios para IVRS realizado en Qatar²⁹, se consideraron indicaciones apropiadas de antibióticos aquellas en las que los diagnósticos fueron faringitis, sinusitis y amigdalitis agudas incluyendo las estreptocócicas e influenza con neumonía. Se catalogaron como indicaciones inapropiadas de antibióticos los diagnósticos de laringitis, nasofaringitis, catarro común, IVRS de tipo viral, influenza no complicada y dolor faríngeo. En general, el 45% de los antibióticos se consideraron inadecuados basados en los diagnósticos emitidos; se observó un mejor uso de antibióticos en la población pediátrica, con incremento de prescripciones inadecuadas en adultos y personas de > 65 años.

En un estudio que analizó la prescripción de antibióticos de primera elección en tres IVRS frecuentes: faringitis, otitis media y sinusitis³⁰, se encontró que el uso de los antibióticos de primera elección fluctuó de un 37% para adultos con sinusitis y faringitis hasta un 67% de prescripción adecuada en pacientes

pediátricos con otitis media. Por extrapolación se estima que estos diagnósticos generan 40 millones de prescripciones anuales de antibióticos en los Estados Unidos de Norteamérica y que en la mitad de los casos no se emplean antibióticos de primera elección.

Las Guías de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica³¹ para faringitis estreptocócica (FE) recomiendan detección rápida de antígeno o cultivo faríngeo cuando sea posible, ya que los datos clínicos no permiten distinguir entre FE y faringitis viral, excepto cuando existen: rinorrea, tos, úlceras orales o disfonía que orientan fuertemente a una causa viral y no deben ser tratadas con antibióticos. El tratamiento de elección para FE consiste en penicilina o amoxicilina por 10 días y en personas alérgicas claritromicina o clindamicina por 10 días, o azitromicina por 5 días.

Con respecto a los datos que permiten orientar la distinción entre rinosinusitis aguda de etiología viral vs bacteriana, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica³² sugiere que los datos de rinosinusitis aguda con una duración igual o mayor a 10 días sin mejoría evidente o un inicio agudo con síntomas severos o fiebre alta $\geq 39^{\circ}\text{C}$ y secreción nasal purulenta o dolor facial con duración por lo menos de 3-4 días consecutivos al comienzo de la enfermedad, o la aparición de fiebre, dolor de cabeza o aumento de la secreción nasal después de una infección viral típica que duró 5 o 6 días (doble enfermedad) permiten identificar a los pacientes que requieren tratamiento con antibióticos y la selección de estos dependerá de si hay o no factores para resistencia. El tratamiento de primera línea en ausencia de factores de riesgo de resistencia puede llevarse a cabo con amoxicilina/ácido clavulánico o doxiciclina. En áreas con *Streptococcus pneumoniae* con alta resistencia a penicilina el tratamiento de elección consistiría en una cefalosporina oral (cefixima o cefpodoxima) más clindamicina, con una duración de 5 a 7 días para adultos y 10 a 14 días para niños. Se recomienda como tratamiento adyuvante la irrigación nasal con solución salina fisiológica o hipertónica y el uso de corticosteroides intranasales en pacientes con historia de rinitis alérgica.

Con respecto a la otitis media aguda en niños las Guías de Práctica Clínica de la Academia Americana de Pediatría³³ emiten las siguientes recomendaciones. El diagnóstico clínico de otitis media aguda (OMA) debe sustentarse mediante otoscopía directa en base al abombamiento moderado o severo de la membrana timpánica u otorrea de nueva aparición no debida a otitis externa y dolor de inicio reciente (no mayor de 48 horas) que puede acompañarse de eritema de la membrana timpánica y que se hace evidente con frotamiento o tracción de la oreja en niños que aún no tienen lenguaje desarrollado. No se debe diagnosticar OMA en niños sin líquido en oído medio. En la atención de OMA debe evaluarse la intensidad del dolor y tratarlo. La prescripción de tratamiento antibiótico en OMA uni o bilateral en niños de 6 meses y mayores debe hacerse en presencia de signos y síntomas severos: otalgia durante al menos 48 horas y temperatura de 39°C o mayor. El clínico puede prescribir terapia antibiótica u observación

estrecha tomando la decisión en forma conjunta con los padres/cuidadores del niño en OMA no severa (otalgia menor de 48 horas, temperatura menor de 39°C). Si se opta por la observación debe existir un mecanismo para asegurar el seguimiento y comenzar el antibiótico si el niño empeora o no mejora en un plazo de 48 a 72 horas de inicio de los síntomas. Debe prescribirse amoxicilina cuando la decisión es tratar si el niño no ha recibido este antibiótico en los últimos 30 días, no tiene conjuntivitis purulenta concurrente y no es alérgico a este fármaco. La cobertura con amoxicilina más un inhibidor de β -lactamasa está indicada cuando el niño ha recibido amoxicilina en los últimos 30 días, tiene conjuntivitis purulenta concurrente o tiene historia de OMA que no ha respondido a amoxicilina.

El niño debe reevaluarse si el cuidador informa que los síntomas han empeorado o existe falta de respuesta al antibiótico inicial en un plazo de 48 a 72 horas de tratamiento y determinar si es necesario cambiar el tratamiento. No deben emplearse antibióticos profilácticos para reducir la frecuencia de episodios de OMA. Se puede sugerir la evaluación por otorrinolaringología pediátrica para ofrecer tubos de timpanostomía en OMA recurrente (3 episodios en 6 meses o 4 episodios en 1 año) y deben recomendarse la vacuna conjugada contra neumococo de acuerdo al esquema nacional de vacunación, la lactancia al seno materno por al menos 6 meses y evitar la exposición del niño al humo de tabaco.

Una editorial³⁴ menciona que se pueden realizar progresos significativos en la mejora del uso de antibióticos con intervenciones como mostrar carteles en las salas de espera de pacientes indicando la importancia de evitar prescripciones antibióticas inapropiadas en IVRS agudas, solicitar justificaciones clínicamente documentadas para las indicaciones de antibióticos, realizar auditorías de prescripción con retroalimentación al médico y una de las más importantes el empleo de pruebas diagnósticas rápidas en el punto de atención, capaces de distinguir infecciones virales de infecciones bacterianas, éstas requieren infraestructura adecuada, y confiar en los resultados; su utilidad en el manejo de faringitis estreptocócicas vs virales parece ser una de las indicaciones más rentables.

Las recomendaciones de expertos²⁷ para la prescripción y utilización apropiada de antibióticos se sintetizan en 4 puntos:

1. **Compromiso:** Demostrar dedicación y responsabilidad para optimizar la prescripción de antibióticos y la seguridad del paciente.
2. **Acción para políticas y prácticas:** Implementar al menos una política o práctica para mejorar la prescripción de antibióticos, evaluar si está funcionando y modificarla según sea necesario.
3. **Seguimiento e informes:** Vigilar las prácticas de prescripción de antibióticos y ofrecer retroalimentación regular a los clínicos, o hacer que los clínicos evalúen sus propias prácticas de prescripción de antibióticos.

4. **Educación y experiencia:** Proporcionar recursos educativos a médicos y pacientes sobre la prescripción de antibióticos, y asegurar el acceso a la experiencia necesaria para optimizar la prescripción de antibióticos.

ii. Control en los hospitales (pacientes internados).

El buen manejo de los pacientes con infecciones graves, como los que suelen verse en los hospitales, implica un balance entre, por una parte, dar un esquema empírico de antibióticos óptimos (antes de conocer el microorganismo causal y su susceptibilidad a los antimicrobianos) para un paciente en individual (lo cual consistentemente ha demostrado que mejora los desenlaces clínicos) y, por la otra parte, reducir el uso innecesario de los antibióticos, lo que puede contribuir a controlar el surgimiento y expansión de la resistencia bacteriana.

A continuación se describen las estrategias que se han propuesto para el control de la resistencia bacteriana en los hospitales:

1. Medidas de control de infecciones nosocomiales para evitar la transferencia horizontal (paciente a paciente) de bacterias resistentes.

Estas medidas higiénicas incluyen el uso de precauciones estándar y por mecanismo de transmisión, de las cuales, la principal es el lavado de manos.

En lo posible, los pacientes identificados con bacterias resistentes se ubicarán en un cuarto individual, y emplearán dispositivos desechables que serán eliminados (por ejemplo, mascarillas, termómetros, nebulizadores). Para ellos se emplearán las precauciones por contacto.

2. Programas institucionales para el uso racional de los antimicrobianos (“stewardship”).

Estas medidas tienen como meta asegurar que las terapias empíricas sean usadas de manera juiciosa y evitar el uso inapropiado de los antibióticos, sobre todo los de amplio espectro; estas medidas comprenden las siguientes estrategias:

2.1. Educación médica continua

Estos programas son relativamente baratos y fácil de implementar en los hospitales y están diseñados para incrementar el entendimiento de los médicos acerca de los determinantes y consecuencias e impacto de la resistencia bacteriana; así como sobre el uso apropiado de los antibióticos. Estos programas pueden

estar, sin embargo, acotados por: a) la falta de apoyo institucional; b) un efecto limitado y de corta duración en las buenas prácticas de prescripción y c) una falta de documentación consistente entre las iniciativas de educación médica continua y la disminución de la resistencia bacteriana, y d) un laboratorio de microbiología que no funcione optimamente para liberar en un periodo de 48 a 72 horas los resultados de aislamientos clínicos.

2.2. Control de la prescripción mediante un enfoque anticipado (restrictivo, antes de la prescripción)

Mediante este enfoque se restringe el acceso a ciertos antibióticos mediante el requerimiento de la aprobación (antes de la prescripción) de los medicamentos restringidos, el uso de formatos especiales de solicitud del medicamento y el uso cíclico programado de ciertos antibióticos (restricción/liberalización temporal del medicamento) por parte de los médicos infectólogos.

Necesidad de aprobación antes de la prescripción. En ciertos hospitales de los EUA se requiere la aprobación por parte de un infectólogo para el uso de una amplia variedad de antimicrobianos (tales como cefalosporinas de tercera –o posteriores generaciones-, fluoroquinolonas, carbapenémicos o de beta-lactámico/inhibidor de beta-lactamasa) para los paciente que no están en una unidad de terapia intensiva. La autorización de la prescripción suele hacerse mediante llamadas por teléfono móvil e implica un análisis y discusión (entre el tratante y el especialista) de la mejor elección del antibiótico(s) a prescribir.

El éxito de esta política restrictiva en los hospitales varía en función de las circunstancias del ambiente médico y de las particularidades del programa. Los clínicos que atienden a pacientes críticamente enfermos suelen ser menos receptivos a un programa de esta naturaleza llevado a cabo por administradores (con fines puramente de ahorrar dinero), mientras que son más abiertos a programas llevados a cabo por sus colegas infectólogos que abordan realistamente las condiciones específicas de una Unidad de Terapia Intensiva (se considera, por ejemplo, la epidemiología local de la resistencia microbiana, el uso de antibióticos en aislamiento de bacterias que solo colonizan vs. las que realmente producen una enfermedad infecciosa, la duración excesivamente prolongada de la terapia antimicrobiana, etc). La clave en este tipo de estrategia es lograr una estrecha interacción de los diversos departamentos clínicos involucrados: infectología, microbiología, terapia intensiva, cirugía, urgencias, atención ambulatoria, así como de otros hospitales afiliados.

Reciclaje programado del uso de antibióticos específicos. La rotación programada del uso de antibióticos en un hospital en particular se ha implementado como una estrategia de control de la resistencia bacteriana y su fundamento es que el retiro total del uso de un antibiótico en particular durante un lapso definido

disminuye la presión selectiva permitiendo el resurgimiento de las variantes bacterianas susceptibles al antibiótico. Se ha reportado que esta medida logra reducir la resistencia antimicrobiana de los bacilos gram negativos, mejora la prescripción de los antibióticos y reduce la incidencia de infecciones nosocomiales y la mortalidad asociada. Sin embargo, se requiere una evaluación crítica de la literatura publicada ya que la metodología en ellos empleada no ha permitido ajustar por potenciales sesgos (confusores).

2.3. Control de la prescripción mediante un enfoque correctivo (post-prescripción)

Este abordaje para el manejo apropiado de los antimicrobianos permite el uso empírico de antibióticos de amplio espectro de manera irrestricta, seguido de una revisión post-prescripción y de un “desescalamiento” o interrupción de la terapia iniciada empíricamente, al segundo o tercer día de su comienzo. Esta decisión se sustenta con base a los resultados del laboratorio de microbiología (cultivos, antibiogramas) y a la evolución clínica del enfermo. Cuando se instituye un programa con este enfoque se debe tomar en cuenta que los clínicos suelen mostrar cierta reticencia al desescalamiento o suspensión de la terapia empírica ya iniciada cuando el paciente, quien en ocasiones ingresó en estado crítico, ha tenido una evolución favorable.

3. Guías sobre la prescripción de los antibióticos.

Las guías de terapia antimicrobiana estándar pueden llegar a ser contraproducentes si no son oportuna y periódicamente actualizadas, bien implantadas o ampliamente distribuidas a los médicos en la práctica clínica cotidiana. Se recomienda un esfuerzo a nivel nacional para invertir en los esfuerzos necesarios para la revisión periódica de los estándares y recomendaciones del tratamiento antimicrobiano para que las guías constituyan documentos claros, simples, actualizados, basados en evidencia, relevantes localmente y accesibles.

Finalmente, existen diversas barreras para la implantación de programas efectivos y sustentables en diferentes ambientes hospitalarios a nivel mundial. Los cuellos de botella para la implantación de estas estrategias para el uso racional de los antibióticos suelen ser semejantes en países altamente industrializados comparados con los de recursos medios o bajos. Esencialmente estas barreras están relacionadas con falta de liderazgo, compromiso y financiamiento; a lo que en nuestro país se suma la falta de plazas para médicos infectólogos, que son una pieza fundamental para combatir este problema.

b) En medicina Veterinaria e Industria Agropecuaria^{35, 36}:

- Revisar la clasificación actual de los antibióticos (Acuerdo del 25-06-04 de la NOM-064-ZOO-2000), y reclasificar como Grupo I (productos restringidos mediante receta médica veterinaria cuantificada, y uso exclusivo veterinario) (actualmente son Grupo II: de libre venta con receta simple).
- Que los alimentos balanceados medicados para uso en animales no contengan antibióticos.
- Que no se utilicen antibióticos como moduladores de crecimiento.
- Implementar como obligatorio el tratamiento de aguas residuales en sitios de producción y uso concentrado de antibióticos.
- Implementar acciones para el control y la prevención de infecciones.
- Revisión y actualización de Normas Oficiales³⁷⁻³⁹.

Anexo V. Actividades de Educación.

a) En Medicina veterinaria.

- Incluir en los currículums universitarios y técnicos contenidos específicos encaminados a sensibilizar sobre el uso correcto de los antibióticos.
- Promover materias optativas con contenidos relacionados con el uso adecuado de antibióticos.
- Promover cursos o talleres de actualización continua para profesores con contenidos relacionados con el uso adecuado de antibióticos.

b) En industria agropecuaria:

- Pedir comprobantes de capacitación técnica del personal en temas relacionados con el uso adecuado de antibióticos (principalmente personal de puestos clave), para fines de certificación y asuntos regulatorios.
- Promover desde la SAGARPA cursos y talleres de capacitación para personal técnico.

Líneas Generales

Las consecuencias del desarrollo y diseminación de bacterias resistentes o sus genes son patentes por sus efectos en la salud humana y animal. Es así que este plan deberá tener las siguientes características:

- Deberá ser transversal sobre los ejes clínico-ambiental-animal-ambiental-clínico.
- Deberá ser de largo alcance dada la complejidad del problema, las intervenciones deberán apuntar además de la distribución hacia puntos de control crítico en su origen y diseminación.
- Deberá ser de amplio espectro. Además de la distribución geográfica y temporal de la resistencia resultado de la vigilancia, deberán adosarse proyectos de investigación hacia objetivos específicos que mejoren las capacidades de control y desarrollos tecnológicos que limiten la diseminación
- Deberá ser transparente; El principal insumo para evaluar la asociación geográfica y temporal de la resistencia es la venta o el consumo de antibióticos.

Sobre la estructura del sistema y comparabilidad de los resultados de vigilancia.

- Para dar solución al objetivo de conocer la distribución de la resistencia; deberá pensarse un esquema mixto, donde sean posibles la vigilancia centralizada y no centralizada. Por practicidad, algunos países han montado sus sistemas de vigilancia de resistencia a antimicrobianos sobre programas existentes de detección de *Salmonella no-typhi*, con resultados insuficientes.
- Puntos críticos en ambos esquemas son la estandarización de la metodología, capacitación del personal, equipo y reactivos para asegurar la comparabilidad de los resultados, particularmente cuando se consideran muestras ambientales.
- La experiencia internacional muestra que el método más simple de difusión a partir de discos es el más redituable. La interpretación a partir de puntos de corte epidemiológico o clínico se usan indistintamente y a la fecha ha sido una de las limitantes al conocimiento del fenómeno e identificación de puntos de control.
- La vigilancia deberá enfocarse en los grupos de antibióticos a los que se presenta mayor resistencia y/o representan un mayor problema en la clínica y paulatinamente incluir cualquier nuevo antibiótico que salga al mercado.

Vigilancia en medio ambiente; Contribuciones hacia un sistema de caracterización del riesgo.

- Por su papel central en el desarrollo y diseminación de bacterias resistentes y de genes de resistencia antimicrobiana, se consideran de interés; agua residual cruda, agua residual tratada, cuerpos de agua receptores y fuentes primarias de abastecimiento de agua.
- Como posible eslabón de transferencia de resistencia a través de la cadena alimenticia, son de interés muestras de heces de animales sacrificados en rastro, secreciones respiratorias de bovinos, alimento y aguas residuales.
- Por su conocida capacidad de transferir elementos genéticos móviles, caracterización de cepas patógenas y ambientales, facilidad de aislamiento, se recomienda de forma inicial enfocar la vigilancia a *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella* y *Aeromonas* y determinantes de resistencia.
- La vigilancia deberá estar acompañada de programas efectivos de saneamiento ambiental y agua para consumo humano, que represente un riesgo mínimo en población general. El abastecimiento suficiente en calidad y cantidad deberá ser prioritario en centros de salud, que concentra susceptibles.
- Dado que no existen sistemas de tratamiento de aguas residuales diseñados para la eliminación de genes de resistencia, y su rol en la diseminación, deberán estudiarse las condiciones particulares en que los procesos de desinfección son efectivos en la inactivación de genes de resistencia y las que fomentan la transferencia asociada a la desinfección.

Comunicación y Análisis.

Una parte fundamental para postular un riesgo es la elaboración de bases de datos planas y relacionales información de las plataformas genéticas, co-selección, así como metadatos.

Referencias (Sección Anexos)

1. Thomas CM, KM N. Mechanisms of and barriers to horizontal gene transfer between bacteria. *Nature Rev Microbiol* 2005; 3 (711-721).
2. Allen HK, Donato J, Wang HH, et al. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8 (4): 251-9.
3. Moura A, Henriques I, Ribeiro R, et al. Prevalence and characterization of integrons from bacteria isolated from a slaughterhouse wastewater treatment plant. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60 (6): 1243-50.
4. Moura A, Oliveira C, Henriques I, et al. Broad diversity of conjugative plasmids in integron-carrying bacteria from wastewater environments. *FEMS Microbiol Lett* 2012; 330 (2): 157-64.
5. Witte W. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science* 1998; 79 (5353): 996-997.
6. Aarestrup FM. Veterinary drug usage and antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96 (4): 271-81.
7. Hernández Serrano P. Responsible use of antibiotics in aquaculture. Rome, Italy. 2005. At.
8. Dean WR, Scott HM. Antagonistic Synergy: Process and Paradox in the Development of New Agricultural Antimicrobial Regulations. *Agriculture and Human Values* 2005; 22 (4): 479-489.
9. D'Costa VM, McGrann KM, Hughes DW, et al. Sampling the antibiotic resistome. *Science* 2006; 311 (5759): 374-7.
10. Schertzer JW, Boulette ML, Whiteley M. More than a signal: non-signaling properties of quorum sensing molecules. *Trends Microbiol* 2009; 17 (5): 189-95.
11. Errecalde JO. Rome, Italy. 2004. At.
12. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). The FAO action plan on antimicrobial resistance 2016-2020. Supporting the food and agriculture sectors in implementing the Global Action Plan on Antimicrobial Resistance to minimize the impact of antimicrobial resistance. Rome, Italy. 2016. At.
13. Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA. Antimicrobial stewardship: how the microbiology laboratory can right the ship. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30: 381-407.
14. Esteve-Jaramillo A, Richardson Lopez-Collada VL. [Towards the eradication of poliomyelitis: Mexico's achievements and challenges]. *Salud Publica Mex* 2012; 54 (5): 537-43.
15. Perez-Perez GF, Rojas-Mendoza T, Cabrera-Gaytan DA, et al. [Pertussis in Mexico, an epidemiological overview. A study of 19 years at the Instituto Mexicano del Seguro Social]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015; 53 (2): 164-70.
16. Gomez de Leon Cruces P, Diaz Garcia J, Santos JI. Effect of the DTwP Haemophilus influenzae b conjugate vaccination in Mexico (1999-2007). *Arch Med Res* 2010; 41 (4): 281-7.
17. Echaniz-Aviles G, Soto-Nogueron A, Miranda-Navales G, et al. Streptococcus pneumoniae Serotypes Identified in Mexican Children with Invasive Disease Before and After the Introduction of PCV7 (1993-2012). *Arch Med Res* 2015; 46 (2): 149-53.

18. Solórzano-Santos F, Espinoza-García L, Aguilar-Martínez G, et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine and Pneumonia Prevention in Children with Congenital Heart Disease. *Rev Invest Clin* 2017; 69 (5): 270-273.
19. Sanchez-Uribe E, Esparza-Aguilar M, Parashar UD, et al. Sustained Reduction of Childhood Diarrhea-Related Mortality and Hospitalizations in Mexico After Rotavirus Vaccine Universalization. *Clin Infect Dis* 2016; 62 Suppl 2: S133-9.
20. Martin-Loeches I, Van Someren Gréve F, Schultz MJ. Bacterial pneumonia as an influenza complication. *Curr Opin Infect Dis* 2017; 30 (2): 201-207.
21. Skoetz N, Bohlius J, Engert A, et al. Prophylactic antibiotics or G(M)-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients receiving myelotoxic chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Dec 21 (12): CD007107.
22. Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, et al. Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2016; 34 (17): 2054-60.
23. De la Cruz Hernández I. Microbiología y tendencias en las resistencias de las bacteremias relacionadas a catéter venoso central en pacientes hospitalizados vs. ambulatorios en el INCan. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM);, 2016. México DF
24. Cornejo-Juarez P, Perez-Jimenez C, Silva-Sanchez J, et al. Molecular analysis and risk factors for *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase bloodstream infection in hematological malignancies. *PLoS One* 2012; 7 (4): e35780.
25. Tacconelli E, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan A, Petrosillo N, Rodríguez-Baño J, Singh N, Venditti M, Yokoe DS, Cookson B; European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Jan;20 Suppl 1:1-55. .
26. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 1: 1-55.
27. Sanchez GV, Fleming-Dutra KE, Roberts RM, et al. Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65 (6): 1-12.
28. Schroeck JL, Ruh CA, Sellick JA, Jr., et al. Factors associated with antibiotic misuse in outpatient treatment for upper respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59 (7): 3848-52.
29. Butt AA, Navasero CS, Thomas B, et al. Antibiotic prescription patterns for upper respiratory tract infections in the outpatient Qatari population in the private sector. *Int J Infect Dis* 2017; 55: 20-23.
30. Hersh AL, Fleming-Dutra KE, Shapiro DJ, et al. Frequency of First-line Antibiotic Selection Among US Ambulatory Care Visits for Otitis Media, Sinusitis, and Pharyngitis. *JAMA Intern Med* 2016; 176 (12): 1870-1872.
31. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (10): 1279-82.
32. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (8): e72-e112.

33. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013; 131 (3): e964-99.
34. Tamma PD, Cosgrove SE. Addressing the Appropriateness of Outpatient Antibiotic Prescribing in the United States: An Important First Step. *JAMA* 2016; 315 (17): 1839-41.
35. Center for Veterinary Medicine. Guidance for Industry Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern. # 152. In: Food and Drug Administration, editor. Rockville, MD, USA: US Department of Health and Human Services,; 2003. p. 36.
36. Center for Veterinary Medicine. Guidance for Industry. New Animal Drugs and New Animal Drug Combination Products Administered in or on Medicated Feed or Drinking Water of Food-Producing Animals: Recommendations for Drug Sponsors for Voluntarily Aligning Product Use Conditions with GFI #209. #213 In: Food and Drug Administration, editor. Rockville, MD, USA: US Department of Health and Human Services,; 2013. p. 18.
37. NORMA Oficial Mexicana NOM-040-ZOO-1995, Especificaciones para la comercialización de sales puras antimicrobianas para uso en animales o consumo por éstos. DOF: 10-04-96.
38. NORMA Oficial Mexicana NOM-061-ZOO-1999, Especificaciones zoosanitarias de los productos alimenticios para consumo animal. DOF: 10-11-00.
39. NORMA Oficial Mexicana NOM-064-ZOO-2000, Lineamientos para la clasificación y prescripción de productos farmacéuticos veterinarios por el nivel de riesgo de sus ingredientes activos. DOF 27-01-03.

Plan universitario de control de la resistencia antimicrobiana
se terminó de imprimir en febrero de 2018 en Impresos Laen S.A. de C.V.
Francisco S. Rivas Núm. 52 Colonia Obrera, Ciudad de México.
El tiro consta de 300 ejemplares.

Dr. Enrique Graue Wiechers
Rector

Dr. Jaime Martuscelli Quintana
Coordinador de Asesores del Rector

Dr. William Lee Alardín
Coordinador de la Investigación Científica

Dr. José Manuel Saniger Blesa
Secretario de Investigación y Desarrollo

Dr. Samuel Ponce de León Rosales
Coordinador del Programa Universitario de Investigación en Salud

