

CIENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS Y SALUBRISTAS

La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana**Microbial resistance in the current context and the importance of knowledge and application in antimicrobial policy**

Miguel Ángel Serra Valdés

Especialista Segundo Grado en Medicina Interna. Máster en Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital General Docente "Dr. Enrique Cabrera". La Habana. Cuba. maserra@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo:

Serra Valdes MA. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. Revista Habanera de Ciencias Médicas [revista en Internet]. 2017 [consultado];16(3):[402-419]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2013>

Recibido: 27 de abril de 2017.

Aprobado: 21 de mayo de 2017.

RESUMEN

Introducción: La resistencia actual de los gérmenes a los antimicrobianos constituye un grave problema actual de salud en todo el orbe. Los mecanismos pueden ser intrínsecos o adaptativos. El uso indiscriminado e irracional de estos fármacos constituye la principal causa de la gravedad de la situación que hoy se presenta.

Objetivo: Realizar una revisión actualizada sobre la resistencia a los antimicrobianos, sus causas y mecanismos y la importancia del conocimiento y aplicación de la política antimicrobiana.

Material y Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos: Clinical Evidence, The Cochrane Library, PUBMED, Google Académico, MEDLINE, LIS, Scielo, Medscape, LILACS, Latindex, HINARI,

MEDIGRAPHIC-NEWS, NIH Reporter, en Scholar google y en la web de la OPS/OMS sobre los temas resistencia microbiana, política de uso de antimicrobianos e infecciones hospitalarias o asociadas a la asistencia sanitaria.

Desarrollo: Se consideraron conceptos de resistencia microbiana, los mecanismos por los cuales se establecen, la resistencia y multirresistencia de gérmenes actuales, la importancia de la política antimicrobiana y sus derivados y la forma de prevenir, combatir y disminuir los efectos de este problema de salud que afecta a escala mundial.

Conclusiones: Es muy importante la actualización y concientización del problema, así como la superación profesional, institucional, de

organismos y organizaciones, del Estado y gobierno. La importancia de la vigilancia epidemiológica, del Comité de Infección Hospitalaria, la información de las resistencias y el análisis de la calidad de la atención médica con el uso adecuado de antimicrobianos son

importantes en el enfrentamiento a esta problemática de salud.

Palabras claves: Resistencia microbiana, resistencia bacteriana, antibióticos, política antimicrobiana, acciones de salud.

ABSTRACT

Introduction: The current resistance of germs to antimicrobials constitutes a serious health problem throughout the world. Mechanisms may be intrinsic or adaptive. The indiscriminate and irrational use of these drugs is the main cause of the gravity of the situation that is presented today.

Objective: to carry out an updated review about of antibiotics, resistance, its causes and mechanisms and the importance of the knowledge and application of the antimicrobial policy.

Material and Methods: A bibliographic research in different databases was carried out: Clinical Evidence, The Cochrane Library, PUBMED, Academic, MEDLINE, LIS, SciELO, Medscape, LILACS, Latindex, HINARI, MEDIGRAPHIC-NEWS, NIH Reporter, Google Scholar and in the PAHO / WHO website about the topics, microbial resistance, antimicrobial policy and hospital or associated health care infections.

Development: The concepts of microbial resistance, its established mechanisms, the resistance and multiresistance of current germs, the importance of the antimicrobial policy and its derivatives and how to prevent, combat and diminish the effects of this health problem are considered.

Conclusions: It is very important to update and raise awareness of the problem, as well as professional, institutional, oversight of agencies and organizations, state and government. The importance of epidemiological surveillance, Hospital Infection Committee, resistance information and the analysis of the quality of medical care with the appropriate use of antimicrobials drugs are important in confronting this health problem.

Keywords: Microbial resistance, bacterial resistances, antibiotics, antimicrobial political, health actions.

INTRODUCCIÓN

La resistencia actual de los gérmenes a los antimicrobianos constituye un serio problema de salud en todo el orbe y un reto aún mayor para el futuro. Muchas investigaciones se han realizado desde los últimos 30 años del siglo pasado hasta nuestros días en todos los países, sobre todo para conocer los mecanismos y

causas que hacen posible esta resistencia y la creación de nuevos productos farmacéuticos y naturales para hacerle frente. Pero el uso indiscriminado e irracional de estos fármacos por el hombre, constituye la principal causa de la gravedad de la situación que hoy se presenta. Los médicos clínicos de diferentes disciplinas

debemos estar actualizados sobre los nuevos estándares de tratamiento y sobre el uso de nuevos y viejos antimicrobianos.

El incremento de la resistencia microbiana por la presión selectiva que representa la utilización de antibióticos a gran escala, sobre todo en nuestros hospitales, ha permitido cepas con mecanismos de resistencia que, en muchas ocasiones, nos dejan prácticamente sin alternativas para el tratamiento de las infecciones. Es más, en la actualidad existe multiresistencia en gran número de gérmenes. La resistencia a los antimicrobianos reduce las posibilidades de tratamiento eficaz de enfermedades, prolonga el tiempo de agonía de los enfermos y los obliga a utilizar medicamentos costosos, además de alargar el tiempo de hospitalización y aumentar el riesgo de mortalidad.¹

En la Asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) llevada a cabo en 2015, se ha consensuado la necesidad de un plan de acción

OBJETIVO

El objetivo de la presente investigación es realizar una revisión actualizada sobre la resistencia a los antimicrobianos, causas y

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos: Clinical Evidence, The Cochrane Library, PUBMED, Google Académico, MEDLINE, LIS, Scielo, Medscape, LILACS, Latindex, HINARI, MEDIGRAPHIC-NEWS, NIH Reporter, en Scholar google y en la web de la OPS/OMS sobre los temas resistencia microbiana, política de uso de antimicrobianos e infecciones hospitalarias o asociadas a la

global para combatir la resistencia a antimicrobianos, que involucre a países en todas las regiones y que apunte a concientizar y educar sobre la resistencia antimicrobiana, optimizar el uso de los antimicrobianos, reducir la incidencia de la infección hospitalaria y la diseminación de los microorganismos resistentes y asegurar una sostenible inversión para la lucha contra la resistencia antimicrobiana. América Latina y Cuba como parte de ella no escapan a esta problemática, que se considera extremadamente difícil de vencer; pero posible si se encaminan todos los esfuerzos. Para ello debe atenderse al cumplimiento de las orientaciones de los expertos de la OMS y a los programas derivados creados en todos los países, con sus particularidades propias.^{2,3} En Cuba existe una Política Antimicrobiana, un Comité Fármaco-Terapéutico y específicamente un Comité de Antibióticos en cada unidad asistencial.

mecanismos, y la importancia de la política antimicrobiana para los profesionales de la salud.

asistencia sanitaria fundamentalmente de los últimos 10 años. Se seleccionaron las que reunían mayor nivel de evidencia científica; publicaciones que reunían las evidencias de mayor calidad de acuerdo con los criterios de Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations (GRADE):⁴ Nivel I: datos procedentes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, meta análisis y

revisiones sistemáticas. Nivel II: resultados procedentes de estudios de cohortes o casos y controles. Se consideró la experiencia

DESARROLLO

¿Qué es la resistencia microbiana?

La resistencia a los antimicrobianos (farmacorresistencia) se produce cuando los microorganismos, sean bacterias, virus, hongos o parásitos, sufren cambios que hacen que los medicamentos utilizados para curar las infecciones causadas por ellos dejen de ser eficaces. Los microorganismos resistentes a la mayoría de los antimicrobianos se conocen como ultrarresistentes.⁵ La resistencia a los antimicrobianos es el término más amplio para la resistencia de diferentes tipos de microorganismos y abarca la resistencia a los medicamentos antibacterianos, antivirales, antiparasitarios y fungicidas.

Los antimicrobianos son medicamentos utilizados para prevenir en algunos casos y para tratar las infecciones bacterianas y otros agentes biológicos; aunque hoy no se aboga por la profilaxis antibiótica. La resistencia se produce cuando ocurren mutaciones en los mismos en respuesta al uso continuado de estos fármacos. Son los gérmenes, y no los seres humanos ni los animales, los que se vuelven resistentes. La resistencia a los antimicrobianos hace que se incrementen los costos médicos, se prolonguen las estancias hospitalarias y aumente la mortalidad como está sucediendo en los últimos años.⁵

Magnitud del problema

La resistencia a los antibióticos está aumentando en todo el mundo a niveles peligrosos. Cuba no escapa a esta problemática. Día tras día están

profesional y científica del autor en esta temática.

apareciendo y propagándose en todo el planeta nuevos mecanismos de resistencia que ponen en peligro nuestra capacidad para tratar las enfermedades infecciosas comunes. Un creciente número de infecciones, como neumonía, tuberculosis, septicemia, gonorrea, son cada vez más difíciles y, a veces, imposibles de tratar, a medida que los antimicrobianos van perdiendo eficacia. Al abordar el problema de la resistencia microbiana cobra gran importancia el diagnóstico rápido para la administración óptima de antibióticos. Aunque la espectrometría de masa ha acelerado la identificación de bacterias y hongos, esta tecnología, así como las pruebas de sensibilidad antimicrobiana, sigue dependiendo en gran medida de los cultivos y no está al alcance de todos los centros hospitalarios. Por lo tanto, generalmente el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro suele iniciarse antes de contar con el resultado del cultivo, o teniendo en cuenta experiencias previas de otros casos similares o resultados de mapas microbiológicos o de publicaciones de estudios locales y territoriales. Asimismo, los requisitos para una prueba diagnóstica óptima difieren dependiendo del contexto clínico.⁶

Los antibióticos han revolucionado la práctica de la Medicina lo que permite avances en todo el espectro de la medicina clínica. Sin embargo, la resistencia a los antimicrobianos (RAM) amenaza con obstaculizar e incluso revertir algunos de estos avances. El efecto de la RAM en

muchos países puede ser calculado; pero su efecto global es difícil de cuantificar, ya que los datos epidemiológicos son escasos en muchas áreas del mundo, incluso en nuestras unidades hospitalarias. A pesar de ello, los datos conocidos representan una preocupación considerable.

EL incremento de la RAM ha sido impulsado por un conjunto diverso de factores, incluyendo la prescripción y venta inapropiada de antibióticos, el uso de antibióticos fuera del sector de salud, sobre todo, en animales en los que se ha creado la diseminación de la resistencia, y factores intrínsecos de las bacterias por mutaciones genéticas. El uso indiscriminado de antimicrobianos en procesos infecciosos virales y la utilización de los últimos productos que salen como novedad al mercado por algunos profesionales es muy observado en los últimos años y ha influido considerablemente. No menos importante ha sido el abandono de tratamiento por algunos pacientes sin concluirse lo prescrito, falta de vigilancia global del Comité de Infección Hospitalaria en las instituciones, abuso de antibióticos profilácticos, el aumento de pacientes oncológicos cuyos tratamientos los llevan a inmunodeficiencia y el reclamo de prescripción por parte de pacientes por falta de educación sanitaria al respecto.^{2,3,6} En opinión personal del autor, la no actualización periódica de las Guías de buenas prácticas clínicas y la no adherencia de muchos profesionales a ellas, es otro factor importante.

El problema se ha agravado con la escasez de incentivos económicos para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos, sobre todo, en países de escaso desarrollo y los en vía de desarrollo;⁵ pero también preocupante en los

países altamente desarrollados donde existen recursos y capital y, sin embargo, no se utilizan en esta importante tarea. En este sentido, la OMS se ha propuesto ayudar a los Estados-miembros trazando una serie de lineamientos que deben cumplirse para el éxito de una campaña contra la RAM. Entre ellos se considera dar prioridad a las investigaciones científicas, reforzar la vigilancia epidemiológica, reportar las resistencias oportunamente, optimizar el uso de antimicrobianos, realizar inversiones sostenibles, evitar el uso de antibióticos como profilácticos para prevenir infecciones, usar antibióticos en animales con prescripción exclusiva del médico veterinario y los que se elaboran con este fin y finalmente de gran importancia, invertir en productos para el diagnóstico, nuevos antimicrobianos y vacunas protectoras.² En los últimos años se han dejado de crear nuevos antimicrobianos. El proceso es costoso y las grandes empresas de los países más desarrollados a veces no quieren financiarlo y lleva varios años para concluirse y hacer los ensayos clínicos.

Comprender el fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos

En un comunicado de prensa del 27 de febrero de 2017, en Ginebra,⁷ y difundido mundialmente, la OMS publica las problemáticas más serias con respecto a la RAM, según reportes e investigaciones de diferentes países analizados por expertos de la División de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Tübingen (Alemania). El grupo de prioridad crítica incluye las bacterias multirresistentes que son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos y entre los pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos

como ventiladores y catéteres intravenosos. Entre tales bacterias se incluyen las siguientes: *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y varias enterobacteriáceas como *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia*, y *Proteus*. Son bacterias que pueden provocar infecciones graves y, a menudo, letales. Estas bacterias han adquirido resistencia a un elevado número de antibióticos, como los carbapenémicos y las cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones (los mejores antibióticos disponibles para tratar las bacterias multirresistentes). Lo hacen a través de el gen blaNDM-1 mediado por plásmido en la *Klebsiella* y el gen mcr-1 de *E. coli* mediado también por plásmidos.^{6,8,9} Las β -lactamasas son una familia de enzimas que hidrolizan los anillos β -lactámicos, estructuras que están presentes en los antibióticos comunes como las penicilinas, las cefalosporinas y el aztreonam, involucradas también en la resistencia a los antimicrobianos. Los plásmidos suelen llevar múltiples genes de RAM. A veces, estos genes adicionales son adquiridos a través de elementos de transposición o transposones. Los transposones son secuencias de ADN móvil que se pueden integrar, ya sea el cromosoma bacteriano o un plásmido. Por otra parte, en los hospitales, las esporas de *Clostridium difficile* diseminadas por los pacientes infectados o colonizados persisten en las superficies de los objetos y pueden ser ingeridos por los pacientes que recibieron antibióticos y otras terapias. La cepa BI/NAP1/027 hipervirulenta posee una mayor resistencia a las fluorquinolonas, metronidazol y vancomicina y en los casos graves hay que recurrir al tratamiento quirúrgico.⁶ Los niveles segundo y tercero de la lista de la OMS –las categorías de prioridad alta y media–

contienen otras bacterias que exhiben una farmacorresistencia creciente como el *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina, el *Helicobacter pylori* resistente a la claritromicina, *Campylobacter* spp., resistente a las fluorquinolonas, *Salmonellae* resistente a las fluorquinolonas, la *Neisseria gonorrhoeae* resistente a la cefalosporina y resistente a las fluoroquinolonas, *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina, el *Haemophilus influenzae* resistente a la ampicilina y la *Shigella* spp., resistente a las fluorquinolonas. Estas declaraciones se fundamentan en estudios publicados con nivel alto de evidencias y otros revisados hasta la actualidad.¹⁰⁻²² La OPS/OMS trazan estrategias y un plan de acción más ampliado que el anterior existente,²² encaminados a hacerle frente a la magnitud del problema actual.²³

Durante las últimas dos décadas, *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) ha sido una de las principales preocupaciones de salud pública. Es conferida por el gen Meca. Muchos SARM aislados también contienen β -lactamasas y genes que confieren resistencia a la clindamicina. En la década de 2000 a 2010, la identificación de *S. aureus* resistente a la vancomicina no era del todo inesperada: el gen VanA de resistencia a la vancomicina mediada por plásmidos. Se halla regularmente también en cepas de *Enterococcus* resistentes a la vancomicina asociados a la atención de la salud.⁶ El incremento de las bacterias resistentes a los carbapenemes (imipenem, meropenem), tanto enterobacterias por producción de

carbapenemasa de tipo KPC y en los bacilos gramnegativos no fermentadores de la glucosa, por producción de carbapenemasa de tipo metalobetalactamasa se debe fundamentalmente a los mecanismos de impermeabilidad y eflujo, entre otros.¹

La clamidiasis, la gonorrea y la sífilis son provocadas por bacterias y, por lo general, pueden curarse con antibióticos. Sin embargo, estas infecciones de transmisión sexual (ITS) a menudo no se diagnostican y cada vez es más difícil tratarlas porque algunos antibióticos están perdiendo eficacia a raíz de su uso indebido o excesivo. De estas tres ITS, la gonorrea es la más resistente a los antibióticos. Ya se han detectado cepas de *Neisseria gonorrhoeae* multirresistentes que no reaccionan ante ninguno de los antibióticos existentes. La resistencia a los antibióticos de las bacterias que provocan la clamidiasis y la sífilis, aun siendo menos frecuente, también existe, por lo que la prevención y el tratamiento temprano son esenciales.²⁴

Para comprender este fenómeno de la resistencia y multirresistencia de las bacterias, plantea la investigadora María Espino Hernández:²⁵ ".....tenemos que partir del hecho de que los genes de resistencia ya se encontraban en la naturaleza antes del uso clínico de los antibióticos. Ha sido un mecanismo de supervivencia. Hoy muchas bacterias del ambiente se hayan convertido en importantes patógenos hospitalarios multirresistentes (...). A la par del uso y abuso de estas drogas en la medicina humana, la aplicación de los antibióticos como promotores de crecimiento animal y en algunos cultivos, son los factores que secundariamente, han contribuido a

exacerbar el problema (...). La introducción de un antibiótico constituye por sí el primer factor para la selección de cepas resistentes en un plazo variable de tiempo, ya sea porque su presencia es capaz de inducir mutaciones permanentes a nivel del cromosoma de la bacteria o porque se produzca sucesivamente la transferencia del material genético entre los diferentes géneros y especies a través de los diferentes mecanismos de recombinación. Un ejemplo clásico lo constituye el género *Acinetobacter*, una bacteria saprofita propia del agua y los suelos que puede ser aislada de numerosas fuentes tales como alimentos, aves de corral, comida congelada, y de diferentes sitios del cuerpo como la piel, conjuntiva, recto y nasofaringe de personas totalmente sanas. Sin embargo, en la actualidad, la especie *Acinetobacter baumannii* está implicada en importantes focos de infección hospitalaria, aislándose de guantes quirúrgicos, agua destilada, sueros intravenosos, equipos de soporte ventilatorio y otros. Su facilidad para sobrevivir durante tiempo prolongado sobre objetos y superficies inanimadas es una muestra de ello. Ha sucedido así con el neumococo resistente y la multirresistencia de los microorganismos entéricos".

Por el gran impacto ecológico y en la salud pública de la resistencia antimicrobiana, la OMS/OPS, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, el CDC, la FDA y los Institutos Nacionales de Salud, entre otros, han emitido diferentes documentos con lineamientos y recomendaciones dirigidas a detener el problema.^{24,26,27} Se dirigen cuantiosos recursos para amparar investigaciones con vistas a profundizar en los sistemas de vigilancia de la

resistencia, la prevención de las enfermedades infecciosas, la producción de nuevos fármacos y la búsqueda de tratamientos alternativos eficaces.²⁸⁻³⁵

¿Cómo ocurre y que mecanismos están involucrado en la resistencia microbiana?

Las bacterias pueden presentar resistencia a los antibióticos como resultado de mutaciones cromosomales e intercambio de material genético de otras bacterias o fagos (virus que utilizan bacterias para su desarrollo y reproducción), a través de mecanismos como:^{36,37}

1. Transformación: Transferencia o incorporación por una bacteria de ADN libre extracelular procedente de la lisis de otras bacterias.
2. Transducción: Transferencia de ADN cromosómico o plasmidico de una bacteria a otra mediante un bacteriófago (virus que infecta bacterias).
3. Transposición: Movimiento de una sección de ADN (transposon) que puede contener genes para la resistencia a diferentes antibióticos y otros genes cassetes unidos en equipo para expresión de un promotor en particular.
4. Conjugación: Intercambio de material genético entre dos bacterias (donante y receptor), a través de una hebra sexual o contacto físico entre ambas.

La resistencia bacteriana puede ser natural o intrínseca y adquirida, y debe ser analizada desde varios puntos de vista (farmacocinético, farmacodinámico, poblacional, molecular y clínico). La resistencia natural o intrínseca es una propiedad específica de las bacterias, su aparición es anterior al uso de los antibióticos y tiene la característica de ser inherente a una

especie en particular. La adquisición de material genético por las bacterias susceptibles a antimicrobianos de bacterias con resistencia ocurre a través de conjugación, transformación o transducción con transposones que a menudo facilitan la incorporación de genes de resistencia múltiple al genoma o plásmido. El uso de agentes antimicrobianos también crea una presión selectiva para el surgimiento de cepas resistentes. El *Estafilococo aureus* es un ejemplo claro de esta situación. Los microorganismos *Pseudomona aeruginosa*, *Micobacterium tuberculosis*, *Streptococo pneumoniae*, *Estafilococo epidermidis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* de igual manera, a lo largo de la historia, han mostrado adaptaciones a muchos de los antibióticos actualmente disponibles y se han identificado los genes responsables en cada adaptación. En estos casos, podemos mencionar al grupo de genes *Bla*, que produce las resistencias a beta-lactámicos de espectro ampliado y cefalosporinas, los *erm A*, *B* y *C* para macrólidos, *mecA* metilina, etcétera. Todos estos microorganismos causan más de 60% de las infecciones hospitalarias y un porcentaje considerable de las comunitarias.^{36,37}

La resistencia adquirida es un verdadero cambio en la composición genética de la bacteria y constituye un verdadero problema en la clínica. Existe un fenómeno conocido como tolerancia, considerado como un tipo de resistencia adquirida, aun cuando el microorganismo siga siendo sensible al medicamento. Los siguientes son los principales mecanismos de resistencia desarrollados por las bacterias: Bombas de eflujo o de excreción (BE) o expulsión del antibiótico del interior de la célula bacteriana

(los genes y proteínas de las BE están presentes en todos los organismos se localizan en el cromosoma o los plásmidos), modificación o inactivación del antibiótico mediante enzimas hidrolíticas, bloqueo de la penetración del antibacteriano mediante modificación del sitio activo (modificación de PBP (penicilin-binding-protein) y modificación ribosomal), alteración o disminución de la permeabilidad de la membrana celular bacteriana, biofilmes o biopelículas y sobre-expresión del sitio blanco.³⁶ Otros añaden la indiferencia al fármaco (las

bacterias que se están dividiendo no son sensibles al fármaco) y la persistencia (resistencia adaptativa o tolerancia fenotípica).³⁷ Por ejemplo, la resistencia a la penicilina está mediada por el gen blaZ que codifica para una beta-lactamasa, con el control del antirrepresor BlaR1 y el represor Blal. En presencia de penicilina, estimula la autofragmentación de BlaR1 que fragmenta secuencialmente a Blal y permite así la expresión del gen blaZ, cuyo producto hidroliza a la penicilina para producir ácido peniciloico inactivo.³⁷ (Figura 1)

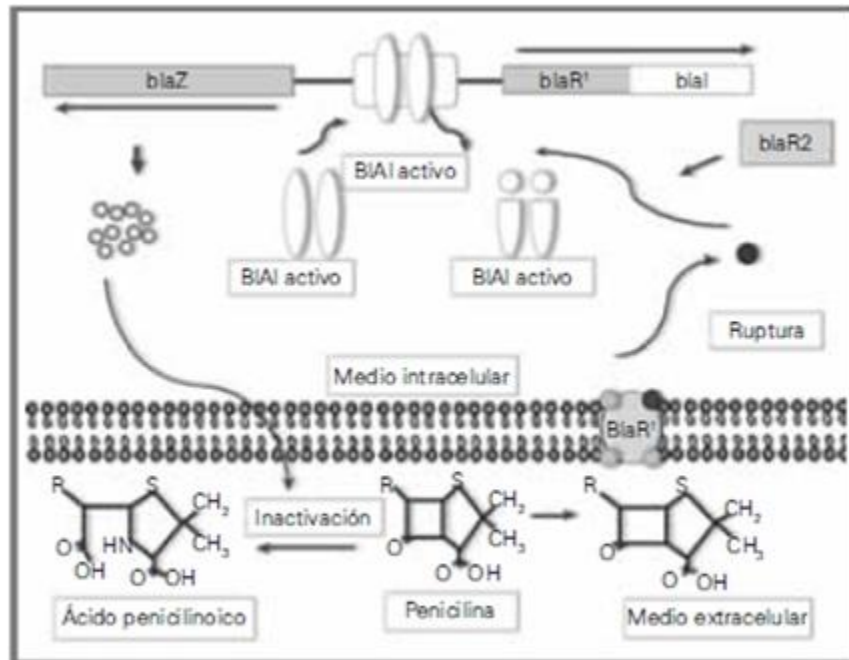


Figura 1. Resistencia a la penicilina está mediada por el gen blaZ³⁷

Existen cinco familias de bombas de excreción multiresistentes a fármacos: la superfamilia cassette de unión a ATP (ABC), la superfamilia del máximo facilitador (MFS), la familia de extrusión de compuestos tóxicos y multifármacos (MATE), la familia de resistencia de bajo espectro (SMR) y la familia de resistencia división nodular (RND). Las bacterias Gram positivas poseen las bombas

de las familias ABC, MFS, MATE y SMR.³⁷ (Figura 2).

Por ejemplo, el *S. pneumoniae* causa neumonía, bronquitis y meningitis, y algunas infecciones pueden ser fatales en la población joven. El tratamiento implica la administración de antibióticos beta-lactámicos, fluoroquinolonas o macrólidos. La BE PmrA (familia MFS) de *S.*

S. pneumoniae exporta fluoroquinolonas, ciprofloxacina y norfloxacina, así como también pigmento-acriflavina y bromuro de etidio. Además de las BE MFS, *S. pneumoniae* expresa

otras de la familia ABC, como Mel, y ambos pueden conferir resistencia a macrólidos, problema de preocupación mundial.³⁷

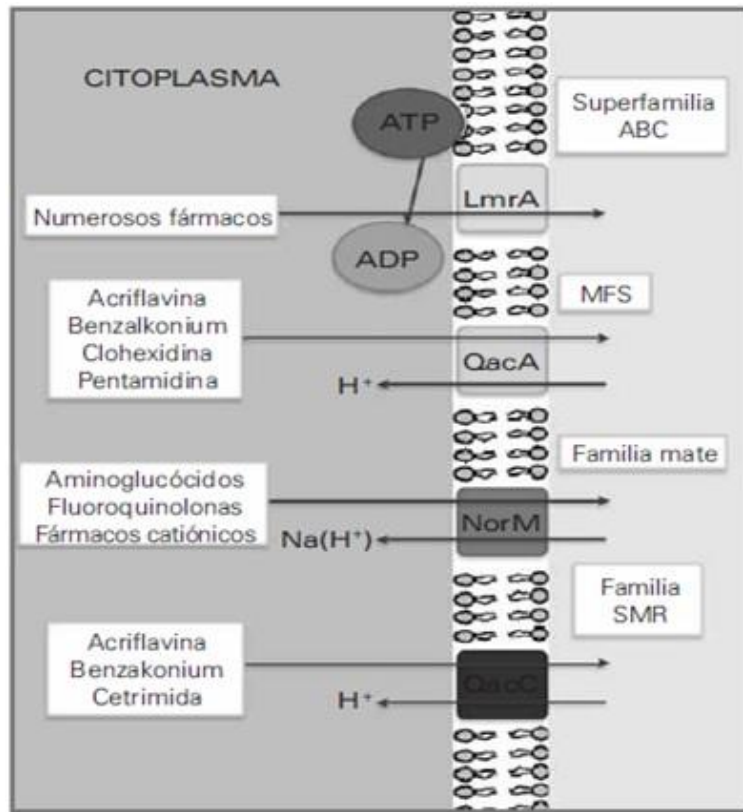


Figura 2. Bombas de excreción multiresistentes a fármacos en gram positivos³⁷

En bacterias Gram negativas, TolC puede funcionar como el canal proteico para las diferentes BE miembros de la familia RND, también pueden interactuar con transportadores MFS y la superfamilia ABC. En el

caso de *P. aeruginosa* y *E. coli*, pueden expresar más de un tipo de BE de la familia RND, las cuales se expresan por bacterias Gram negativas y se relacionan con multiresistencias clínicamente significativas.³⁷ (Figura 3)

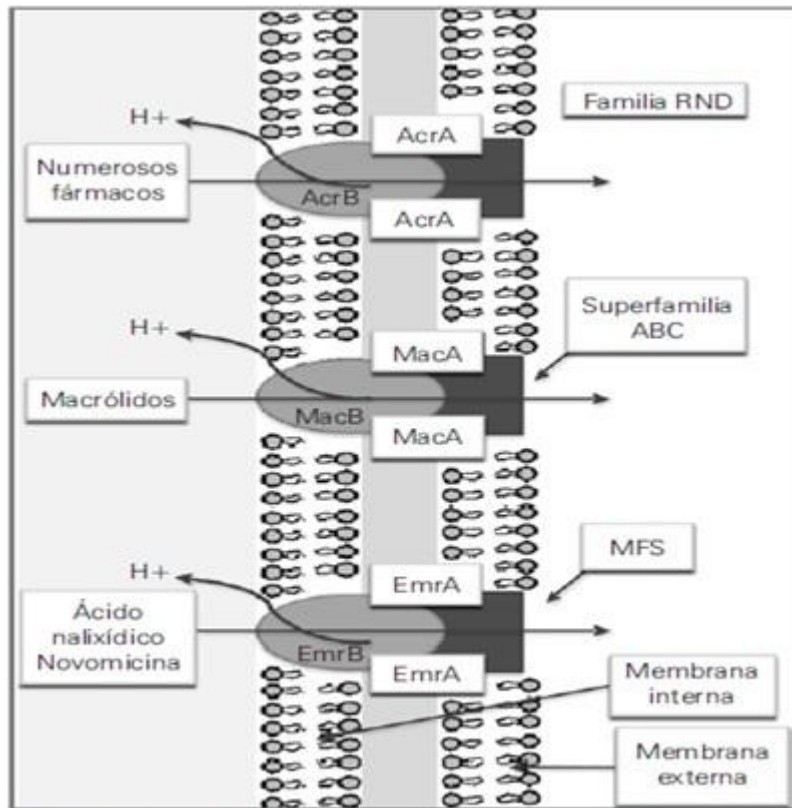


Figura 3. Bombas de excreción en gram negativos³⁷

Los gérmenes productores de betalactamasas

Las β -lactamasas son una familia de enzimas AMR que hidrolizan anillos de β -lactama, estructuras presentes en antibióticos comunes tales como penicilinas, cefalosporinas y aztreonam. Algunos se consideran " β -lactamasas de espectro extendido" porque pueden inactivar una amplia gama de antibióticos β -lactámicos. Las carbapenemasas son miembros aún más versátiles de la familia de las β -lactamasas debido a su capacidad para hidrolizar tanto los antibióticos β -lactámicos tradicionales como los carbapenemes, representando estos últimos los antibióticos de espectro más amplio disponibles para el tratamiento de infecciones bacterianas gramnegativas. Aunque muchos genes de β -lactamasas están codificados en el cromosoma bacteriano, los genes de β -lactamasas y

carbapenemasas de espectro extendido que hacen que las bacterias gram negativas sean resistentes a importantes clases de antibióticos, están habitualmente mediados por plásmidos.^{36,37}

La familia de carbapenemasas OXA-48, transportada por plásmidos, apareció por primera vez en 2001 y se ha extendido por todo el mundo en los últimos 15 años. Otras enzimas carbapenemasas clínicamente significativas incluyen imipenemasa-1 y la Verona integron metalo- β -lactamasas (VIM).^{36,37}

La Nueva Delhi metalo- β -lactamasas (NDM-1) se convirtió en endémica en todo el Sur de Asia y los países balcánicos. El gen bla NDM-1 ha sido implicado en las infecciones nosocomiales y los brotes en todos los continentes habitados. El

potencial de propagación de plásmidos que contienen carbapenemasas a cepas bacterianas adquiridas en la comunidad, tales como *E. coli* ST131, es preocupante. El aislamiento de organismos productores de carbapenemasa de aves silvestres y otros animales demuestra que las bacterias se han diseminado en cierta medida desde los entornos de atención de salud al Medio Ambiente.^{36,37}

Los organismos productores de carbapenemasa son típicamente resistentes a todos los fármacos β -lactámicos, aunque las bacterias productoras de NDM-1 pueden retener la susceptibilidad al aztreonam. Además, estas bacterias a menudo llevan simultáneamente otros factores de resistencia mediados por plásmidos. En tales casos, la tigeciclina, polimixinas y aminoglucósidos son a menudo los únicos fármacos con actividad contra estos microorganismos. Por lo tanto, las opciones terapéuticas limitadas y la toxicidad de los pocos fármacos activos son en gran parte responsable de la alta tasa de mortalidad asociada a estas infecciones. Las infecciones por organismos carbapenemasa productores altamente resistentes son tratadas generalmente con combinación de antibióticos en un intento de lograr una mejor destrucción microbiana y preservar la susceptibilidad a las pocas opciones antibióticas restantes. Sin embargo, la exposición repetida a los antibióticos y la posología inadecuada fomenta aún más la resistencia. Las nuevas opciones antimicrobianas, como las combinaciones β -lactámico e inhibidor β -lactamasa, ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam ofrecen una promesa para el tratamiento de algunos organismos productores de carbapenemasa. La

resistencia bacteriana a la ceftazidima-avibactam ya ha sido reportada. Por lo tanto, una amplia gama de plásmidos portadores de carbapenemasa han aparecido con diferentes efectos sobre la práctica clínica. Este grupo de organismos resistentes ha sido denominado "Enterobacteriaceae resistente a carbapenem" (CRE).^{36,37}

La política antimicrobiana, su importancia y componentes en este contexto

La utilización de antimicrobianos plantea problemas debido a la dificultad de elegir el adecuado, entre un gran número de ellos. La enorme proliferación de antibióticos con la consiguiente incapacidad de conocer todas las características de cada uno, incluso para médicos dedicados especialmente a ese campo de la terapéutica, brinda la sensación real, pero equivocada, de la seguridad que crea prescribir a aquellos que tienen un amplio espectro de acción y conduce en muchas ocasiones a una utilización indiscriminada de los mismos y lo que es peor, a un olvido de la importancia de ejercer la búsqueda activa de microorganismos que causan la infección en nuestros pacientes.⁷

De acuerdo con las directrices elaboradas por la OMS: utilizar siempre un antibiótico, para el que haya sido comprobada la sensibilidad del germen causante de la infección a tratar; de no ser posible utilizar uno que razonablemente lo sea, utilizar siempre, dentro de lo posible, aquel antibiótico que presente un espectro antimicrobiano más estrecho, administrar el fármaco elegido a la dosis y por la vía adecuada, administrar el antibiótico durante el tiempo más corto posible, utilizarlos siempre por la vía parenteral, dentro de las posibilidades, no utilizar nunca dos antimicrobianos de una misma

familia, prescribir un bactericida junto a un bacteriostático en caso de utilizar dos, beneficiarse del sinergismo de las drogas utilizadas, tener en cuenta el bending de proteínas plasmáticas que requiere el antibiótico indicado y aprovechar en la estrategia global, el efecto post-antibiótico del medicamento.²⁴⁻²⁷ Estas consideraciones marcaron pautas para la creación de Políticas antimicrobianas en nuestras instituciones, los Comité Farmacoterapéuticos y el Comité de Antibióticos.

Recordemos algunos conceptos:

POLÍTICA: Principios o normas que rigen una actividad y que se espera sean cumplidas por los empleados, miembros de una institución, organización, partido político, gobierno, sistema, etcétera y conlleva vigilancia, regulaciones y medidas. **POLÍTICA ANTIMICROBIANA:** Conjunto de medidas que tiene el objetivo primordial de adecuar el tratamiento eficaz a cada paciente, con un mínimo de complicaciones, evitar reacciones adversas, controlar el desarrollo y la diseminación de cepas de microorganismos resistentes y aminorar los costos hospitalarios en lo posible. La misma debe ser individual para cada centro. Al trazar dicha política no puede faltar el microbiólogo, el farmacólogo, el epidemiólogo y representantes de todos los Servicios con un alto nivel científico, académico y experiencia demostrados. Los principios básicos lo constituyen: Estudios realizados, Información actualizada sobre el tema, Educación de los profesionales y Medidas de Control.²⁷

Algunos autores han resaltado el papel del Consultor de Infecciones como pieza básica para coordinar la Política de Antibióticos²⁸ y

concientizar tanto como educar, con su contacto cotidiano, a los médicos de asistencia y grupos básicos de trabajo. En Cuba este papel es enfrentado por los expertos de la Comisión Antibióticos de las diferentes instituciones²⁷ y teniendo en cuenta investigaciones y revisiones publicadas para ampliar y actualizar lo concerniente a la información.^{3,6,8,10,21,23,38-43}

Perspectivas para la solución de este gran problema

En sentido general, todos los artículos revisados coinciden con las investigaciones para la producción de nuevos antimicrobianos; pero esto lleva tiempo. La prevención es fundamental y dejar atrás prácticas incorrectas en la medicina clínica de cualquier especialidad. La superación en este tema es fundamental para todos los profesionales. Como decía el filósofo griego, Sócrates: El conocimiento es virtud en los humanos".

La resistencia a los antimicrobianos está aumentando en todo el mundo a niveles peligrosos. Día tras día están apareciendo y propagándose en todo el planeta nuevos mecanismos de resistencia que ponen en peligro nuestra capacidad para tratar las enfermedades infecciosas. La población general debe: tomar antibióticos únicamente cuando los prescriba un profesional certificado; no demandar antibióticos que no son necesarios; prevenir las infecciones lavándose las manos, preparando los alimentos en condiciones higiénicas, evitando el contacto íntimo con enfermos, velando por la seguridad de las relaciones sexuales y manteniendo las vacunaciones al día. Los planificadores de políticas de salud en los diferentes países deben: Poner en práctica

planes nacionales de acción frente a la resistencia a los antibióticos; mejorar la vigilancia de infecciones resistentes a los antibióticos; reforzar las políticas, los programas y la aplicación de las medidas de prevención y control de las infecciones; reglamentar y fomentar el uso apropiado de medicamentos de calidad garantizada; informar sobre el impacto de la resistencia a los antibióticos; invertir en la investigación y desarrollo de nuevos

antibióticos, vacunas, productos diagnósticos y otros instrumentos. Los profesionales de la salud pueden: Evitar las infecciones velando por la limpieza de las manos, el instrumental y el entorno; prescribir y dispensar antibióticos solo cuando sean necesarios y utilizar Guías de práctica clínica creadas por expertos; notificar las infecciones resistentes a los equipos de vigilancia epidemiológica y educar a los pacientes sobre este tema.⁴⁴⁻⁴⁶

CONCLUSIONES

El conocimiento de los mecanismos de resistencia permitirá una terapia antimicrobiana racional y dirigida, además de ayudar al diseño de nuevos fármacos. La resistencia no solo es intrínseca, sino también adaptativa, situación que hay que tener en cuenta para establecer regímenes adecuados de tratamiento.

Si bien la ciencia avanza a pasos agigantados, son pocas las empresas farmacéuticas que invierten últimamente recursos en investigar nuevas moléculas de antibióticos, porque no lo consideran rentable. Con el mal uso y abuso de antimicrobianos se favorece que las bacterias

encuentren rápidamente la manera de eludir la acción de estos, por lo que en las dos últimas décadas no se ha descubierto ninguna familia nueva de estos fármacos.

La importancia de la vigilancia epidemiológica general en las instituciones y localidades, la importancia del Comité de Infección Hospitalaria, la información de las resistencias a través de los mapas microbiológicos periódicos, el análisis de la calidad de la atención médica y el uso adecuado de antibióticos, son importantes para el enfrentamiento a esta problemática de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fariña N. Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. Mem. Inst. Inves. Cien. Sal [Internet]. 2016 Apr Consultado: 2017 Mar 17; 14(1): 04-05. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282016000100001&lng=en
2. World Health Organization. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. World Health Organization. Geneva. [Internet]. April 2015 Consultado: 2017 Mar 20; Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/e>
3. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: Consecuencias para la infectología. Rev Panam Salud Pública. 2011; 30(6):519-28.
4. Grade Working Group. Grading of recommendations of assessment development and evaluations Montreal: Grade Working Group. [Internet]. 2010. Consultado: 18 Mar 2017; Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
5. OMS. ¿Qué es la resistencia a los antimicrobianos?. [Internet]. 2017. Consultado: 2017 Mar 18; Disponible en:

<http://www.who.int/features/qa/75/es/>

6. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial resistance. *Jama*. [Internet]. 2016. Consultado: 2017 Mar 20; 316(11): 1193-1204. Disponible en:

<http://www.jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2553454>

7. OMS. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan emergentemente nuevos antibióticos. [Internet]. 2017 Consultado: 17 de marzo del 2017; Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/es/>

8. Souli M. An Outbreak of Infection due to β -Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-Producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: Molecular Characterization, Epidemiology, and Outcomes. *CID*. 2010; 50:364-73.

9. Elemam A, Rahimian J, Doymaz M. In vitro evaluation of antibiotic synergy for polymyxin B-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. [Internet]. 2010 Oct. Consultado: 2010 Aug; 48(10):3558-62. Disponible en: <http://jcm.asm.org/content/48/10/3558.full>

10. González Mesa L, Morffi Figueroa J, Nadal Becerra L, Vallín Plous C, Contreras R, Roura G. Frecuencia de aislamiento de *Staphylococcus* spp metilina resistentes y *Enterococcus* spp vancomicina resistentes en hospitales de Cuba. *Rev Cub. Farm.*[Internet].2005 Consultado: 2017 Mar 17; 39(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

[75152005000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

11. Crandon JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic Approaches to Optimizing Beta-Lactam Therapy. *Crit Care Clin*. [Internet]. 2011 Consultado: 2017 Mar 20; 27(1): 77-93 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749070410001016>

12. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram – negative bacteria: how to treat and for how long. *International J of Antimic Agents*. [Internet]. 2010 Consultado: 2017 Mar 20; 36(Suppl 2): S50-S54. Disponible en: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00650375/document>

13. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010 Consultado: 2017 Mar 20; 10: 43-50 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309909703251>

14. Souli M, Galani I, Boukovalas S, Gourgoulis M, Chryssouli Z, Kanellakopoulou K, Panagea T, Giamarellou H. In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomycin against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* and protection of resistance development. *Antim Age Chem*. [Internet]. 2011 May Consultado: 2017 Mar 20; 55(5):2395-7. Disponible en : <http://aac.asm.org/content/55/5/2395.full>

15. Aguado JM. Papel de los nuevos carbapenémicos en la infección intraabdominal nosocomial. *Enfer Infec Micro Clin*. 2010; 28(2):65-68.

16. Espinosa CJ, Cortés JA, Castillo JS, Leal AL. Revisión sistemática de la resistencia antimicrobiana en cocos Gram positivos intrahospitalarios en Colombia. *Rev.Inst Sal Biom* [Internet]. 2011 Consultado: 2017 Mar 17; 31: [aprox.8 p.].Disponible en:

<http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/333>

17. Medina-Morales DA, Machado-Duque ME, Machado-Alba JE. Resistencia a antibióticos, una crisis global. *Rev. Méd. Risaralda*. 2015; 21(1):74.

18. Worley H. La resistencia a los antimicrobianos pone en riesgo el avance médico. *Popul refer bur*. [Internet]. 2006. Consultado: 2013 Feb 15.

- Disponible en:
<http://www.prb.org/SpanishContent/Articles/2006/LaResistenciaalAntimicrobianosPoneenRiesgoelAvanceMedico.aspx>
19. González Lorenzo A. Resistencia antimicrobiana in vitro. Sistema Diramic 10. Un año de experiencia. Rev Méd Elect [Internet]. 2003. Consultado: 22 Mar 2017; 25(6): 318-24. Disponible en:
<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/año%202003/vol6%202003/tema05.htm>
20. López Pueyo MJ, Barcenilla Gaité F, Amaya Villar R, Garnacho Montero J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. Med. Inten Barcelona. [Internet]. 2011 ene.-feb Consultado: 2017 Mar 18; 35(1): 41-53. Disponible en:
<http://www.medintensiva.org/es/multirresistencia-antibiotica-unidades-criticos/articulo/S0210569110002536/>
21. Trujillo Rodríguez Y, Fernández Alfonso JM, González Lorenzo A, López García I, Delgado Pérez L. Resistencia microbiana de gérmenes aislados en pacientes de las unidades de cuidados intensivos e intermedios. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez. 2010. Rev Med Elect. [Internet]. 2012 Consultado: 2017 Mar 18; 34(5): 509-20 Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242012000500001
22. Lona Reyes JC, Verdugo Robles MA, Pérez Ramírez RO, Pérez Molina JJ, Ascencio Esparza EP. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. Arch. argent. pediatr. [Internet]. 2015 Consultado: 2016 Mar 16; 113 (4): 317-323. Disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752015000400007&lng=es&nrm=isoOM
23. OMS. La OMS insiste en la necesidad urgente de apostar por la I+D para luchar contra la tuberculosis farmacorresistente y los patógenos resistentes a los antibióticos que son actualmente prioritarios. Ginebra [Internet]. 2017 Feb. Consultado: 2017 Mar 17; Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/drug-resistant-tb/es/>
24. OMS. The Global Strategy and Plan of Action on Public Health, Innovation and Intellectual Property (GSPOA). [Internet]. Consultado: 2017 Mar 17; Disponible en:
http://www.who.int/phi/implementation/phi_globstat_action/en
25. Espino M. Antibiótico, Resistencia Bacteriana: una necesidad de ser responsables. Rev. Panor Cub y Sal. [Internet] 2007 Consultado: 2017 Mar 20; 2(1): 40-47. Disponible en:
<http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/download/576/pdf41>
26. OMS. Boletín de la OMS. 1983; Consultado: 2017 Mar 20. 61: 423-433. Disponible en:
<http://www.who.int/bulletin/es/>
27. OMS. La creciente resistencia a los antibióticos obliga a actualizar las recomendaciones sobre el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual.[Internet]. Consultado: 2017 Mar 17; Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/antibiotics-sexual-infections/es>
28. Solomkin J. Modulation of the inflammatory response in severe sepsis. International Symposium. Madrid: September, 1993. Disponible en:
<https://www.karger.com/Book/Toc/222758>
29. Zamora Marín R. Política de antibióticos en un hospital del tercer nivel, Conferencia HH Ameijeiras. La Habana, Cuba: Sep., 2007.
30. Comisión de infección hospitalaria y política antimicrobiana en los hospitales de Galicia. Plan Minimización de Riesgos microbiológicos de medio hospitalario. Galicia. [Internet]. Consultado: 2017 Mar 17; Disponible en:
<http://www.sempsph.com/sempsph/index.php?view>

[=article&catid=16%3Ainh&id=120%3Acomision-de-infeccion-hosp](#)

31. Rocha C, Reynolds ND, Simons Mark P. Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. Rev Peru Med Exp Sal Púb [Internet]. 2015 Mar Consultado: 2017 Mar 20; 32(1): 139-145. Disponible en:

http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000100020&lng=en

32. Espinosa Rivera F, López Suárez A. Susceptibilidad antibacteriana de cepas de Staphylococcus aureus aisladas en el hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras La Habana -Cuba. Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica Latinoamericana [Internet]. 2012 Consultado: 2017 Mar 21; 2(2): 50-57. Disponible en:

http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwj0463B877PAhUHNiYKHZlICj0QFgg5MAM&url=http%3A%2F%2Fwww.paho.org%2Fhq%2Findex.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D22523%26Itemid%3D270&usq=AFQjCNFo_11enBfPo47vNHsHqVI_kl4Njg

33. Ruvinsky S, Mónaco A, Pérez G, Taicz M, Inda L, Kijko I, et al. Motivos de la prescripción inadecuada de antibióticos en un hospital pediátrico de alta complejidad. Rev Pan Sal Publ. 2011; 30(6):580-5.

34. Díaz-Vélez C, Neciosup-Puicán E, Fernández-Mogollón JL, Tresierra-Ayala MA, Apolaya-Segura M. Mortalidad atribuible a infecciones nosocomiales en un hospital de la Seguridad Social en Chiclayo, Perú. Acta Méd. [Internet]. 2016. Consultado: 2017 Mar 17; 33(3): 250-252 Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000300017&lng=es&nrm=es

35. González Martínez M, López Novo M, Montesino López M, Pérez Plana Y, Martínez Sánchez H. Resistencia microbiana de microorganismos aislados en Neonatología. Hospital "Abel Santamaría Cuadrado". Rev. Cien. Méd. de Pinar del Río

[Internet]. 2016 Consultado: 2017 Mar 17; 20(5): 593-602. Disponible en:

<http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/2697>

36. Calderón Rojas G, Aguilar Ulate L. Resistencia antimicrobiana: microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad. Rev Méd de Costa Rica y Centroa [Internet]. 2016. Consultado: 2017 Mar 19; 73(621):757-763. Disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc164c.pdf>

37. Becerra G, Plascencia A, Luévanos A, Domínguez M, Hernández I. Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. ENF INF MICROBIOL [Internet]. 2009. Consultado: 2017 Mar 19; 29 (2): 70-76. Disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2009/ei092e.pdf>

38. Begué Dalmau N, Goide Linares E, Frías Chang N, Domínguez Duany E, Leyva Frías R. Caracterización clínico-epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención sanitaria en niños y adolescentes. MEDISAN [Internet]. 2015 Ene Consultado: 2017 Mar 19; 19(1):4-9. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000100002&lng=es

39. Santisteban Larrinaga Y, Carmona Cartaya Y, Pérez Faria YC, Díaz Novoa L, García Giro S, Kobayashi N, et al. Infecciones por los géneros Klebsiella y Acinetobacter en hospitales pediátricos cubanos y resistencia antibiótica. Rev Cub. Med. Trop. [Internet]. 2014 Dic. Consultado: 2017 Mar 17; 66(3): 400-414. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602014000300008&lng=es

40. Mengana López E, Pérez Reyna E, Menéndez Rodríguez M, Galano Stevens E, Savigne Calzado B. Uso de antimicrobianos de amplio espectro en un hospital pediátrico de Santiago de Cuba. MEDISAN [Internet]. 2012 Sep. Consultado: 2017 Mar 20; 16(9): 1341-1349 Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000900002&lng=es

41. Romero Vázquez A, Martínez Hernández G, Flores Barrientos OI, Vázquez Rodríguez AG. Perfil epidemiológico de las infecciones nosocomiales en un hospital de alta especialidad del sureste mexicano. Rev.Sal. en Tab. [Internet]. 2007 May-Ago. Consultado: 2017 Mar 20;13(2): 618-24 Disponible en:

<http://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiqhrqr8LfPAhVHTSYKHXCqUQFggfMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.redalyc.org%2Farticulo.oa%3Fid%3D48713202&usg=AFQjCNFj>

[GGa90CXhAr8T20FmE4xSSF5A&bvm=bv.134495766,d.eWE](http://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKGGa90CXhAr8T20FmE4xSSF5A&bvm=bv.134495766,d.eWE)

42. Hernández-Gómez C, Blanco VM, Motoa G, Correa A, Maya J, De la Cadena E, et-al. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. Biom.[Internet]. 2014. Consultado: 2017 Mar 20; 34(Supl 1): 91-100. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1667>

43. Sandoval M, Guevara A, Torres Karla, Viloría V. Epidemiología de las infecciones intrahospitalarias por el uso de catéteres venosos centrales. Kasmara [Internet]. 2013 Ene Consultado: 2017 Mar 20; 41(1):7-15. Disponible en:

http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222013000100002&lng=es

44. Peleg Anton Y, Hooper C. Infecciones intrahospitalarias por bacterias gram-negativas. N Engl J Med [Internet]. 2016. Consultado: 2017 Mar 20; 362:1804-13. Disponible en:

<http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=65629>

45. OMS. Resistencia a los antimicrobianos. Nota descriptiva.[Internet].2016 Sep Consultado: 2017 Mar 17; Disponible en:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>

46. Pasquau J, Svetlana Sadyrbaeva S, De Jesús S, Hidalgo-Tenorio C. El papel de los programas de optimización de la antibioterapia (PROA) en el control de las resistencias bacterianas. Rev. Esp. Quim. [Internet]. 2016. Consultado: 2017 Mar 20;29(Supl.1): 47-51 Disponible en: <http://seq.es/seq/0214-3429/29/sup1/11pasquau.p>