



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

Revisión bibliográfica sobre el empleo de antimicrobianos de reserva en Latinoamérica durante el período 2017-2019

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Bioquímico Farmacéutico

Autores:

Maritza del Pilar Chuchuca Ajila

CI: 0706487634

marichuchuca199424@gmail.com

Pablo Santiago Mejía Patiño

CI: 0105672869

pablo.tiago94@gmail.com

Tutora:

BQF. Maritza Raphaela Ochoa Castro, Mgt.

CI: 0301843090

Cuenca, Ecuador

09-febrero-2021



Resumen

Los antimicrobianos son uno de los medicamentos recetados con más frecuencia en el área de salud, su constante e indiscriminado uso han generado un aumento de la farmacorresistencia en la población. Por esta razón, el personal de salud se ha visto en la necesidad de utilizar antimicrobianos de espectro más amplio los cuales poseen un mecanismo de acción más potente e inclusive algunos de ellos ya son considerados como última opción terapéutica de numerosas enfermedades infecciosas presentes en Latinoamérica, denominándose a éstos como “antimicrobianos de reserva”, los cuales durante los últimos años han sufrido un incremento considerable en cuanto a la frecuencia de su empleo. Se realizó una revisión bibliográfica de varios países de Latinoamérica sobre el empleo de antimicrobianos de reserva, esto con el fin de determinar qué medicamentos se prescriben frecuentemente. Además, se determinó aquellas patologías que son diagnosticadas con mayor frecuencia y para las que se utilizan estos antimicrobianos de reserva. De la misma manera, se comparó el empleo de los antimicrobianos de reserva en los diferentes países que se incluyeron en el estudio. **Objetivo General:** Determinar los Antimicrobianos de Reserva utilizados con mayor frecuencia a nivel de Latinoamérica; mediante una revisión bibliográfica de diversos artículos científicos y bases de datos disponibles, cuya información corresponda al periodo entre 2017 hasta 2019. **Metodología:** Revisión bibliográfica de análisis de caso; de tipo descriptivo, no experimental, metodología cualitativa, de carácter exploratorio, en la población de estudio se incluyeron un total de 18 artículos y publicaciones; cuya fecha de publicación corresponde al periodo entre 2017 y 2019, la recopilación de información se hizo a través de una revisión bibliográfica exhaustiva de artículos científicos en bases de datos como ELSEVIER, PubMed, Scielo y mediante el buscador Google Scholar, no se incluyó información fuera del área geográfica, años anteriores a los mencionados, artículos no originales cuya información y veracidad no esté clara. **Resultados:** Se revisaron un total de 18 publicaciones y artículos de los cuales se pudo obtener datos acerca de antimicrobianos de reserva en Latinoamérica, los países que formaron parte de esta revisión son nueve entre los que se encuentran: Perú, Ecuador, Colombia, México, Paraguay, Cuba, Argentina, Panamá y República Dominicana. Se determinó que, dentro de los antimicrobianos de reserva que son prescritos con mayor frecuencia destacan principalmente el grupo de los carbapenemes y las cefalosporinas de cuarta generación. Meropenem e imipenem son los antimicrobianos de reserva más usados en la mayoría de los países revisados. En cuanto a las cefalosporinas de cuarta generación, destaca cefepime, que se ha utilizado con frecuencia en los documentos analizados. Existen otros grupos de antimicrobianos de reserva como las fluoroquinolonas y los glicopéptidos, entre los que destacan la ciprofloxacina y la vancomicina, que también se utilizan frecuentemente como tratamiento farmacoterapéutico. Se determinó las patologías infecciosas más frecuentes en donde se utilizaron los antimicrobianos de reserva, siendo estas; aquellas que afectan al tracto urinario, seguidas de las asociadas al sistema respiratorio y, en menor medida, las infecciones dérmicas y de tejidos blandos.

Palabras claves: Antimicrobianos de reserva. Resistencia antimicrobiana. Seguimiento farmacológico. Farmacovigilancia. Prescripción. Patologías. Latinoamérica.



Abstract:

Antimicrobials are one of the most frequently prescribed drugs in the health area, their constant and indiscriminate use has generated an increase in drug resistance in the population. For this reason, health personnel have seen the need to use broader spectrum antimicrobials. For this reason, health personnel have found it necessary to use broader spectrum antimicrobials, which have a more powerful mechanism of action and some of them are even considered as the last therapeutic option for numerous infectious diseases present in Latin America, these are called "Reserve Antimicrobials". Which in recent years have experienced a considerable increase in the frequency of their use. A bibliographic review of several Latin American countries was carried out on the use of Reserve Antimicrobials; this in order to determine which medications are most frequently prescribed in the health area. Also, it was determined those pathologies that are diagnosed more frequently and for which these reserve antimicrobials are used. In the same way, the use of reserve antimicrobials in the different countries included in the study was compared. **General Objective:** To determine the most used Reserve Antimicrobials in Latin America; through bibliographic review of various scientific articles and databases available, the information of which corresponds to the period between 2017 to 2019. **Methodology:** Bibliographic review of case analysis; descriptive type, non-experimental, qualitative methodology, exploratory in nature, the study population included 18 articles and publications ; whose publication date corresponds to the period between 2017 to 2019, the collection of information was done through an exhaustive bibliographic review of scientific articles in databases such as ELSEVIER, PubMed, Scielo and through the Google Scholar search engine, no information was included outside the geographical area, years prior to those mentioned, non-original articles whose information and veracity was not confirmed. **Results:** 18 publications and articles were reviewed from which data on reserve antimicrobials in Latin America could be obtained, the countries that were part of this review are nine among which are: Peru, Ecuador, Colombia, Mexico, Paraguay, Cuba, Argentina, Panama and the Dominican Republic. It was determined that within the Reserve Antimicrobials that are most frequently prescribed, the group of carbapenems and fourth generation cephalosporins stand out. Meropenem and imipenem are the reserve antimicrobials used most frequently in most of the countries reviewed. Regarding the fourth generation cephalosporins, cefepime stands out, which has been used frequently in the documents analyzed. There are other groups of reserve antimicrobials such as fluoroquinolones and glycopeptides, among which ciprofloxacin and vancomycin stand out, which are also frequently used as pharmacotherapeutic treatment. Also, the most frequent infectious pathologies were determined, where the reserve antimicrobials were used, these being; those that affect the urinary tract, followed by those associated with the respiratory system and, to a lesser extent, dermal and soft tissue infections.

Keywords: Reserve antimicrobials. Antimicrobial resistance. Pharmacological monitoring. Pharmacovigilance. Prescription. Pathologies. Latin America.



Contenido

Resumen.....	2
Abstract:	3
DEDICATORIA	10
AGRADECIMIENTO	11
CAPÍTULO 1	12
1.1 Introducción.....	12
1.2 Objetivos Generales y específicos	14
1.2.1 Objetivo general	14
1.2.2 Objetivos específicos	14
CAPÍTULO 2	15
Contenido teórico	15
2.1 Generalidades de los antimicrobianos	15
2.2 Historia	15
2.3 Antimicrobianos de reserva	17
2.3.1 Antimicrobianos de reserva más empleados.....	18
2.3.2 Uso inadecuado de antimicrobianos.....	19
2.3.3 Sobreuso de antimicrobianos.....	19
2.4 Resistencia antimicrobiana	20
2.5 Uso de antimicrobianos de reserva	22
2.6 Patologías más frecuentes	23
CAPÍTULO 3	25
MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
3.1 Diseño y tipo de estudio	25
3.2 Localización Geográfica	25
3.3 Universo y muestra	25
3.4 Criterios de inclusión	25
3.5 Criterios de exclusión	25
3.6 Recolección de datos	26
CAPÍTULO 4	27
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
RESULTADOS	27



DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	34
RECOMENDACIONES	35
BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS.....	36
ANEXOS	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de los antimicrobianos según su acción.....	16
Tabla 2: Clasificación de los antimicrobianos según su mecanismo de acción.....	17
Tabla 3: Lista de prioridades de la OMS para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos.....	21
Tabla 4: Antimicrobianos más empleados en Latinoamérica, durante el periodo 2017 y 2019.....	27
Tabla 5: Países con mayor empleo de varios grupos de antimicrobianos de reserva en el período 2017-2019.....	28
Tabla 6: Patologías usualmente observadas a nivel de Latinoamérica, en las cuales se emplearon antimicrobianos de reserva, entre los años 2017 y 2019.....	29



Cláusula de Propiedad Intelectual

Maritza del Pilar Chuchuca Ajila, autora del trabajo de titulación "Revisión Bibliográfica Sobre Empleo de Antimicrobianos de Reserva en Latinoamérica durante el período 2017-2019", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 09 de febrero de 2021

Maritza del Pilar Chuchuca Ajila

C.I: 0706487634



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Maritza del Pilar Chuchuca Ajila; en calidad de autora y titulares de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Revisión Bibliográfica Sobre Empleo de Antimicrobianos de Reserva en Latinoamérica durante el período 2017-2019", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 09 de febrero del 2021

Maritza del Pilar Chuchuca Ajila

C.I: 0706487634



Cláusula de Propiedad Intelectual

Pablo Santiago Mejía Patiño, autor del trabajo de titulación "Revisión Bibliográfica Sobre Empleo de Antimicrobianos de Reserva en Latinoamérica durante el período 2017-2019", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 09 de febrero de 2021

Pablo Santiago Mejía Patiño

CI: 0105672869



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Pablo Santiago Mejía Patiño; en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Revisión Bibliográfica Sobre Empleo de Antimicrobianos de Reserva en Latinoamérica durante el período 2017-2019", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 09 de febrero del 2021

Pablo Santiago Mejía Patiño

CI: 0105672869



DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a Dios quien ha sabido brindarme fuerzas desde el inicio hasta el final del camino, siempre guiándome por el camino correcto. De todo corazón se lo dedico a mis padres Juan y Esther, quienes a través de su infinito amor y comprensión han formado una parte fundamental de esta meta. De la misma manera a mis hermanos y sobrinos, pues su cariño y apoyo ha sido un constante motor que continuamente me ha ido impulsando hasta culminar mi periodo universitario. De la misma manera está dedicada a todas aquellas personas que han influido en todo este trayecto, ya sea que me han acompañado desde el inicio hasta el final o simplemente solo formaron parte del camino, por ustedes y para ustedes, dedicada con todo mi amor esta tesis.

Pablo

Dedico esta tesis, en primer lugar, a Dios; mi piedra filosofal dador de bendiciones para mí y los míos, a mis padres Santos y Martha quienes han sacrificado tanto por mí para verme tener éxito, a mi hermana mayor; mi segunda mamá y consejera, a mis hermanos Andrés, Jordán y Gabriela. Así también se la dedico a mis amigos y amigas quienes han formado parte de esta etapa de mi vida y han sido un punto muy importante en la misma. A todos los docentes quienes han sido la clave de mi formación como profesional.

Para todos ellos hago esta dedicatoria.

Maritza



AGRADECIMIENTO

Deseamos expresar nuestros sinceros agradecimientos a nuestra tutora; Dra. Maritza Raphaela Ochoa Castro; quien con sus conocimientos, consejos, sugerencias y tiempo nos apoyó a través de cada una de las etapas de este trabajo de titulación.

También queremos agradecer a todos los docentes; quienes nos han guiado a lo largo de la carrera compartiéndonos sus conocimientos y experiencias que nos servirán de ayuda a lo largo de nuestra vida profesional.

Por último, queremos agradecer a nuestras respectivas familias, amigos, compañeros y a todas las personas que han sabido apoyarnos durante todo este tiempo y sin los cuales el trayecto se habría vuelto muy solitario. Especialmente queremos agradecer a nuestros respectivos padres que nunca dejaron de creer en nosotros y siempre estuvieron ahí para darnos el valor y la fuerza que se necesitaba para poder culminar con bien la carrera.

Maritza -Pablo



CAPÍTULO 1

1.1 Introducción

La introducción de antimicrobianos en la práctica clínica, aproximadamente en 1940, ha sido uno de los más importantes aportes dentro del ámbito de la salud, puesto que han favorecido al control de enfermedades infecciosas y por consiguiente han disminuido el índice de mortalidad, convirtiéndose en uno de los soportes terapéuticos más importantes dentro de la medicina. Sin embargo, hoy en día se afirma que, si bien éstos pueden salvar muchas vidas, el usarlos de una manera irracional no sólo encarece los servicios de salud, sino que incrementa la aparición de efectos adversos, interacciones entre drogas y la posibilidad de aparición de microorganismos resistentes a dichos fármacos (Ponce, 2018; PROA, 2017; García, 2017).

Cabe recalcar que, en la actualidad las enfermedades infecciosas siguen siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial, lo cual genera una alarma a nivel sanitario pues estas infecciones tienden a diseminarse entre la población en general, dejando resultados preocupantes al no ser controladas adecuadamente. Por ende, se ha puesto gran énfasis, en la correcta optimización y manejo de los antimicrobianos por parte de las múltiples organizaciones de salud a nivel internacional en los últimos años (PROA, 2017; OMS, 2020).

Se ha estimado que los antimicrobianos, son uno de los grupos farmacológicos más utilizados a nivel hospitalario, pues se estima que ocupan el primer o segundo lugar en los gastos de farmacia de un hospital. Según la literatura médica internacional, aproximadamente al 30% de pacientes hospitalizados se le administra antimicrobianos y que de este total; aproximadamente en un 65% de los casos el uso de estos fármacos es inadecuado (García, 2017; Ponce, 2018; Quispe, 2019).

Se ha afirmado que el uso inadecuado se da muchas veces cuando no hay adherencia al tratamiento o existe una subdosificación, cuando su potencia es insuficiente o se prescriben de manera errónea para tratar patologías para las cuales no están indicados, los antes mencionado son algunos de los factores que han llegado a influir en el desarrollo de cepas microbianas resistentes en el medio ambiente hospitalario y en la comunidad. Por lo que la selección inadecuada de los antimicrobianos afecta la economía de los hospitales y acarrea un mal uso de los escasos recursos económicos disponibles (OMS, 2020; García, 2017; Quispe, 2019; Silva & Mendoza, 2016).

La evolución constante de esta problemática ha influido de gran manera en la actualidad, pues hay serios problemas en el contexto de la salud pública a escala mundial, como es el caso de gérmenes multirresistentes, llevando al personal de salud a buscar nuevas alternativas, con respecto al tratamiento farmacológico para tratar numerosas patologías infecciosas. Siendo la más fiable, incrementar el empleo de antimicrobianos reserva o inclusive a tener que buscar medicamentos nuevos, los cuales a su vez a menudo terminan siendo más caros y potentes. Se plantea que, cuando los medicamentos de primera opción han fallado como tratamiento farmacoterapéutico; después de que las respectivas pruebas de susceptibilidad de resistencia a todos los medicamentos esenciales normalmente adecuados para combatirlos, han sido desfavorables; se recurre a aquellos antimicrobianos cuyo uso es restringido, es decir aquellos que son considerados como antimicrobianos



de reserva, pues su actividad farmacológica es mucho mayor con respecto a aquellos antimicrobianos de primera elección; además de que algunos poseen una toxicidad elevada como las Polimixinas. Estos antimicrobianos de reserva son agentes cuya utilidad en la práctica clínica es amplia, ya que pueden ser prescritos para varias patologías infecciosas, debido a que su espectro es mayor. Por ende, tras el alarmante incremento en la resistencia a antimicrobianos esenciales, estos medicamentos han empezado a tomar una gran relevancia en el ámbito de la salud pública a nivel mundial pues su uso es cada vez más común (Herrera, 2019; Molina, 2019).

Cabe recalcar que el empleo de los antimicrobianos de reserva ha contribuido de gran manera en el tratamiento de muchas enfermedades infecciosas. En la actualidad son considerados como una herramienta indispensable en el tratamiento de numerosas patologías a nivel intrahospitalario principalmente. No obstante, según datos de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y del Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades de Europa (ECDC) a nivel mundial sigue aumentando la resistencia a éstos constituyendo una amenaza para la salud; mismas amenazas que se manifiestan en las infecciones nosocomiales, respiratorias, gastrointestinales y neurológicas. Este cambio de perfil de resistencia ha hecho que la selección de los antimicrobianos sea cada vez más difícil. Asimismo, son uno de los grupos farmacológicos de mayor indicación y prescripción, ocupando el primer lugar en los gastos de farmacia de un hospital. Por ello las consecuencias generadas por el uso masivo e injustificado de los antimicrobianos de reserva representan en la actualidad serios problemas en el contexto de la salud pública.

Esta situación puede desencadenar inestabilidad en el ámbito social y económico a nivel regional, nacional e internacional; puesto que a medida que esta problemática avanza; cada vez hay menos alternativas para el tratamiento eficaz de enfermedades asociadas a este tipo de microorganismos, lo cual involucra directamente a los pacientes, pues se prolonga el tiempo de agonía y obliga a buscar varias alternativas de tratamientos, lo cual alarga el tiempo de hospitalización y aumenta el riesgo de mortalidad. Es por eso que la Asamblea de las Naciones Unidas (ONU) en 2016, frente a la escasez de alternativas farmacológicas manifestó que se requiere una mayor atención y coherencia a nivel mundial con respecto al tratamiento y al creciente aumento de la resistencia antimicrobiana (Ponce, 2018; OMS, 2020; Quispe, 2019; García, 2017).

De acuerdo a esto, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) planteó la formalización de un Centro Nacional de Coordinación de Vigilancia Integral, a fin de fortalecer la articulación de componentes como: establecer procedimientos operativos estándares para la prescripción correcta de antimicrobianos; así como la capacitación del personal en resistencia antimicrobiana (OMS, 2020; Ponce, 2018).



1.2 Objetivos Generales y específicos

1.2.1 Objetivo general

Determinar los antimicrobianos de reserva utilizados con mayor frecuencia a nivel de Latinoamérica; mediante una revisión bibliográfica de diversos artículos científicos y bases de datos disponibles, cuya información corresponda al periodo entre 2017 hasta 2019.

1.2.2 Objetivos específicos

- Obtener información actualizada a través de una revisión bibliográfica sobre el empleo de antimicrobianos de reserva empleados en la práctica clínica.
- Determinar cuáles son las patologías y los antimicrobianos de reserva usados con mayor frecuencia.
- Comparar el empleo de los antimicrobianos de reserva en los diferentes países de Latinoamérica.



CAPÍTULO 2

Contenido teórico

2.1 Generalidades de los antimicrobianos

Los antimicrobianos son aquellas moléculas obtenidas de manera natural, a partir de un organismo vivo, ya sean bacterias u hongos, o incluso de manera sintética o semisintética, las cuales actúan contra los microorganismos (bacterias, hongos, virus, parásitos), los destruyen o tienden a suprimir su crecimiento y por ende su multiplicación. Los antimicrobianos difieren en cuanto a sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, su espectro antimicrobiano y su mecanismo de acción, pero constituyen un grupo heterogéneo de fármacos con diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, los cuales ejercen una acción específica sobre alguna estructura o función del microorganismo. (Girón, 2008; Quispe, 2017; Vivanco, 2016; Camacho, 2018).

2.2 Historia

El desarrollo de los antimicrobianos marcó un hito para el área médica, debido a que permitió controlar las infecciones que hasta ese momento se consideraban como las causas principales de muerte de la población (Padilla, 2019).

La lucha contra las infecciones viene dándose desde tiempos muy remotos, China, Grecia, Roma, y demás pueblos ya aplicaban sustancias activas contra este tipo de procesos. Lo que demuestra que las infecciones y su tratamiento son fenómenos inseparables de la humanidad. El hombre poco a poco fue encontrando plantas y sustancias minerales eficaces contra las enfermedades infecciosas (Barberán, 2013).

En el año 1865, Joseph Lister demostraba que el fenol líquido utilizado para desinfectar material quirúrgico, heridas e incisiones permitía disminuir la mortalidad entre un 15 y 45% en un hospital. Posteriormente en 1876, Robert Koch aisló el *Bacillus anthracis* (*B. anthracis*) lo cultivó e inoculó en animales y reprodujo la enfermedad. En 1887, Louis Pasteur descubrió que algunas bacterias ambientales podían destruir el *B. anthracis* y que animales infectados con otros microorganismos son resistentes al ántrax. En 1898, Rudolph Emmerech aisló la piodianasa bacteriana de *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), probaron en algunos pacientes con un éxito un tanto relativo, pero con mucha toxicidad, continuando su uso hasta 1913. Paul Erlich en 1910, fue el primero en aplicar colorantes con fines terapéuticos en las infecciones. Inició una búsqueda sistemática a partir de compuestos arsenicales obteniendo el "atoxil" y de estos varios derivados siendo uno de ellos; el compuesto arsenical 606, al cual denominaron "salvarsan" convirtiéndose en el primer quimioterápico efectivo contra el *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) agente causal de la Sífilis. Más adelante su efectividad se vio oscurecida por la toxicidad (Acuña, 2004; Barberán, 2013).

Según Barberán, los quimioterápicos o sustancias de origen químico fueron los primeros fármacos empleados en el tratamiento específico de las enfermedades infecciosas.

Luego del surgimiento de los quimioterápicos, se inicia la era de los antibióticos, es así que, en 1928, Alexander Fleming descubrió la penicilina luego de observar que las colonias de *Staphylococcus aureus*; eran inhibidas por el hongo *Penicillium notatum* que habían contaminado la placa. Pero Alexander Fleming no fue capaz de

aislar esta sustancia, fueron Howard Walter Florey y Ernst Boris Chain, quienes lograron aislar por primera vez la sustancia en 1940 (Acuña, 2004; Barberán, 2013).

El progreso de la era antimicrobiana avanzó a pasos agigantados; en 1940 Ron Waksman aisló actinomicina, en 1942 la estreptotricina y en 1944 la estreptomycinina. Él bautizó estos compuestos como **antibióticos**. La estreptomycinina demostró alta potencia sobre microorganismos gramnegativos y actividad anti *Mycobacterium*. De ahí en adelante se desarrolló un numeroso grupo de compuestos antimicrobianos. Y a partir de los años 80s las industrias farmacéuticas se dedicaron a modificar moléculas ya conocidas, para de esa manera cambiar el potencial de acción, las cualidades farmacológicas (absorción oral, vida media más prolongada, mejor distribución, etc.) (Acuña, 2004).

Posteriormente se procedió a clasificar a los antimicrobianos de acuerdo a 2 características principalmente; su acción y su mecanismo de acción (Tabla 1 y 2). En los últimos años se ha incrementado la resistencia de los microorganismos hacia estos medicamentos y uno de los factores es la falta de conocimiento de su empleo sobre ellos. En primer lugar, se debe conocer cómo actúan estos medicamentos, principalmente los antibacterianos ya que son los más utilizados en la práctica médica, y saber en qué situaciones se debe aplicar cada uno. Antes de centrarnos de lleno en la resistencia antimicrobiana y el empleo de los antimicrobianos de reserva, denotaremos la clasificación de los antimicrobianos (Girón, 2008; Padilla, 2019).

Tabla 1. Tabla de clasificación de los antimicrobianos, según su acción Por: (Vivanco, 2016; Camacho, 2018)

CLASIFICACIÓN DE ANTIMICROBIANOS SEGÚN SU ACCIÓN

Bacteriostáticos	Bactericidas
<ul style="list-style-type: none">● Sulfamidas● Lincosamidas● Macrólidos● Tetraciclinas● Amfenicoles	<ul style="list-style-type: none">● β-Lactámicos<ul style="list-style-type: none">○ Penicilinas○ Cefalosporinas○ Carbapenémicos● Monobactámicos● Aminoglucósidos● Glicopéptidos● Quinolonas● Fosfocina



Tabla 2. Clasificación de los antimicrobianos según el mecanismo de acción. Por: (Vivanco, 2016; Camacho, 2018)

CLASIFICACIÓN DE ANTIMICROBIANOS SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN	
Inhibidores de la síntesis de la pared celular bacteriana	β -lactámicos: penicilinas, monobactámicos, carbapenémicos, cefalosporinas Vancomicina Bacitracina Cicloserina Antimicóticos imidazólicos: miconazol, ketoconazol y clotrimazol
Agentes antimetabolitos que antagonizan los pasos metabólicos en la síntesis de ácido fólico	Sulfonamidas Trimetoprim
Agentes que afectan la función de las subunidades ribosomales 30S o 50S e inhiben reversiblemente la síntesis de proteínas	Aminoglucósidos Tetraciclinas Macrólidos Lincosamidas Amfenicoles
Agentes que afectan la síntesis de ácidos nucleicos	Quinolonas Rifamicinas Antivirales
Agentes que actúan en forma directa sobre la membrana celular del microorganismo	Polimixina B

2.3 Antimicrobianos de Reserva

Se consideran antimicrobianos de reserva a aquellos fármacos que demandan un manejo especializado para su uso. Con frecuencia cada vez mayor, se presentan en un país o localidad importantes agentes patógenos que en las pruebas de susceptibilidad muestran resistencia a todos los medicamentos esenciales normalmente adecuados para combatirlos. En estas circunstancias se necesita un antimicrobiano de reserva, es decir, un agente que sirva para una amplia gama de infecciones, pero que, para reducir el peligro de que aparezca resistencia y debido también a su costo relativamente alto, no convenga utilizar sin restricciones (Herrera, 2019; Molina, 2019).

2.3.1 Antimicrobianos de reserva más empleados

- **Cefalosporinas de cuarta generación: Cefepime**

Su espectro de acción es amplio; abarca tanto bacterias gramnegativas como grampositivas, con una mayor actividad frente a enterobacterias, incluyendo muchas de las cepas productoras de β -lactamasas de espectro ampliado como: *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). Es menos sensible a la inactivación de β -lactamasas cromosómicas inducibles producidas por algunas enterobacterias del género *Enterobacter spp.* y *Citrobacter spp.*, y muy activa frente a *Pseudomona aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Su mecanismo de acción se basa en la unión de cefepime a las Proteínas de Unión a las Penicilinas (PBPs), bloqueando la actividad enzimática, lo que produce la inhibición de la síntesis del peptidoglucano; el principal componente de la pared bacteriana, produciendo la muerte de la bacteria por el efecto osmótico o digerida por la activación de enzimas autolíticas (E. García Vázquez, 2001)

- **Carbapenémicos: Imipenem - meropenem**

Son antimicrobianos cuya estructura básica se caracteriza por presentar un grupo metileno, el cual reemplaza el azufre endocíclico del anillo β -lactámico, esto tiende a aumentar su espectro de acción. Es necesario destacar su alta estabilidad frente a la mayoría de las β -lactamasas, además de ser bactericidas de acción rápida. Su mecanismo de acción se basa en su facilidad para penetrar las paredes bacterianas de los microorganismos, para inhibir la acción de las PBPs, esto gracias a sus características estructurales y moleculares. (Herrera 2019; Molina, 2019).

- ❖ Imipenem + cilastatina: El imipenem cumple la función de impedir la síntesis de la pared celular bacteriana uniéndose a las PBPs. Por otra parte, la cilastatina impide el metabolismo renal de imipenem. Se distribuye rápida y ampliamente en la mayoría de los tejidos y fluidos, se debe mencionar que atraviesa la placenta y se presenta en la leche materna. Entre sus indicaciones se usa en la neumonía, las infecciones de estómago, piel, articulaciones, sangre, infecciones de las vías urinarias, entre otras.
- ❖ Meropenem: Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de la pared celular mediante la unión a las PBPs. Es resistente a la mayoría de las β -lactamasas e ingresa bien en la mayoría de los tejidos del cuerpo. Este fármaco está indicado para neumonía e infecciones de las vías urinarias, piel, huesos y del estómago.

- **Gluco péptidos: Vancomicina**

La vancomicina es un antimicrobiano que inhibe la síntesis de la pared celular en bacterias sensibles mediante una unión de gran afinidad con el extremo D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras de la pared celular. Es activa frente a bacterias grampositivas, tales como estafilococos, estreptococos, enterococos, neumococos, y clostridios. No posee actividad contra bacterias gramnegativas. Además, afecta la permeabilidad de la membrana celular bacteriana y la síntesis de ARN. Está indicada en todos los grupos de edad para el tratamiento de: Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos, infecciones en los huesos y las articulaciones, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía intrahospitalaria, incluyendo la neumonía asociada a la ventilación mecánica y endocarditis infecciosa (CIMA, 2019).

- **Fluoroquinolonas: Ciprofloxacino**

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición tanto de la topoisomerasa de tipo II (ADN-girasa) como de la topoisomerasa de tipo IV, necesarias para la replicación, la transcripción, la reparación y la recombinación del ADN bacteriano. Su espectro de acción incluye bacilos gramnegativos, *P. aeruginosa* y tiene escasa actividad contra grampositivos y anaerobios. En los adultos se utiliza generalmente como tratamiento para infecciones complicadas de las vías urinarias como: uretritis y cervicitis gonocócicas causadas por *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*), orquiepididimitis e infección de vías respiratorias bajas por gramnegativos como: exacerbación de infección broncopulmonar en fibrosis quística o en bronquiectasia y neumonía. También se emplea en la otitis media supurativa crónica, y maligna externa. En niños y adolescentes se emplea para: infecciones broncopulmonares en fibrosis quística por *P. aeruginosa*, infecciones complicadas de vías urinarias, pielonefritis e infecciones graves (AEP, 2016).

2.3.2 Uso inadecuado de antimicrobianos

El correcto empleo de antimicrobianos, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se refiere a: “el uso (indicación) costo-efectivo de los antimicrobianos, maximizando su uso terapéutico, minimizando sus efectos tóxicos o adversos y el desarrollo de resistencia”. Por otro lado, el uso inadecuado es la utilización de estos medicamentos, de un modo no acorde con lo antes mencionado, lo cual se ha convertido en un motivo de preocupación mundial, debido a que existe una relación muy estrecha entre el uso inapropiado de antimicrobianos y la aparición de la resistencia antimicrobiana (Chavez,2019; OMS,2017)

Este problema de índole mundial ha adquirido una gran importancia, principalmente en estos últimos años, pues la resistencia tiene un impacto negativo en varios aspectos: generan una mayor morbilidad, mortalidad, demanda y gasto sanitario, además de deterioro de la eficacia del tratamiento de futuros pacientes. El empleo inadecuado de los antimicrobianos puede promover la aparición de resistencia favoreciendo la aparición de mutaciones y/o seleccionando cepas resistentes preexistentes. Pero cabe recalcar que, no depende únicamente de este proceso inadecuado, ya que la colonización e infección por microorganismos resistentes puede ocurrir independientemente de la exposición inadecuada de antimicrobianos, tanto por adquisición desde otros colonizados-infectados, como por diseminación y transferencia de material genético entre estos agentes patógenos. La diseminación entre individuos está demostrada en el ámbito hospitalario. También se ha demostrado la adquisición de cepas resistentes en la comunidad, en el hogar y en viajeros a sitios con elevada prevalencia de resistencia (Rojas & Ulate, 2016; Andrade, 2018; OMS, 2017).

2.3.3 Sobre uso de antimicrobianos

Como ha sido señalado anteriormente, los microorganismos tienden a generar mecanismos destinados a evitar su deterioro ante el empleo de fármacos, pues estos se adaptan a un nuevo cambio ambiental. Una de las terribles consecuencias de esta evolución es la emergente diseminación de la resistencia a los antimicrobianos. Este acontecimiento se podría considerar como un fenómeno natural, sin embargo, la exposición a los antimicrobianos en diferentes ámbitos de la salud, como la agricultura, la ganadería y el medio ambiente la están impulsando. Por eso es necesario recalcar que la exposición a los antimicrobianos sigue siendo el factor más importante que determina la diseminación de la resistencia (García, 2017).

Se ha mencionado que hace pocos años atrás, se estimaba que la resistencia antimicrobiana, tenía origen a nivel intrahospitalario, pero cada vez se está demostrando que esta problemática, puede ser mayoritariamente una amenaza generada en la comunidad, donde se consume cerca del 93% del total de antimicrobianos, si bien es en los hospitales donde las resistencias suelen detectarse y diseminarse con mayor facilidad. Por ello, el uso responsable de antimicrobianos en la comunidad tiene una importancia vital para contribuir a evitar la diseminación de patógenos resistentes (Chavez,2019).

Actualmente tras numerosos estudios se considera que, en gran parte el sobreuso de estos fármacos puede deberse a una prescripción inapropiada e indiscriminada de este tipo de medicamentos. Se considera una prescripción inapropiada cuando el beneficio, si es que existe, es marginal y es inferior al riesgo. En la comunidad se dan algunas circunstancias que favorecen esta inadecuación, como es la alta prevalencia de consultas por infección y ausencia de pruebas fiables que determinen la etiología de la infección. Se estima que alrededor del 50% de los tratamientos antimicrobianos son inadecuados, tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario (Rojas & Ulate, 2016; Andrade, 2018; OMS, 2017).

2.4 Resistencia antimicrobiana

La resistencia antimicrobiana hace referencia al mecanismo y/o capacidad que tienen los microorganismos tales como bacterias, virus, parásitos; para sobrevivir o dejar de ser afectados por los antimicrobianos al que anteriormente eran sensibles. La resistencia surge por la mutación del microorganismo por un aumento a la exposición de estos a los fármacos, que les permite a los primeros desarrollar mecanismos para sobrevivir en presencia de los últimos por la adquisición de un gen de resistencia (Rojas & Ulate, 2016; Andrade, 2018; OMS, 2017).

La OMS, en su primer informe de vigilancia mundial de la resistencia a los antimicrobianos durante el año 2014 reportó el incremento de cinco bacterias Multi-Drogo-Resistentes (MDR) a nivel global, siendo estas: *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación y quinolonas, *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos además de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) resistente a meticilina en ambientes hospitalarios así como también *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) y *P. aeruginosa*. Posteriormente en el 2017, se estableció una lista de patógenos prioritarios para la I+D (Investigación de nuevos antibióticos). La cual se dividió en tres categorías con arreglo a la urgencia en que se necesitan los nuevos antimicrobianos: prioridad crítica, alta y media (OMS, 2017; Hernández, y otros, 2019).

Así se tiene:

- **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, siendo éstas: *A. baumannii* resistente a carbapenémicos, *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, enterobacterias: *K. pneumoniae*, *E.coli*, *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) y *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) resistentes a los carbapenémicos, productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (OMS, 2017).

- **Prioridad alta y media:** Contienen otras bacterias que exhiben una farmacorresistencia creciente y provocan enfermedades comunes, teniendo: 1) Prioridad alta: *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) resistente a la vancomicina, *S. aureus* resistente a la meticilina con sensibilidad intermedia y a la vancomicina, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) resistente a la claritromicina, *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) y *Salmonella typhi* (*S. typhi*) resistentes a las fluoroquinolonas, *N. gonorrhoeae* resistente a la cefalosporina y a las fluoroquinolonas. 2) Prioridad media: *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) sin sensibilidad a la penicilina y *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) resistente a la ampicilina (OMS, 2017).

En la Tabla 3, se establece la lista de prioridades según la OMS para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. Se han establecido prioridades en cuanto a los microorganismos sobre los que se realiza seguimiento, dentro de los cuales se nombra a *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) multirresistente a antibióticos, según la OMS. Se estima que entre 2005 y 2012 los casos de tuberculosis multirresistente en África aumentaron en un 65%. Esta lista de patógenos resistentes a antimicrobianos se establece de acuerdo a las prioridades mencionadas anteriormente.

Tabla 3. Lista de prioridades de la OMS para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. Por: INFAC, 2019

<i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistente a múltiples fármacos y de resistencia ampliada	
Prioridad 1: Crítica	
<i>P. aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i>	Resistentes a los carbapenemes, (los β -lactámicos de más amplio espectro)
<i>Enterobacterias</i> (<i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i>)	Resistentes a carbapenemes y a las cefalosporinas de tercera generación.
Prioridad 2: Alta	
<i>E. faecium</i>	Naturalmente multirresistente a: cefalosporinas, aminoglucósidos y ha desarrollado resistencia también a vancomicina.
<i>S. aureus</i>	Actualmente las cepas resistentes a meticilina y vancomicina son un verdadero problema.
<i>N. gonorrhoeae</i>	La actual resistencia a: ceftriaxona, cefixima y a las fluoroquinolonas complica mucho el tratamiento de la gonorrea.
Otras	<i>H. pylori</i> resistente a claritromicina. <i>C. jejuni</i> y <i>S. typhi</i> resistentes a fluoroquinolonas.
Prioridad 3: Media	
<i>S. pneumoniae</i>	Frecuentemente resistente a penicilina y macrólidos.
Otras	<i>H. influenzae</i> , resistente a ampicilina

En la actualidad se ha observado el desarrollo de la resistencia antimicrobiana (RAM) con la aparición y la fácil y rápida diseminación de bacterias multirresistentes, y como consecuencia reduce las posibilidades de un tratamiento eficaz, prolonga el tiempo de agonía de los enfermos y aumenta el riesgo de mortalidad, así como



su repercusión en la medicina veterinaria, seguridad alimentaria y el medio ambiente se requieren esfuerzos y acciones locales, nacionales e internacionales para su contención (Quiñonez, 2017; Serra, 2017; MSP, 2019).

Además, se debe tener en cuenta que la resistencia antimicrobiana y multirresistencia antimicrobiana son dos conceptos totalmente diferentes; mientras la primera habla sobre la capacidad que tiene una bacteria de sobrevivir ante la exposición de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cualquier tipo de antimicrobiano, que inhibe/mata a otras de la misma especie; el segundo término se refiere a la resistencia que presenta un microorganismo ante la exposición de dosis terapéuticas adecuadas de tres o más antimicrobianos (Rojas & Ulate, 2016).

2.5 Uso de antimicrobianos de reserva

Si bien la gran mayoría del uso de antimicrobianos ocurre en la comunidad, el uso al interior de las instituciones de salud es el principal motor de propagación de bacterias resistentes responsables de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS). Conocer el uso de antimicrobianos y sobre todo de los antimicrobianos de reserva es de gran importancia para los profesionales de la salud y aquellas organizaciones encargadas de las políticas para el monitoreo de los avances en lo referente al uso correcto de los antimicrobianos. La evaluación de la prescripción-indicación constituye la mejor forma de medir el empleo de los antimicrobianos y es la más aceptada por los facultativos y por los grupos de consensos internacionales. La calidad de la prescripción se vuelve crucial y sería lo más importante en estos momentos para preservar la efectividad de los fármacos antimicrobianos disponibles (Barrero, & otros, 2017; Serra, 2017).

En Latinoamérica, en el año 2007 se observó que uno de los países con mayor uso de antimicrobianos fue Argentina, seguida de Venezuela, Perú, México y Chile. Los consumos más bajos estuvieron en Brasil, Colombia y Uruguay. Con el paso de tiempo, el incremento en el consumo de antimicrobianos durante estos últimos años ha sido alarmante; la razón de crecimiento entre los años 2000 y 2015 fue de 65% pasando de 21,1 a 34,8 millones de Dosis Diaria Definida (DDD) consumidas (Rocha, Reynolds, & Simons, 2015; Quiñonez, 2017; Hernández, y otros, 2019; Barrero, y otros, 2017).

Este incremento ha sido esencialmente en función de los niveles de uso de los países de ingresos bajos y medios, superando las tasas de consumo de países de altos ingresos. Actualmente es común encontrar aislamientos bacterianos con diferentes niveles de resistencia; tanto en el área hospitalaria, así como en la comunidad. Estos microorganismos son literalmente intratables con los regímenes farmacológicos actuales, incluyendo terapias combinadas. Lo que ha hecho que se opte por otra vía como es la búsqueda de nuevos antimicrobianos naturales o modificaciones de antimicrobianos ya existentes. En la actualidad se comercializan β -lactámicos con inhibidores de carbapenemasas como ceftazidima-avibactam y ceftolozan-tazobactam, pero su utilidad está limitada en los países de bajos y medianos ingresos por su elevado costo (Rocha, Reynolds, & Simons, 2015; Quiñonez, 2017; Hernández, y otros, 2019).

Además, el número de nuevos antimicrobianos aprobados en las últimas décadas ha disminuido; y algunos de los nuevos agentes que parecían ser promisorios en cuanto a su actividad antibacteriana han tenido que ser retirados del mercado por su marcada toxicidad (González, Magüiña, & González, 2019).



Estudios realizados demuestran que más de 50% de los ingresos a hospitales reciben antimicrobianos de reserva; ya que los medicamentos de primera línea no son una buena opción; por tanto: fluoroquinolonas, cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos terminan siendo las alternativas más razonables y efectivas. Mientras que en aquellas personas en el área de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) las opciones terapéuticas se han visto generalmente encabezadas por fluoroquinolonas, β -lactámicos y vancomicina (UCRA, 2018; Melgarejo, y otros, 2019)

La OMS, como medida para evitar el riesgo de mayor propagación de bacterias multirresistentes, así como hacer más lento el incremento de resistencia antimicrobiana y por ende modificar el uso de antimicrobianos, ha ido implementando a lo largo de estos años varias estrategias en diferentes países y se les ha solicitado a los mismos la adopción de políticas encaminadas a la generación de compromisos en los tomadores de decisiones, fortalecimiento de la vigilancia, calidad de los medicamentos, uso racional de los antimicrobianos de reserva, mejorar los resultados clínicos y económicos de la atención en salud de los pacientes, control de infecciones y apoyo a la investigación de resistencia y al desarrollo de nuevas moléculas dado que en los últimos años el desarrollo de nuevas moléculas de antibióticos ha disminuido en un 56% lo cual es preocupante si se tiene en cuenta el aumento de resistencia bacteriana. Estos son los llamados Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA) (Serra, 2017; Hernández, y otros, 2019; Barrero, y otros, 2017).

El elevado uso de antimicrobianos de amplio espectro ha llevado a que, durante la fase de fundamentación e implementación temprana los Programas de Optimización del uso de Antimicrobianos prioricen estrategias de control del uso de cefalosporinas de tercera generación y quinolonas, la regulación de carbapenémicos del grupo dos y la pre autorización para el uso de piperacilina/tazobactam, ertapenem o fosfomicina trometamol (Hernández, y otros, 2019)

2.6 Patologías más frecuentes

Otro escenario en el cual se debe poner mucho énfasis en referencia al empleo de los antimicrobianos es en cuanto a las infecciones más frecuentes, entre ellas destacan las infecciones del tracto respiratorio referentes a consulta externa y de la comunidad; mientras que, en el área intrahospitalaria; las neumonías nosocomiales han destacado enormemente como patologías halladas con mayor frecuencia tanto en pediatría como en medicina de adultos. Las infecciones de las vías urinarias también se encuentran dentro de las infecciones más frecuentes y se ha observado que afectan en mayor cantidad a mujeres, así también están las infecciones gastrointestinales y de la piel, entre otras condiciones adicionales (González, Magüña, & González, 2019).

Todas estas patologías mencionadas anteriormente que se detectan con mayor frecuencia; son causadas por bacterias, entre ellos figuran: *E. coli* y *S. typhi*; resistentes a fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera y cuarta generación, *C. jejuni*; resistente a macrólidos y fluoroquinolonas y *S. aureus*; resistente a meticilina (SARM), más recientemente, la detección de un mecanismo de resistencia a la colistina mediada por plásmidos, relacionado con el gen *mcr1* (Mobile Colistin Resistance), aislado a partir de animales y humanos, ha impactado al mundo dado que la colistina es un antibiótico de reserva para tratar infecciones resistentes a los carbapenemes; sin embargo, se usa en medicina veterinaria para prevenir infecciones y promover el crecimiento en animales de granja y sigue siendo el humano el consumidor final de estas bacterias resistentes en dichos alimentos (Lezada, y otros, 2018).



En la actualidad se ha determinado que las infecciones más graves son causadas por seis especies de bacterias a las cuales la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas las ha denominado en conjunto como “ESKAPE”. ESKAPE hace referencia a la letra inicial del nombre de estas seis especies de bacterias que ocasionan enfermedades infecciosas graves y cuyos mecanismos de patogenicidad y resistencia antimicrobiana son evolutivamente muy desarrollados dentro de este grupo están: *E. faecium* resistente a vancomicina, *S. aureus* meticilino resistente, *K. pneumoniae* con cepas productoras de β -lactamasas de espectro extendido, *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos, *P. aeruginosa* multidrogoresistente y *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) resistente a penicilina, oxazoil penicilina, clindamicina, lincomicinas, glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) (Giono, Santos, Morfín, Torres, & Alcántar, 2020).



CAPÍTULO 3

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño y tipo de estudio

Estudio de tipo descriptivo, no experimental, usando metodología cualitativa, con carácter exploratorio en el área de Farmacología clínica, acerca del uso de antimicrobianos en diferentes países de Latinoamérica.

3.2 Localización Geográfica

Toda la bibliografía que se contempló para este estudio, son pertenecientes a la región de Latinoamérica. Se realizó mediante una observación documental, la cual hace referencia a la recopilación de información de estudios presentes en línea, de prescripción-indicación en pacientes con antimicrobianos de reserva en diferentes países de Latinoamérica.

3.3 Universo y muestra

Se incluyeron un total de 18 estudios, publicaciones y artículos; cuya fecha de publicación corresponde al periodo entre 2017 y 2019, que además están relacionados al empleo, manejo y dispensación de antimicrobianos en Latinoamérica.

3.4 Criterios de inclusión

- Se revisaron aquellos artículos científicos cuya información esté relacionada con el empleo antimicrobianos de reserva.
- Se incluyeron estudios relacionados al tema de interés, cuya fecha de publicación corresponde al periodo constituido entre el año 2017 hasta el 2019.
- En esta revisión bibliográfica se incluyó únicamente estudios científicos originales asociados al empleo antimicrobianos.
- Se tomaron en cuenta todos aquellos estudios que hayan sido realizados dentro de la zona geográfica escogida para el estudio.
- Se tomaron en cuenta artículos y publicaciones que presenten información científica completa referente al tema de estudio.

3.5 Criterios de exclusión

- Se excluyó a aquellos que sólo se presenten como resumen o que presenten información incompleta acerca del tema de interés.
- No se tomó en cuenta estudios que daten de años anteriores al 2017



- No se consideró aquellos estudios que posean metodología experimental o se basen en hipótesis o suposiciones.
- Se excluyeron también, toda información recopilada u obtenida de tesis asociadas el tema de interés.
- No se tomaron en cuenta estudios o artículos científicos cuya información sea obtenida de fuentes dudosas.

3.6 Recolección de datos

Se realizó una observación documental, la cual hace referencia a la recopilación de información de estudios presentes en línea, de prescripción-indicación en pacientes con antimicrobianos de reserva en diferentes países de Latinoamérica. Se determinó las palabras clave para la búsqueda de la información y recolección de datos; éstas fueron: “resistencia antimicrobiana”, “Latinoamérica”, “antimicrobianos de reserva”, “vigilancia farmacológica”, “prescripción”, “patologías”, “países latinoamericanos”, “antimicrobianos”. La revisión bibliográfica se basó en la búsqueda de artículos científicos con información que data entre el período 2017-2019, en base de datos como ELSEVIER, PubMed, Scielo y mediante el buscador Google Scholar.

Se revisó todos los artículos que cumplían con los criterios de inclusión, se seleccionó los artículos que reunían mayor nivel de evidencia científica, se subrayó los datos más relevantes para el estudio como bacterias más frecuentes implicadas en la resistencia hacia los antimicrobianos; patologías más frecuentes en las que se prescriben los antimicrobianos de reserva, país latinoamericano en el cual la resistencia antimicrobiana es más grave o ha avanzado con mayor rapidez dentro del periodo propuesto. Luego los datos obtenidos se fueron registrando en tablas para su análisis posterior.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS

En Latinoamérica durante el período 2017-2019; los principales antimicrobianos de reserva empleados con mayor frecuencia fueron meropenem e imipenem, seguido de ampicilina/sulbactam y cefepime (Tabla 4)

Tabla 4. Antimicrobianos más empleados en Latinoamérica, durante el periodo comprendido entre los años 2017 y 2019

	Año 2017	Año 2018	Año 2019
Antimicrobiano o antimicrobianos más empleados	Clindamicina Ampicilina/sulbactam Cefepime Meropenem Imipenem	Meropenem Imipenem Ampicilina/sulbactam Cefepime Clindamicina	Meropenem Imipenem Ampicilina/sulbactam Cefepime Clindamicina Vancomicina

- Los antimicrobianos de reserva, que han sido predominantes en el tratamiento farmacoterapéutico a nivel de Latinoamérica siguen siendo aquellos que pertenecen al grupo de los β -lactámicos como se aprecia en la (Tabla 4).
- La vancomicina, a pesar de ser empleada de manera continua pero limitada en varios países durante los años 2017 y 2018, adquiere una importante relevancia en cuanto a su uso en el 2019.

En el periodo comprendido entre los años 2017 - 2019, se aprecia que los países que poseen el mayor uso de antimicrobianos de reserva son Argentina y México; que usan hasta 6 grupos, les sigue Perú (Tabla 5)

Tabla 5. Países con mayor empleo de grupos de antimicrobianos de reserva en el período 2017-2019

Año	País	Cantidad de grupos terapéuticos de antimicrobianos de reserva usados	Grupos terapéuticos de antimicrobianos de reserva
2017	México	5	- Cefalosporinas de cuarta generación - Fluoroquinolonas - Carbapenemes - Lincosamidas - Penicilinas + inhibidores de β -lactamasas
	Argentina	4	- Penicilinas + inhibidores de β -lactamasas - Carbapenemes - Polimixina E - Glucopéptidos
	Perú	4	- Cefalosporinas de cuarta generación - Fluoroquinolonas - Carbapenemes - Glucopéptidos
2018	Argentina	6	- Cefalosporinas de cuarta generación - Fluoroquinolonas - Carbapenemes - Lincosamidas - Penicilinas + inhibidores de β -lactamasas - Polimixina E
	México	6	
	Perú	4	- Cefalosporinas de cuarta generación - Fluoroquinolonas - Carbapenemes - Glucopéptidos
2019	Argentina	6	- Cefalosporinas de cuarta generación - Fluoroquinolonas - Carbapenemes - Lincosamidas - Penicilinas + inhibidores de β -lactamasas. - Polimixina E
	México	6	
	Perú	4	- Cefalosporinas de cuarta generación - Fluoroquinolonas - Carbapenemes - Glucopéptidos
	Ecuador	4	- Cefalosporinas de cuarta generación - Fluoroquinolonas - Carbapenemes - Penicilinas + inhibidores de β -lactamasas

- Para el año 2019 se sumó Ecuador a la lista de los países con mayor uso de antimicrobianos de reserva (Tabla 4)
- Argentina es el único país en el cual se usa la colistina como parte de sus opciones terapéuticas.

Las patologías más frecuentes en la cual se han empleado los antimicrobianos de reserva son las infecciones de vías respiratorias, seguida de infecciones de las vías urinarias y las infecciones de piel y tejidos blandos (Tabla 6).

Tabla 6. Patologías usualmente observadas a nivel de Latinoamérica, en las cuales se emplearon antimicrobianos de reserva, entre los años 2017 y 2019

Periodo	Patologías más frecuentes
2017-2019	<ul style="list-style-type: none">- Infecciones de las vías respiratorias y Neumonías nosocomiales- Infecciones de las vías urinarias- Infecciones de la piel y tejidos blandos- Septicemias- Colecistitis

- Meropenem e imipenem figuran como los antimicrobianos de reserva más empleados en Latinoamérica, los cuales son usados para tratar infecciones de las vías respiratorias; específicamente las neumonías nosocomiales intrahospitalarias y adquiridas en la comunidad, generadas en su mayoría por *P. aeruginosa*.
- Dentro de los agentes causales las patologías mencionadas; se puede citar a *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *E. coli*, agentes causales de alteraciones del tracto respiratorio y *K. pneumoniae* y *E. coli*, como agentes causales de alteraciones del tracto urinario.

DISCUSIÓN

Se ha observado una gran variación en cuanto a la selección de fármacos empleados en el tratamiento de varias patologías infecciosas, lo cual llama la atención; pues los agentes etiológicos son constantes en varios países de Latinoamérica. Esto indica que existe una enorme problemática en cuanto al empleo de dichos medicamentos, pues se ha ido implementando con mayor frecuencia el uso de antimicrobianos de reserva; los cuales como se sabe son fármacos más potentes o tienen una acción terapéutica más agresiva, se observa que este hecho en varios países se ha suscitado, debido a que las cepas infecciosas, las cuales solían ser tratadas con antimicrobianos de uso común o de menor potencia antimicrobiana, han ido desarrollando una creciente tendencia a la resistencia antimicrobiana y más grave aún; una multidrogoresistencia antimicrobiana (Jiménez, y otros, 2019; Herrera, 2019)

Se trata de una grave problemática para Latinoamérica e inclusive el mundo entero, es así que en el caso de Europa; el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades informó que se estima que cada año mueren 33000 personas debido a infecciones originadas por bacterias resistentes; lo que ha llevado a un mayor empleo de antimicrobianos de reserva generando costes anuales de hasta 1500 millones de euros debido a que se debe optar por tratamientos más largos y costosos y muchas veces con graves efectos secundarios. Es por esa razón que existe una gran preocupación con respecto a la resistencia antimicrobiana ya que esta avanza de manera constante y acelerada, e incluso pudiendo llegar al punto de quedarse sin una opción terapéutica adecuada para la misma. Y tal como mencionan Jiménez, y otros, esto hace que nos dirijamos hacia una era similar a la pre antibiótica, en la que existen infecciones bacterianas para las cuales no hay tratamiento disponible o bien las alternativas no sean ideales tal es el caso de antimicrobianos antiguos en desuso por su elevada toxicidad, como las polimixinas (Jiménez, y otros, 2019; Herrera, 2019; ECA Europa, 2019).

Se ha podido apreciar que dentro de las patologías infecciosas más frecuentes, en la mayoría de los países analizados, se destacan principalmente aquellas que afectan a dos sistemas en concreto; siendo el sistema más afectado el respiratorio, seguido de patologías que afectan al sistema urinario y con menor frecuencia se ha podido notar que se reportan infecciones de tejidos blandos, infecciones dérmicas, infecciones que se han desencadenado tras intervenciones quirúrgicas, septicemias e infecciones dentales.

Es necesario mencionar que en gran parte de esta revisión bibliográfica; los microorganismos que desencadenan estas anomalías o son citados como agentes causales de las patologías más frecuentes antes mencionadas, corresponden a grupos de bacterias que son bastante comunes en el ámbito de la salud. Entre estos agentes patológicos se encuentra *K. pneumoniae* y *E. coli*, como agentes causales de alteraciones del tracto urinario; *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *E. coli*, agentes causales de alteraciones del tracto respiratorio; y como se ha mencionado antes, su tratamiento farmacológico es muy variable de país a país, e incluso en un mismo país se modifica al transcurrir los años, apoyando la conclusión, de que existe un constante y acelerado aumento de la resistencia al tratamiento con antimicrobianos de uso común y por ende se está optando por el uso de antimicrobianos de reserva, por lo cual se aprecia su uso de cada vez más predominante en Latinoamérica, (Molina,2019).

Haciendo alusión al párrafo anterior; en cuanto a los tratamientos variables en los países de la revisión bibliográfica, se tiene que; al hacer una comparación entre Ecuador y Cuba, se observa que en Cuba se usó clindamicina solo durante el 2017 los años posteriores a este; la clindamicina sale de la lista de los antimicrobianos de reserva más empleados y a su vez ingresan a la lista cefepime, ampicilina/sulbactam y

meropenem; además, de que la patología más frecuente en este país fue la infección de las vías urinarias, mientras que en Ecuador la clindamicina se mantiene durante los tres años; pero no se incluye a la lista de antimicrobianos de reserva más frecuentes cefepime, y respecto a la patología más frecuente en Ecuador fue la infección de las vías respiratorias. También se compara a Colombia y Perú, puesto que en Colombia durante los tres años se usó ampicilina/sulbactam, pero no la vancomicina, a diferencia de Perú en donde ampicilina/sulbactam no se integró a la lista, pero sí se incluyó a la vancomicina. Esto demuestra que efectivamente, de país a país los tratamientos farmacológicos varían ya que depende en gran parte de las enfermedades infecciosas más frecuentes en cada uno de ellos (Ross, y otros, 2020; Altamirano & Guarderas, 2018; Martínez, 2019; Hernández, Camacho, & González, 2018; Soler, y otros, 2020).

Se debe indicar que en la mayoría de países que han formado parte de esta revisión el grupo de antimicrobianos de reserva que se han empleado para el tratamiento de varias de las patologías infecciones más comunes señaladas anteriormente; es el grupo de los β -lactámicos, donde se pueden destacar principalmente el uso de carbapenemes, cefalosporinas de cuarta generación y en ciertos países penicilinas asociados a inhibidores de β -lactamasas.

Los carbapenemes, han adquirido una importante relevancia en cuanto a su uso en varios países de Latinoamérica. Pues tanto el meropenem como imipenem han sido los antimicrobianos de reserva que más se han empleado en Latinoamérica durante los años 2017 a 2019; si bien son varios países los que utilizan estos antimicrobianos se observó una diferencia muy notable en cuanto a su empleo entre Ecuador y Paraguay, por ejemplo. En Ecuador los carbapenemes fueron los de mayor uso durante 2019, pero en Paraguay no se agregó a la lista esta familia de antimicrobianos de reserva en ninguno de los tres años, esta diferencia se debe a que en Paraguay la diseminación de bacterias productoras de β -lactamasa de espectro extendido es menor a la que existe en Ecuador. Estas bacterias productoras de β -lactamasa de espectro extendido degradan penicilinas, cefalosporinas como cefoxitina o cefotetan y monobactámicos como aztreonam; pero no hidrolizan los carbapenémicos. Además, otro dato que respalda el mayor uso de Carbapenémicos en Ecuador es que durante el 2019 las infecciones de las vías respiratorias y neumonías nosocomiales causadas por *P. aeruginosa* fueron muy frecuentes y tanto meropenem como imipenem se usan en estas patologías (Martínez-Martínez, 2016; Vallés & Mariscal, 2005; Ross, y otros, 2020; Altamirano & Guarderas, 2018; Martínez, 2019; Fariña, 2017; Melgarejo, y otros, 2019; Herrera, 2019, Molina, 2019).

Otro de los de los antimicrobianos de reserva que han sido seleccionados con mayor frecuencia para el tratamiento farmacoterapéutico de las patologías que ya se mencionaron, es el cefepime, el cual es una cefalosporina cuarta generación. En base a esto se debe mencionar que en Paraguay en el año 2019 se detectó una mayor frecuencia en su utilización a diferencia de los demás países, esto es a causa de que a más de las infecciones de las vías respiratorias como las neumonías que venían siendo la enfermedad más frecuente durante el 2017 y 2018; en el 2019 se observó que las infecciones graves del tracto urinario empezaron a ser frecuentes y por ende la utilización de cefepime se hizo más marcada, ya que este antimicrobiano generalmente se usa en estos tipos de infecciones (E. García Vázquez, 2001; Fariña, 2017; Melgarejo, y otros, 2019).

En Argentina a diferencia de los demás países que forman parte de la revisión; llama la atención el uso de la Polimixina E o Colistina. Las Polimixinas se consideran fármacos de último recurso para el tratamiento de pacientes con infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes. La reutilización de estos



antimicrobianos que ya se encontraban en desuso debido a la neurotoxicidad y nefrotoxicidad que provocan; es debido a que en los últimos años la emergencia de resistencia a carbapenemes en patógenos como *K. pneumoniae*, *A. baumannii* o *P. aeruginosa* ha tenido un incremento bastante grande. Y con el fin de sobrellevar el problema referente a la escasez de alternativas antimicrobianas eficaces, lleva a la construcción de planes alternativos. De los fármacos que integran el *backbone* (columna) de estas estrategias, se destacan la polimixina B y E o colistina (Medina, Paciel, Noceti, & Rieppi, 2017; VIHDA, 2019; CoNaCRA, 2018).

Cabe mencionar que dentro de los países que presentan un mayor uso de antimicrobianos de reserva según la información obtenida y revisada; se encuentran Argentina y México con 6 grupos y Perú con 4 grupos de antimicrobianos de reserva, y al comparar a estos tres países que sobresalen en el uso de los antimicrobianos de reserva; con países como Panamá que emplea sólo 2 grupos de antimicrobianos de reserva; se nota una diferencia muy marcada en lo que a empleo de antimicrobianos se refiere, siendo una relación de 6/2, 6/2, 4/2 respectivamente, es decir; para entender de una mejor manera se tiene que, mientras en Argentina se usan: carbapenemes, fluoroquinolonas, cefalosporinas de cuarta generación, penicilinas + inhibidores de β -lactamasas, lincosamidas y polimixinas; en Panamá se usan cefalosporinas de cuarta generación y lincosamidas. Esto genera cierta preocupación, debido a que nos demuestra que son los países más afectados en cuanto a la resistencia a los antimicrobianos, ya que la mala utilización durante años ha originado una fuerte presión selectiva en el mundo microbiano, lo que ha favorecido el incremento de las poblaciones resistentes, si bien la resistencia a antimicrobianos se desarrolla en forma natural o a lo largo del tiempo generalmente; a partir de modificaciones genéticas, el uso incorrecto y excesivo de los antimicrobianos de reserva acelera esta resistencia, es por ello que el aumento del uso de antimicrobianos está relacionado de manera directa a la resistencia antimicrobiana (Quizhpe, Encalada, Sacoto, Andrade, & Muñoz, 2014)

Se aprecia que en los últimos años se observa un incremento en los grupos de antimicrobianos de reserva que se incorporan o se reportan al tratamiento farmacoterapéutico de las patologías infecciosas antes citadas, ya que va en ascenso en la gran mayoría de países. El problema principal que deriva este mayor uso; es a causa de la mayor diseminación de bacterias multirresistentes en los 3 países mencionados y que además, no se está dando un uso correcto a los antimicrobianos de reserva (Ross, y otros, 2020; Altamirano & Guarderas, 2018; Martínez, 2019; UCRA, 2018; Giono, Santos, Morfín, Torres, & Alcántar, 2020; Garza, y otros, 2019; PUCRA, 2019; VIHDA, 2019; CoNaCRA, 2018; Molina 2019, Herrera, 2019; Chávez 2019; Quizhpe, Encalada, Sacoto, Andrade, & Muñoz, 2014).

En Perú, se ha observado que la cantidad de grupos de antimicrobianos de reserva empleado se ha mantenido constante durante estos 3 años, lo que demuestra que la resistencia a los antimicrobianos se mantiene constante y por ende la diseminación de bacterias resistentes y multidrogaresistentes está siendo controlada, un dato que comprueba lo mencionado anteriormente es que durante la revisión de artículos se vio la existencia de un gran número de estudios en este país (Chavez, 2019; Herrera, 2019; Molina, 2019).

En cuanto a los países de Panamá y República Dominicana; los reportes de uso de antimicrobianos de reserva son pocos, logrando obtener información del año 2017, para este año se observa que al igual que los demás países los antimicrobianos de reserva más empleados fueron cefepime y Ampicilina/sulbactam. Hasta el año 2017 el consumo de antimicrobianos de reserva se encuentra al mismo nivel que Cuba o Paraguay lo que representa un consumo más o menos reducido de antimicrobianos, a diferencia de países como México o



Argentina. Las enfermedades más frecuentes son similares a las de todos los países parte de la revisión (Bautista,2018; Cernuda & Otros, 2017).

Según autores como Hernández, Camacho, & González, 2018; Giono, Santos, Morfín, Torres, & Alcántar, 2020; Quiñonez, 2017; Ortega, Burneo, Burneo, & Pacheco, 2019; Chavez,2019; Molina,2019; afirman que en la actualidad, la resistencia a antimicrobianos ya debe ser considerada como una amenaza en el ámbito de la salud y a la sostenibilidad de la salud pública en cuanto a las enfermedades infecciosas se refiere, con lo que mencionan también que si no se interviene; se estima que las muertes humanas anuales serán aproximadamente de 10 millones para el 2050 y la necesidad de más 40,000 millones de dólares por décadas para financiar diferentes acciones para su contención. Tanto en Ecuador como en el resto de países de Latinoamérica, la estimación del impacto económico relacionado con la RAM es muy limitado, ya que no se dispone de registros exactos de los costos sanitarios debidos al tratamiento de infecciones por bacterias resistentes. Estos son factores predisponentes que conducen a la inexactitud en la estimación de la carga económica real frente a este problema. Actualmente se estima que mueren en el mundo alrededor de 700.000 personas a causa de la resistencia antimicrobiana.

Garza, y otros, en el 2019; mencionan que un factor importante en cuanto al incremento del uso de antimicrobianos de reserva es debido al empleo inapropiado de los mismos; este empleo inadecuado hace referencia al abuso del empleo de antimicrobianos de reserva, la automedicación por parte de la población, la venta libre de medicamentos que deberían ser de uso restringido, la utilización de antibióticos en patologías víricas, por ejemplo. Además, destacan el uso extensivo de antimicrobianos en agricultura y veterinaria, la contaminación medioambiental, la escasa inversión de la industria farmacéutica en el desarrollo de nuevos antibióticos, así como la falta de concienciación de los profesionales al momento de prescribir un medicamento para una determinada enfermedad infecciosa sin antes haber realizado la identificación correcta del microorganismo patógeno causante de la enfermedad infecciosa, así como también la concientización de la población acerca de que los antimicrobianos son un recurso social y finito que se debe preservar (Quizhpe, Encalada, Sacoto, Andrade, & Muñoz, 2014).

Demostrar cuáles son los antimicrobianos de reserva que se han empleado con frecuencia en los últimos tres años; es de gran importancia debido a que nos dan un indicio del estado actual de la resistencia bacteriana o bien si se está dando un uso adecuado a los mismos. La información recopilada y analizada ha demostrado que se puede poner de manifiesto si en un país el empleo va en ascenso o se mantiene, un ejemplo claro es en Ecuador que durante los años 2017 y 2018 la lista de antimicrobianos de reserva no incluía Carbapenemes, pero para el siguiente año este tipo de antimicrobianos se sumó a la lista con lo que demuestra que el empleo aumentó. Otro ejemplo es en México y Argentina que del 2017 al 2019 aumentaron su lista yendo de usar 5 antimicrobianos en México a usar 6 y en Argentina de 4 antimicrobianos pasaron a 6 (Ross, y otros, 2020; Altamirano & Guarderas, 2018; Martínez, 2019; UCRA, 2018; Giono, Santos, Morfín, Torres, & Alcántar, 2020; Garza, y otros, 2019; PUCRA, 2019; VIHDA, 2019; CoNaCRA, 2018).

El incremento en cuanto al uso de antimicrobianos de reserva es un punto muy importante a tomar en cuenta en los siguientes planes de salud de los gobiernos futuros, ya que Ecuador nuestro país; al igual que otros países incluidos en la revisión; se encuentra en la cuerda floja de quedarse sin un plan terapéutico más adelante.

CONCLUSIONES

- La resistencia antimicrobiana es una problemática constante, pues al transcurrir varios años tras la implementación de antimicrobianos dentro de la terapéutica; la selección de antimicrobianos para el tratamiento farmacológico destinados a tratar infecciones comunes en la población ha llegado a variar de tal manera que, incluso se ha llegado a aumentar en gran medida el uso de antimicrobianos de reserva; llegando a convertirse en la primera opción para tratar dichas patologías, en varios países de Latinoamérica.
- Los antimicrobianos de uso frecuente en Latinoamérica durante el período 2017-2019 fueron: Meropenem e Imipenem, Ampicilina/sulbactam y Cefepime.
- Las patologías que se han reportado con mayor frecuencia en la población, fueron Infecciones de las vías respiratorias, vías urinarias y dérmicas principalmente.
- Los agentes patógenos que son mencionados con mayor frecuencia dentro de los artículos revisados generalmente mencionan a *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli*, como agentes causales de alteraciones del tracto urinario; *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*,
- Los países en donde se vio el mayor empleo de antimicrobianos de reserva fueron: México, Argentina y Perú.
- Los países en donde se dio un menor empleo de antimicrobianos de reserva fueron: Paraguay, República Dominicana y Panamá con tan solo dos grupos de antimicrobianos de reserva.



RECOMENDACIONES

- Realizar estudios continuos sobre la prevalencia de la prescripción y dispensación de antimicrobianos de reserva, los cuales permitan tener una visión de cómo se está llevando los programas de optimización de antimicrobianos de reserva.
- Implementar programas cuya finalidad sea el establecimiento de medidas adecuadas para el control de la dispensación de antimicrobianos de manera extrahospitalaria principalmente, con la finalidad de disminuir de manera continua el empleo erróneo de este tipo de medicamentos y por ende contribuir a la disminución de la aparición de resistencia antimicrobiana.
- El área de salud en general debe tratar de educar a los pacientes proporcionándoles información adecuada sobre cuándo y cómo se debe administrar este tipo de medicación.
- Los países, ciudades y personas deben tratar de poner de su parte para cambiar sus hábitos y prácticas con respecto al uso de los antimicrobianos de reserva, estos cambios deben empezar por: evitar la autoadministración de antimicrobianos en situaciones en las que no se necesite; como el uso de antibióticos para una gripe de origen viral, por ejemplo.



BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS

- Argüez, A., Rodríguez, A., & Rojas, N. (2015). Klebsiella pneumoniae y Escherichia coli productoras de betalactamasas en pacientes con infección del tracto urinario. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencia*, 14(4). Recuperado el 12 de 11 de 2020, de http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/114/html_30
- Acuña, G. (2004). Evolución de la terapia antimicrobiana: lo que era, lo que es y lo que será. *Revista Chilena de Infectología*, 20(1). Recuperado el 30 de 07 de 2020
- AEP. (2016). *PEDIAMÉCUM ADP*. Recuperado el 07 de 11 de 2020, de PEDIAMÉCUM ADP: <https://www.aeped.es/pediamecum/generatepdf/api?n=83643>
- Alkorta, I. (2014). *SEBBM DIVULGACIÓN*. Recuperado el 03 de 08 de 2020, de SEBBM DIVULGACIÓN: https://www.sebbm.es/archivos_tinymce/noviembre2014_itziaralkorta.pdf
- Altamirano, F. G., Guarderas, F. B. (2018). Perfil de resistencia de uropatógenos en pacientes con diabetes en Quito, Ecuador, inquietante panorama. *Salud pública México*, 60(1). Recuperado el 01 de 05 de 2020, de <https://www.scielosp.org/pdf/spm/2018.v60n1/97-98/es>
- Andrade, A. (2018). Resistencia a los Antimicrobianos. Recuperado 09 de 08 de 2020. de https://medicinainterna.net.pe/sites/default/files/revista_vol_23_2/SPMI%202018-2%20%20Resistencia%20a%20los%20antimicrobianos.pdf.
- Bautista, R. (2018). USO Y ABUSO DE ANTIBIOTICOS EN PACIENTES QUE ASISTEN A CONSULTA DE MEDICINA GENERAL, CENTRO DOCTOR INOCENCIO DIAZ PIÑEYRO, ABRIL -JULIO 2018. Recuperado 04 de 08 de 2020, de <https://repositorio.unphu.edu.do/handle/123456789/1288>
- Barberán, J. (2013). *CEU Universidad de São Paulo*. Recuperado el 30 de 07 de 2020, de CEU Universidad de Sao Paulo : https://repositorioinstitucional.ceu.es/bitstream/10637/5511/1/LeccionMedicina_2013.pdf
- Bisso, A. (2011). Antibioticoterapia en las infecciones graves. *Acta Médica Peruana*, 28(1). Recuperado el 05 de 10 de 2020, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172011000100006
- Camacho, V. (2018). *Antimicrobianos en la práctica médica*. Recuperado el 30 de 07 de 2020, de <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/antibioticos.pdf>
- Cernuda, R; Bernardino, D & Luciani, K. (2017). Características de la prescripción de antibióticos en salas de hospitalización del Hospital de Especialidades Pediátricas Omar Torrijos Herrera. Recuperado el 05 de 09 de 2020, de <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/02/877517/2017-46-3-12-20.pdf>.



- Chávez, A. (2019). *Consumo y costo de antimicrobianos con consideraciones especiales de uso en pacientes hospitalizados, Hospital Vitarte, 2017-2018*. Recuperado el 30 de 07 de 2020, de https://scielo.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/11246/Chavez_an.pdf?sequence=3&isAllowed=y.
- CIMA. (2019). *Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios*. Recuperado el 07 de 11 de 2020, de Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios: <http://www.aemps.gob.es>.
- CoNaCRA. (2018). Resistencia Antimicrobiana Estado Actual República Argentina. *Comisión Nacional para el Control de la Resistencia Antimicrobiana*. Recuperado el 17 de 08 de 2020
- Durich, J. O. (2000). Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Elsevier Revista de Medicina Integral*, 36(10). Recuperado el 04 de 08 de 2020, de <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-resistencia-bacteriana-los-antibioticos-10022180>.
- E. García Vázquez, J. M. (2001). Espectro antibacteriano de cefepima. *Instituto Clínico de Infecciones e Inmunología*, 13. Recuperado el 12 de 11 de 2020
- Fariña, N. (2017). Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, 6(1). doi:[http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(01\)04-005](http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)04-005)
- Fuente, N. M., Villarreal, J. M., Díaz, M. Á., & García, A. P. (2015). Evaluación de la actividad de los agentes antimicrobianos ante el desafío de la resistencia bacteriana. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 46(2). Recuperado el 05 de 08 de 2020
- García, L. (2017). Impacto de un Programa de Validación de Antimicrobianos de Uso Restringido en la Resistencia Microbiana: estudio de intervención antes-después. Recuperado 03 de 08 del 2020, de <https://core.ac.uk/download/pdf/132384163.pdf>.
- Giono, S., Santos, J. I., Morfín, M. d., Torres, F. J., & Alcántar, M. D. (2020). Estrategia nacional de acción contra la resistencia antimicrobiana, las redes de laboratorios, el grupo ESKAPE en México y el manejo de la resistencia antimicrobiana en el tratamiento en infecciones causadas por *Helicobacter pylori*. *Gaceta Médica de México*, 1(9). DOI: 10.24875/GMM.M20000358
- Girón, W. I. (2008). Antimicrobianos. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 5(2). Recuperado el 30 de 07 de 2020, de <http://cidbimena.desastres.hn/RFCM/pdf/2008/pdf/RFCMVol5-2-2008-11.pdf>
- Hernández, A; Yagüe, G; García, E; Simón, M; Moreno, L; Canteras, M; Gómez, J. (2018). Infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos. Estudio prospectivo 2016-2017. Recuperado 11 de 08 de 2020.de <https://seq.es/wp-content/uploads/2018/04/hernandez21mar2018.pdf>.

- Hernández, C., Hercilla, L., Mendo, F., Pérez, G., Contreras, E., Ramírez, E., . . . Illescas, L. (2019). Programas de optimización del uso de antimicrobianos en Perú: Un acuerdo sobre lo Fundamental. Recuperado el 01 de 08 de 2020, de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0716-10182019000500565&script=sci_arttext
- Herrera. (2019). *Consumo y gasto de antibióticos de reserva en pacientes hospitalizados de Medicina Interna Hospital Vitarte enero junio 2019*. Recuperado 01 de 08 de 2020, de https://scielo.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/11451/Herrera_lm.pdf?sequence=5&isAllowed=y.
- Latorre, M., Zurita, A., & Gudiño, M. (2019). Resistencia de los antibióticos β -lactámicos en países latinoamericanos. *Revista Biomédica Revisada Por Pares*. Recuperado el 01 de 08 de 2020, de https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Practica/7729.act?fbclid=IwAR3fCuQW1PgsurG0WbJJ9B43CLGiZwoB905qtU05Ew-uAp_aE-4VN4zCB1w.
- Martínez, C. L. (2019). Valoración del antibiograma de cepas productoras de Carbapenemasas en pacientes hospitalizados del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1. durante el período 2015-2018. *Valoración del antibiograma de cepas productoras de Carbapenemasas en pacientes hospitalizados del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1. Durante el período 2015-2018*. Ecuador. Recuperado el 07 de 08 de 2020.
- Medina, J., Paciel, D., Noceti, O., & Rieppi, G. (2017). Actualización acerca de colistina (polimixina E): aspectos clínicos, PK/PD y equivalencias. *Revista Médica Uruguaya*, 33(3). Recuperado el 06 de 10 de 2020, de <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v33n3/1688-0390-rmu-33-03-00079.pdf>
- Melgarejo, L. E., Avalos, H. F., Walder, A. L., Ovando, F. S., Lird, M. G., Sequera, V. G., & Cruz, F. V. (2019). El Impacto de las infecciones de las vías urinarias en la Salud Pública de Paraguay. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas*, 52(3). Doi: <http://dx.doi.org/10.18004/anales/2019.052.03.77-090>.
- Molina, R. (2019). *Prescripción de antimicrobianos de reserva en pacientes hospitalizados del servicio de medicina del Hospital II Ramón Castilla EsSALUD. Periodo 2017*. Recuperado 01, de 08 de 2020, de https://scielo.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/11319/Molina_rs.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Moreno, C., González, R., & Beltrán, C. (2009). Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. *REVISTA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO*, 69(2). doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162009000200014>



- Moreno, J., Castillo, Y., Delgado, A., Ayala, F., Pinto, A., Lima, M., . . . Castillo, Z. (2015). β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas en gérmenes gramnegativos aislados de muestras clínicas en los servicios de hospitalización. Unidad de Infectología. Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Estado Carabobo, enero – septiembre 2013. *Revista Venezolana Infectología*. Recuperado el 05 de 08 de 2020.
- MSP. (2019). *Plan Nacional para la prevención y control de la Resistencia Antimicrobiana*. Recuperado el 01 de 08 de 2020, del Plan Nacional para la prevención y control de la Resistencia Antimicrobiana.
- OMS. (2017). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el 01 de 08 de 2020, de Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/features/qa/75/es/>.
- OMS. (2018). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el 10 de 08 de 2020 de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/e-coli>.
- OMS. (2020). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el 06 de 08 de 2020 de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>.
- OMS. (2020). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el 06 de 08 de 2020 de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antimicrobianos>.
- Ortega, A. J., Burneo, C. A., Burneo, G. V., & Pacheco, D. A. (2019). Resistencia Bacteriana: El Apocalipsis de los Antibióticos. (1°). Babahoyo, Los Ríos, Ecuador: CIDEPRO. Recuperado el 20 de 08 de 2020.
- Padilla, J. I. (2019). Historia de los Antimicrobianos. *Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad de Iberoamérica*, 2(2). Recuperado el 30 de 07 de 2020, de <https://www.unibe.ac.cr/download/revista-medicina-2019/articulos/volumen-II-numII-2019/historia-de-los-antimicrobianos/historia-de-los-antimicrobianos.pdf>.
- Ponce, S. (2018), *Programa Universitario de Investigación en Salud*. Estado Actual de la Resistencia Antimicrobiana en México Reporte de los Hospitales de la Red del PUCRA: Resistencia antimicrobiana y Consumo de antibióticos. Recuperado 28 de 08 de 2020 de http://www.puis.unam.mx/slider_docs/reporte-ucradigital.pdf.
- PROA. (2017). *MANUAL DEL COMITÉ PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN EN EL USO DE ANTIBIÓTICOS (PROA)*. Recuperado de 27 de 07 de 2020 de <https://hn.sld.pa/wp-content/uploads/2018/08/programa-de-PROA-manual2.pdf>.
- Quiñonez, D. (2017). Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 69(3). Recuperado el 01 de 08 de 2020.



- Quishpe, D. (2019). "PRESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS RESTRINGIDOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOMÉ, EN EL AÑO 2019". Recuperado 26 de 07 de 2020, de http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/3451/T061_42094648_S.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Quizhpe Peralta, A., Encalada, L., & Andrade, D. (2014). *USO APROPIADO DE ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA*. Cuenca, Ecuador: ReAct Latinoamérica. Recuperado el 25 de diciembre de 2020, de <https://www.reactgroup.org/wp-content/uploads/2016/10/Uso-Apropiado-de-Antibioticos-y-Resistencia-Bacteriana.pdf>
- Rojas, G. C., & Ulate, L. A. (2016). RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: MICROORGANISMOS MÁS RESISTENTES Y ANTIBIÓTICOS CON MENOR ACTIVIDAD. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. Recuperado el 04 de 08 de 2020, de <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/621/art03.pdf>.
- Ross, J., Larco, D., Colon, O., Coalson, J., Gaus, D., Taylor, K., & Lee, S. (2020). Evolución de la Resistencia a los antibióticos en una zona rural de Ecuador. *Práctica Familiar Rural*, 5(1). Doi: <https://doi.org/10.23936/pfr.v5i1.144>.
- Serra, M. Á. (2017). La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. Recuperado el 01 de 08 de 2020, de <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2013>.
- Silva, D & Mendoza, J (2016). Utilización de Antimicrobianos de Reserva en pacientes Hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo Agosto 2011- Agosto 2012. Recuperado 13 de 10 de 2020 de <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/1499/Silva%20Rojas%20David%20%28T%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- UCRA. (2018). *UCRA PLAN UNIVERSITARIO DE CONTROL DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA*. Recuperado el 07 de 08 de 2020, de UCRA PLAN UNIVERSITARIO DE CONTROL DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.
- Vallés, J., & Mariscal, D. (2005). Neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 23(3). doi:10.1157/13091218
- VIHDA. (2019). Estudio de Uso Hospitalario de Antimicrobianos para la República de Argentina-Edición 2018 (UHAM-ARG 2018). La Plata, Argentina. Recuperado el 30 de 09 de 2020, de <http://www.vihda.gov.ar/Sitio%20VIHDA/vihda/archivos/Informe%20UHAM-ARG%202018.pdf>
- Vivanco, M. (2016). *Incidencia del uso de antimicrobianos en la producción de alimentos para el consumo humano*. Recuperado el 30 de 07 de 2020, de



<http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/11469/MONOGRAF%C3%8DA%20MONICA%20VIVANCO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

Yagui, M. (2018). RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: NUEVO ENFOQUE Y OPORTUNIDAD. *Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública*, 35(1). doi:10.17843/rpmesp.2018.351.3594.



ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES										
Meses 2020-2021	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO
Actividades										
Acercamiento con la Dra. Maritza Ochoa para el planteamiento de un posible tema	X									
Asignación del tema para el trabajo de Titulación: "Empleo de Antimicrobianos de Reserva en el Ecuador"	X									
Presentación de Información recopilada sobre el tema en cuestión; para la posterior aceptación del tema		X								
Aceptación del tema		X								
Inicio de la elaboración del anteproyecto		X								
Primera revisión y corrección del anteproyecto por parte de la tutora Dra. Maritza Ochoa Castro		X								
Segunda revisión y corrección del anteproyecto por parte de la tutora Dra. Maritza Ochoa Castro			X							
Envío de los documentos necesarios a la UNIDAD DE TITULACIÓN; para la revisión del Anteproyecto			X							
Primera revisión del Anteproyecto por parte de la UNIDAD DE TITULACIÓN				X						
Segunda revisión del Anteproyecto por parte de la UNIDAD DE TITULACIÓN y posterior aceptación					X					
Inicio de la elaboración del trabajo de titulación						X				
Revisiones y correcciones							X			
Revisiones y correcciones								X		
Revisión final del trabajo de titulación por parte de la tutora								X		
Solicitud de tribunal para la revisión y posterior sustentación del trabajo de titulación									X	
Revisión del tribunal del trabajo de titulación									X	
Sustentación del trabajo de titulación										X

