



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO

“RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y LA RESISTENCIA
ANTIMICROBIANA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE
MÉXICO”

Proyecto de titulación para obtener el grado de
Maestro en Salud Pública con área de concentración
en Enfermedades Infecciosas

LUIS HUMBERTO GONZÁLEZ RAMÍREZ
Generación 2018-2020

Director: Dr. Jesús Silva Sánchez
Asesora: Dra. Anahí Cristina Dreser Mansilla
Asesor: Dr. Paulo Francisco Castañeda Méndez

Cuernavaca, Morelos, México
a 15 de agosto del 2020.



Índice de contenido

Glosario de acrónimos	2
Introducción	4
Antecedentes	6
Marco conceptual	8
Planteamiento del problema	14
Justificación	16
Objetivos	17
Material y métodos	17
Consideraciones éticas	23
Resultados	23
Discusión	33
Conclusiones	37
Recomendaciones	38
Bibliografía	39
Anexos	44
Agradecimientos	45



Glosario de acrónimos

Acrónimo	Significado
ATC	Clasificación anatómica, terapéutica y química
BLEE	Beta-lactamasa de espectro extendido
CCDEM	Centro Colaborador de la OMS para la Metodología Estadística de Medicamentos
CLSI	Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio
DDD	Dosis diaria definida
DDP	Dosis diaria prescrita
DOF	Diario Oficial de la Federación
DOT	Días de tratamiento
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
GPC	Guías de práctica clínica
IAAS	Infecciones asociadas a la atención sanitaria
INVIFAR	Red Temática de Investigación y Vigilancia de la Farmacorresistencia
MDR	Multidrogorresistente
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PDR	Pandrogorresistente
PROA	Programa de optimización de uso de antimicrobianos
PUCRA	Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana
RAM	Resistencia antimicrobiana
RHOVE	Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UVEH	Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria
XDR	Extremadamente resistente



Resumen

Objetivo: Analizar la relación entre el nivel de consumo de antibióticos y la tasa de resistencia antimicrobiana (RAM) durante el período 2014-2019 en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

Método: Se realizó un estudio ecológico de series de tiempo en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México durante un período de 5 años (2014-2019). Se recopiló la información sobre el consumo de antibióticos en dosis diaria definida (DDD); y se recabaron los antibiogramas provenientes de aislamientos de las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS) registradas en el hospital en el mismo marco temporal, para determinar la tasa de bacterias del grupo E-ESKAPE resistentes a los antibióticos del grupo A del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) [amoxicilina/clavulanato, ampicilina, ampicilina/sulbactam, clindamicina, eritromicina, bencilpenicilina, piperacilina/tazobactam y trimetoprim/sulfametoxazol] y a otros antibióticos relacionados con el aumento de la RAM intrahospitalaria (No grupo A) [amikacina, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, gentamicina y meropenem]. La relación se obtuvo mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados: Se identificó por DDD 100 camas-día a ceftriaxona (11.03), meropenem (9.73) y piperacilina-tazobactam (2.49) como los antibióticos que más se consumieron en promedio durante los 6 años del estudio.

El grupo bacteriano aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli*, con más de la mitad de todos los aislamientos registrados en antibiogramas durante el período de estudio; seguido por *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*.

En relación a *Escherichia coli*, se obtuvo una correlación negativa con amikacina ($p=0.804$), amoxicilina-clavulanato ($p=0.617$) y gentamicina ($p=0.913$). En el caso de *Enterococcus faecium* con bencilpenicilina ($p=0.460$); de *Staphylococcus aureus* en trimetoprim-sulfametoxazol ($p=0.441$); y de *Klebsiella pneumoniae* en amikacina ($p=0.804$), amoxicilina-Clavulanato ($p=0.036$), ceftriaxona ($p=0.774$), ciprofloxacino ($p=0.612$) y meropenem ($p=0.637$).



Conclusiones: Se obtuvieron resultados si bien no estadísticamente significativos, con correlaciones negativas en un 33% de las veces, las cuales deberán ser valoradas por el personal de salud que encabeza el PROA para dirigir las acciones que considere pertinente; sin embargo, al ser este un estudio ecológico se debe tener en cuenta el poder realizar estudios centrados en la exposición individual.

Palabras clave: Resistencia antimicrobiana, consumo de antibióticos, programa de optimización de uso de antimicrobianos, relación.

1. Introducción

La resistencia antimicrobiana (RAM) es un fenómeno natural, pero impulsado por el uso desmedido de los medicamentos antimicrobianos. Dado su creciente impacto en la mortalidad y costos de atención por enfermedades infecciosas, la RAM se ha convertido en un grave problema de salud pública, el cual para su atención requiere de acción multidisciplinaria a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS), con base en el estudio realizado por el economista O'Neill, prevé que el consumo de antibióticos aumente en un 67% en los próximos 10 años y que para 2050 la RAM ocupe el primer lugar como causa de muerte a nivel mundial. (1)(2)

Como respuesta a esta problemática, la OMS emitió en el 2015 *el Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos*, donde, entre sus objetivos se encuentra el reforzar la vigilancia e investigación de la RAM y utilizar de forma óptima los medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal. Finalmente, invita a los países miembros a formar un plan de acción a nivel nacional. (1)

México, a mediados del 2018 emite la obligatoriedad de su *Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos*, basada en el plan de acción de la OMS; entre sus objetivos está: reforzar los conocimientos y la evidencia de la RAM a través de la vigilancia y monitoreo por medio de laboratorios, y optimizar el uso de los antibióticos promoviendo programas de gestión de antibióticos (también llamados programas para la optimización del uso de antimicrobianos o PROA) “en todos los hospitales públicos, privados y sociales de segundo y tercer nivel”. (3)



Asimismo, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) está impulsando el diseño, aplicación y monitoreo de PROAs, con el fin de facilitar el uso racional de los antibióticos en las instituciones de atención de la salud. Para lograrlo, resulta necesario contar, en primer lugar, con el apoyo del laboratorio del hospital, el cual, deberá tener la capacidad para el aislamiento, identificación y realización de pruebas de sensibilidad a los microorganismos que allí se encuentren, así como para la vigilancia permanente de la RAM. En segundo lugar, se deberá contar con la información sobre las características del uso de los antibióticos en el hospital. Esta información es necesaria para diseñar intervenciones dentro de los PROAs, dirigidos a que los antibióticos sean prescritos conforme a las normas de profilaxis y tratamiento de las infecciones más frecuentes, (4) para así “recetar antibióticos empírica e inteligentemente, con conocimiento de la sensibilidad local y los datos de la vigilancia de la resistencia”. (5)

En México, hay esfuerzos para vigilar la RAM en el ámbito hospitalario, ejemplo de ello son las recientemente creadas redes como la Red Temática de Investigación y Vigilancia de la Farmacorresistencia (InViFaR) la cual publicó recientemente un estudio sobre 10 años de la RAM en México; (6) y, la Red del Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA), la cual coordinó un estudio reciente sobre la vigilancia de la RAM e incluyó información sobre el consumo de antibióticos en los hospitales participantes. (7) Dichos estudios son un parte aguas en cuanto a vigilancia RAM y consumo de antibióticos en México. Sin embargo, las publicaciones que conjuntan ambos aspectos en el contexto de los PROAs hospitalarios son todavía escasos.

El objetivo de este estudio consistió en conocer la relación que existe entre el consumo de ciertos antibióticos con la tasa de bacterias resistentes aisladas, y determinar con cuales antibióticos se asocian mayormente el aumento de estas, en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México, el cual ha implementado un PROA desde el 2013. (8) El propósito del estudio es dar a conocer esta información para que con base en ellas se establezcan nuevas directrices o ajustes que se consideren en las recomendaciones de tratamiento que establece el PROA actual.



2. Antecedentes

Desde su desarrollo antes de la mitad del siglo pasado, los antibióticos dieron respuesta a los problemas relacionados con las enfermedades infecciosas, e incluso, existió la esperanza de que este tipo de enfermedades estarían por desaparecer. Sin embargo, en esta época también existían científicos que advertían que el uso incorrecto de ellos conduciría a la resistencia bacteriana, ya que estos organismos se adaptan fácilmente a su entorno. (9)

Hoy en día, la RAM es un fenómeno que afecta tanto a comunidades humanas como animales, esto implica un grave problema de salud pública, el cual para su atención requiere de acción multidisciplinaria a nivel mundial. El uso de antimicrobianos, independientemente de que este sea apropiado, contribuye al desarrollo de la resistencia, sin embargo, el uso innecesario, extendido o excesivo lo empeora; por lo tanto, los problemas de RAM y uso inadecuado de antimicrobianos deben abordarse de forma conjunta.

Un estudio realizado en 2014 por el economista Jim O'Neill llamado *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations* en Reino Unido, resaltó las dimensiones del problema, al afirmar que, en caso de que no se tomen acciones en contra de la RAM, para el año 2050, la RAM se convertirá en la primera causa de muerte en el mundo, con un número de 10 millones de muertes al año. Además estimó, que para ese entonces habrán muerto prematuramente alrededor de 300 millones de personas, ya que según sus datos en 2014 murieron alrededor de 700,000 personas por RAM en el mundo. Finalmente, menciona que el consumo global de antibióticos en humanos ha incrementado en un 40% entre el año 2000 al 2010 y que se estima que este consumo aumente en un 67% en los próximos 10 años. (2)

La evidencia acumulada sobre el creciente problema de RAM y sus consecuencias ha generado preocupación alrededor del mundo tanto por parte de los países a los que más afectaba este problema como para organizaciones internacionales. Tal es el caso de la OMS, la cual, en el año 2001, publica la Estrategia mundial para la



contención de la resistencia a los antimicrobianos, la cual aborda la RAM como un problema que requiere acciones urgentes por parte de todos los países, y, principalmente se centra en la educación, seguimiento de directrices de tratamiento y la gestión de programas de control de infecciones nosocomiales (actualmente denominadas infecciones asociadas a la atención sanitaria o IAAS), así como la creación de comités terapéuticos en los hospitales que puedan supervisar el uso de antimicrobianos en esas instituciones. (10)

En el marco de la 68va Asamblea Mundial de la Salud celebrada en mayo de 2015, la OMS adoptó el Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos. (11) En este Plan se establecen cinco objetivos; el primero pretende el aumento de la concientización y comprensión de la RAM a través de una comunicación, educación y formación efectivas; el segundo, reforzar los conocimientos de la RAM a través de la vigilancia y la investigación; el tercero, reducir la incidencia de las infecciones con medidas eficaces de higiene y saneamiento; el cuarto, utilizar de manera óptima los antimicrobianos en la salud humana y animal; y el quinto, preparar argumentos económicos a favor la sostenibilidad según las necesidades de los países, aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones. (11)

En México a mediados del 2018 en el Diario Oficial de la Federación se publica la obligatoriedad para llevar a cabo la *Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos* (3) donde se establecen 5 objetivos en torno a los objetivos *Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos* entre los que se encuentran la vigilancia de la RAM por laboratorio y la optimización del uso de los antibióticos.

En noviembre del 2019 la OPS en su publicación *Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas 2020-2022*, hace hincapié en el uso racional de antibióticos en instituciones de atención de la salud mediante la implementación de PROAs, los cuales van ligados a la información de microbiología y farmacología intrahospitalaria. (4)



En México se han documentado problemas con el elevado consumo de antibióticos, (12) la frecuencia elevada y subestimada por el sistema rutinario de las IAAS, (13) aunado a la identificación de bacterias del grupo ESKAPE en hospitales de tercer nivel (14). Si bien el grueso del uso de antibióticos en humanos es en el ambiente comunitario (60-80%) en hospitales es donde es más intenso. La RAM aumenta la mortalidad hospitalaria, días de internamiento y costos de atención. Lo cual subraya la necesidad de optimizar el uso de antibióticos. Al existir un PROA en los hospitales se ha identificado la reducción de bacterias resistentes (8), disminución del número de infecciones y de la RAM (15).

3. Marco conceptual

Resistencia antimicrobiana y su relación con el consumo de antimicrobianos

Según la OMS, la RAM “es una resistencia desarrollada en microorganismos, para uno o múltiples agentes antimicrobianos, a los que originalmente era sensible. Los microorganismos resistentes son capaces de combatir el efecto de los medicamentos antimicrobianos, lo que hace que los tratamientos estándar sean ineficaces y la persistencia prolongada de infecciones, lo que aumenta su riesgo de propagación a otros.” (16)

La RAM puede ser dividida en natural o intrínseca y adquirida; la primera se define como una condición que se encuentra universalmente en las especies bacterianas y que es independiente de la selectividad de antibióticos, ejemplo de ello son la disminución de la permeabilidad de la membrana, la alteración del sitio diana y la inactivación de enzimas, entre otros. La segunda se define como la capacidad del microorganismo para adaptarse a diferentes ambientes y es debida a la adquisición de genes por medio de plásmidos en el caso de las bacterias, capaces de proveerles defensa ante una gran variedad de antibióticos.(17) Este proceso puede verse acelerado por el consumo alto de antimicrobianos.



La presión antibiótica selectiva es un determinante importante de la aparición y diseminación de la RAM, esta presión es aquella que ejercen los antibióticos sobre las bacterias que pueden sobrevivir y reproducirse pese a la desaparición de bacterias sensibles; esta presión explica la relación entre el consumo elevado en los hospitales y el incremento en las bacterias resistente en esas instituciones. (18) Las fluctuaciones de consumo de antimicrobianos se ven reflejadas en fluctuaciones en la RAM, (15) sin embargo, esto sucede en períodos de años. (19)

La relación es bidireccional; el consumo influye en la RAM, pero la RAM también influye en la prescripción y uso de antibióticos. Además, la RAM y el consumo pueden estar influidos por otros factores, particularmente medidas de control de infecciones.

El estudio de la relación entre el consumo de antibióticos y la RAM es “casi tan antiguo como los antibióticos mismos”, y se conoce que los ensayos clínicos aleatorizados son el estándar de oro para medir la relación entre estas dos variables debido a la asignación aleatoria a una intervención a un grupo de individuos. No obstante, los estudios ecológicos tienen ventajas en la obtención y vinculación de los datos existentes, son económicos, fáciles de realizar y reproducir, aunado a que pueden cubrir amplias áreas geográficas y periodos. La limitación de los estudios ecológicos es la imposibilidad de permitir inferencias causales a nivel individual, esta limitación también es llamada “falacia ecológica”. (18)

Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS)

Las IAAS, según la OMS “son infecciones contraídas por un paciente durante su tratamiento en un hospital u otro centro sanitario y que dicho paciente no tenía ni estaba incubando en el momento de su ingreso. Las IAAS son el evento adverso más frecuente durante la prestación de atención sanitaria...”, (20) además la mayor parte las IAAS son causadas por bacterias del grupo denominado ESKAPE, lo que las hace difícil de tratar. (21)



El grupo ESKAPE, está compuesto por las bacterias *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.

Las infecciones producidas por *Enterococcus faecium* son en su mayoría intrahospitalarias; sus clonas se caracterizan por la adquisición de elementos genéticos adaptativos, incluidos genes implicados en el metabolismo, la formación de biofilm y adquieren por transferencia horizontal nuevos genes de resistencia de otros microorganismos, lo que les permite desarrollar la resistencia aún durante tratamiento.

Las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* son en su mayoría en heridas quirúrgicas o en infecciones asociadas a colocación de prótesis, y cuando son adquiridas en hospitales producen multidrogorresistencia.

Las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* son comunes y esta bacteria posee la capacidad para la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), enzimas que pueden destruir a las bencilpenicilinas y las cefalosporinas, además puede producir carbapenemasas, enzimas que destruyen a los antibióticos carbapenémicos.

Acinetobacter baumannii, se reconoce como el agente causal de infecciones severas frecuentes en los hospitales, principalmente en las unidades de cuidados intensivos (UCIs), en donde produce neumonías asociadas a ventilación mecánica y bacteriemias asociadas a catéter, es usualmente multirresistente, incluyendo resistencia a los carbapenémicos, ya que cuenta con una isla de patogenicidad donde se encuentran 45 genes de resistencia.

Pseudomonas aeruginosa es una bacteria Gram negativa de gran importancia por los síndromes infecciosos que produce en los pacientes con cáncer y neutropenia, este microorganismo puede ser multirresistente (MDR), extremadamente resistente (XDR) o pandrogo resistente (PDR).

Las IAAS por *Enterobacter* spp., en especial *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae*, frecuentemente multirresistentes, causan



brotos nosocomiales en UCIs, es una bacteria problemática por su multirresistencia, puede ser resistente a través de la producción de BLEEs, carbapenemasas, metalobetalactamasas, resistente a aminoglucósidos y a quinolonas, puede cambiar la permeabilidad de su membrana con disminución de la penetración de betalactámicos y tiene bombas de expulsión o bombas de flujo. (21)

En este estudio se incluye una E al inicio del acrónimo ESKAPE debido a que *Escherichia coli* es una bacteria productora de BLEEs y frecuentemente aislada de hemocultivos en algunas instituciones de tercer nivel en México. (22)

Antimicrobianos y antibióticos

Los antimicrobianos son derivados de sustancias biológica o químicamente sintetizadas, las cuales poseen la capacidad para destruir, impedir o retrasar la multiplicación de microorganismos como bacterias, virus, hongos y parásitos. (4)

Los antibióticos, según la OMS son medicamentos utilizados para prevenir y tratar las infecciones bacterianas. (23) Se clasifican según su clase y espectro de bacterias sobre los que actúan.

Los antibióticos además son clasificados en grupos según su farmacocinética y farmacodinamia. Un grupo lo conforman los Betalactámicos que se caracterizan por tener en su estructura un anillo betalactámico y actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana. Estos, a su vez, se pueden clasificar en cuatro subgrupos diferentes: Bencilpenicilinas (como la Bencilpenicilina G, dicloxacilina, ampicilina, ticarcilina y piperacilina), cefalosporinas (como la ceftazidima, ceftriaxona y cefepima), carbapenémicos (como el imipenem, meropenem y ertapenem) y monobactámicos (como el aztreonam), cada uno con espectro bactericida para bacterias tanto grampositivas, gramnegativas, aerobias y anaerobias.

Los glucopéptidos (como la vancomicina), son un grupo de antibióticos que actúan a nivel de la pared celular con un espectro bactericida solo por bacterias grampositivas.



Los aminoglucósidos (como la amikacina y gentamicina) son un grupo de antibióticos que actúan uniéndose a la subunidad 30s ribosomal, interrumpiendo la lectura correcta del código genético con el bloqueo de la síntesis de las proteínas bacterianas. Estos cuentan con un espectro bactericida para bacterias grampositivas y aerobias.

Los macrólidos (como la eritromicina, claritromicina y azitromicina) son un grupo de antibióticos que actúan en la subunidad 50s ribosomal, bloqueando reacciones de transpeptidación y translocación de la bacteria. Estos cuentan con un espectro bacteriostático para bacterias grampositivas y gramnegativas.

Las quinolonas (como el ácido nalidíxico, ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino), son un grupo de antibióticos que actúan inhibiendo la ADN girasa de la bacteria. Estos cuentan con un espectro bactericida para bacterias grampositivas, gramnegativas, aerobias, anaerobias y gérmenes atípicos. (24)

Como parte de la vigilancia epidemiológica de la RAM en los hospitales, resulta indispensable contar con estandarización en cuanto a las pruebas de susceptibilidad de las bacterias.

El *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), es una organización que genera información acerca de los estándares de calidad para mejorar las prácticas del laboratorio clínico, en ella se mencionan grupos sugeridos de agentes antimicrobianos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso clínico que deben ser considerados para probarlos y reportarlos en diferentes organismos por los laboratorios de microbiología; estos agentes se dividen en grupos que inician en el grupo A, siendo este considerado más apropiado para probarlo, grupo B que puede justificarse probarlo y grupo C que pueden probarse en casos extraordinarios. (25) Por ejemplo para *Enterococcus faecium* se recomienda el uso de ampicilina y Bencilpenicilina (grupo A), en caso de que presentara resistencia se recomienda el uso de daptomicina, linezolid o vancomicina (grupo B) y si hubiese resistencia a estos o se presentara alergia a los anteriores se emplearía gentamicina, estreptomocina, televancina o dalbavancina (grupo C).



Los antibióticos que se definen en este estudio como antibióticos no grupo A, se obtuvieron de un estudio similar al propuesto (26), los cuales son aquellos que más se consumen para las bacterias *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROAs)

Los PROAs en un inicio estaban orientados a reducir el consumo de antimicrobianos, pero actualmente, se contemplan como objetivos la obtención de mejores resultados clínicos de manera costo-eficaz en pacientes tratados con antimicrobianos, la disminución de eventos adversos y la prolongación de la vida útil de los antimicrobianos disponibles en la actualidad, al reducir la presión selectiva y frenar la emergencia de microorganismos multirresistentes. (27)

En líneas generales, para llevar a cabo los objetivos de los PROAs las instituciones deben llevar a cabo los siguientes pasos; el primero, la autoevaluación, la cual consiste en que las instituciones deberán evaluar los problemas prioritarios de resistencia y uso de antimicrobianos, para definir las estrategias propias del PROA. El segundo es la conformación de un equipo de trabajo. El tercer paso es la puesta en marcha las estrategias del PROA (las cuales pueden ser por ejemplo de tipo educativo, o de restricción para la prescripción de ciertos antibióticos). Posteriormente, se realiza el monitoreo y evaluación de programa, utilizando indicadores (consumo, uso apropiado, impacto), y finalmente se analizan, comparan y difunden los resultados. (28)

En el monitoreo y evaluación del PROA, los indicadores cuantitativos de nivel o intensidad de consumo de antimicrobianos que se utilizan en hospitales son la dosis diaria definida (DDD), los días de tratamiento (DOT) y la dosis diaria prescrita (DDP), entre otros. (29)

La DDD, se define según el Centro Colaborador de la OMS para la Metodología Estadística de Medicamentos (CCDEM) como la dosis media diaria recomendada de un fármaco cuando se utiliza para su indicación principal en adultos. (30)



La clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC), “es un sistema de clasificación internacional de los fármacos utilizado en los estudios de consumo. Los clasifica en diferentes grupos según el órgano o sistema sobre el que actúan y según sus propiedades químicas, farmacológicas y terapéuticas”. (29)

El CCDEM actualiza la metodología ATC/DDD con el propósito de que pueda “servir como herramienta de investigación en el uso y consumo de fármacos, siendo una medida de comparación entre hospitales, regiones y países”. (29) Clasifica los fármacos en grupos acorde a que acción ejercen, en este trabajo se contemplará el grupo J (Antiinfecciosos para uso sistémico).

Los indicadores cualitativos de uso apropiado de antimicrobianos son el cumplimiento o apego a las Guías de Práctica Clínica (GPC) de profilaxis y tratamiento, el registro en el expediente clínico de un plan terapéutico, la revisión periódica de la prescripción con auditoría y retroalimentación al prescriptor, el cambio de vía parenteral a vía oral, entre otros. Entre los indicadores de impacto de los PROAs está la tasa de readmisión hospitalaria en los 30 días siguientes al alta, la mortalidad bruta y la infección por microorganismos multirresistentes. (4)

En el presente estudio, se analiza el consumo de antibióticos usando como unidad de medición la DDD 100 camas-día, el cual se relaciona con un indicador de impacto, y la tasa de resistencia en patógenos del grupo E-ESKAPE.

4. Planteamiento del problema

En México existe evidencia del incremento en la RAM en diferentes hospitales, (31) un alto consumo de antibióticos (12)(7), y que la mayoría de las IAAS son causadas por el grupo de bacterias ESKAPE (32), debido a ello en agosto del 2018 en el Diario Oficial de la Federación (DOF) se emitió la obligatoriedad para atender la *Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos*, donde se enuncian las acciones necesarias para detener el progreso de la RAM y del alto consumo de antibióticos mediante la optimización de la utilización de antimicrobianos.



Existen escasos reportes de programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROAs) en México y América Latina. (5) Es necesario documentar el consumo de antibióticos y su relación con RAM para fortalecer los PROAs y con ello mejorar la calidad de la atención de los pacientes y contribuir a la contención de la RAM.

El hospital donde se llevó a cabo el presente estudio es un hospital privado de la Ciudad de México con 170 camas. Cuenta con un PROA desde el 2013, el cual consistía en un manual de tratamiento impreso, y a partir del 2014, en una aplicación (app) llamada PURA MS. El PROA a partir de su versión impresa está integrado por el trabajo multidisciplinario de los departamentos de microbiología, farmacovigilancia, farmacia interna y vigilancia epidemiológica. La estrategia incluida en el PROA es de tipo persuasiva: difusión de guías de práctica clínica con base en epidemiología local, incluyendo prevención y control de infecciones, guías de tratamiento y profilaxis quirúrgica. Estas estrategias en el hospital han contribuido a la disminución de bacterias MDR (33).

Actualmente resulta importante que además de valorar el consumo de antibióticos en DDD, y la RAM en tasa de bacterias resistentes, se realice un análisis entre estas dos variables para conocer cuáles antibióticos se están relacionando más estrechamente con el aumento de la resistencia de las bacterias E-ESKAPE aisladas en el hospital. Esto con el fin de fortalecer estrategias del PROA del hospital. Adicionalmente, se espera que el estudio contribuya a la incipiente literatura en México sobre estudios ecológicos que relacionen niveles de consumo y RAM.

Con base en esto, se planteó la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué relación existe entre el consumo de antibióticos y la tasa de bacterias E-ESKAPE resistentes de un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México durante el período 2014-2019?



5. Justificación

Diversos estudios señalan que el consumo de antibióticos en México es alto, (12)(34) y que este es un factor que influye en la capacidad de la bacteria para desarrollar resistencia, además se ha identificado que la RAM emerge predominantemente en ambientes con un alto consumo de antibióticos, como los hospitales, (35) donde existe un alto porcentaje de bacterias del grupo ESKAPE resistentes. (36)

Si bien en México hay esfuerzos importantes dirigidos a la vigilancia de la RAM y del consumo de los antibióticos, por parte de redes, como son la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE), la Red del Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA) y la Red Temática de Investigación y Vigilancia de la Farmacorresistencia (InViFaR), las cuales han venido expresando la información de gran parte de los hospitales en el país, (37) al mostrar un panorama y análisis de tendencia de la RAM en 10 años, (6) y demostrar el aumento en el consumo de los antibióticos (7); hay pocos estudios de tipo ecológico que relacionan tendencias de consumo de antibióticos y resistencia.

A nivel hospitalario en México, existen pocos estudios (7)(14) que han analizado los datos entre el consumo de antibióticos y la RAM, y sólo uno los ha relacionado, (38) sin embargo, este último carece de la metodología ATC/DDD.

Así que, el presente estudio aporta información novedosa sobre la relación entre el consumo de antibióticos y el incremento de la RAM a nivel intrahospitalario donde se puso en marcha un PROA, que continúa en la actualidad en la Ciudad de México. Además, que, en este estudio se usó metodología internacionalmente establecida para ambas variables. Los resultados se darán a conocer a la Coordinación del Programa de Uso Racional de Antibióticos del hospital, y con base en ello se establecerán nuevas directrices o ajustes que se consideren; esto, debido a que parte del control de este problema de salud pública son los PROAs y son algo que es indispensable reforzar.



6. Objetivos

Objetivo general

- Analizar la relación entre el nivel de consumo de antibióticos y la tasa de bacterias E-ESKAPE resistentes durante el periodo 2014-2019 en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

Objetivos específicos

- Conocer el nivel de consumo anual de antibióticos mediante la clasificación ATC/DDD durante el periodo 2014-2019.
- Identificar la tasa anual de las bacterias E-ESKAPE y sus perfiles de susceptibilidad a los antibióticos durante el periodo 2013-2019.
- Comparar el nivel de consumo de los antibióticos en DDD y la tasa de las bacterias E-ESKAPE resistentes durante el periodo 2014-2019.

7. Material y métodos

Tipo y unidad de estudio

Estudio epidemiológico de tipo ecológico de series de tiempo, (39) retrospectivo y analítico del consumo de antibióticos y la resistencia antimicrobiana de un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México; durante un período de 6 años (enero 2014 - diciembre 2019).

El hospital cuenta con 170 camas y en promedio entre el año 2013 al 2018 hubo 14,394 egresos anuales (8) de las diversas especialidades, unidades y servicios para la atención del paciente ambulatorio y hospitalizado. La Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH) lleva a cabo la vigilancia de las IAAS que en promedio entre el año 2013 al 2018 registró 193 anualmente, obteniendo de estas en promedio anual 142 cultivos positivos, siendo *Escherichia coli* el microorganismo reportado con mayor frecuencia. Dentro de la UVEH, se encuentra el Programa de uso Racional de Antibióticos integrado por médicos infectólogos quienes han



establecido guías de tratamiento y profilaxis, con el fin monitorizar y analizar el impacto del uso de los antibióticos en la RAM del hospital. Ejemplo del impacto de este programa ha sido la disminución de las bacterias MDR que del año 2013 al 2018 pasaron de 61 a 23 cultivos respectivamente, aunado al aumento en el apego de las guías clínicas de tratamiento y profilaxis que forman parte del PROA en el hospital, que del año 2013 al 2018 pasaron del 42.2% al 63.3%. (8)

Consumo de antibióticos

Fuentes de información: En este estudio los antibióticos del *grupo A* [Tabla 2.] y *no grupo A* del CLSI versión 2020 [Tabla 3.], (26) disponibles en el hospital fueron los designados para establecer la relación con cada bacteria E-ESKAPE a excepción *Acinetobacter baumannii* (debido a la ausencia de aislamientos de esta bacteria).

Los antibióticos meropenem y gentamicina pertenecen a ambos grupos, pero se categorizaron en no grupo A (debido a que pertenecen a esta categoría en al menos un cultivo bacteriano), sumando 6 de este grupo. Se recabó información anual sobre el DDD 100-camas día de una fuente secundaria del mismo hospital para el monitoreo de su PROA [Tabla 4.]. La base de datos está conformada por el nivel de consumo de antibióticos administrados vía endovenosa de todos los servicios del hospital expresado en DDD 100 camas-día por año. Para el cálculo de las DDD 100 camas-día se contemplaba la versión actualizada para ese año del índice ATC/DDD de la OMS.

Análisis de datos: Se corroboró la metodología para la obtención del DDD 100 camas-día, la cual consistió en la división entre el consumo del antibacteriano en determinado año y el DDD recomendado del fármaco por la OMS para el mismo año según el índice ATC/DDD, ambos en gramos. Posteriormente, se multiplica este resultado por la división de 100 entre el tiempo analizado en días por el número de camas del hospital por el porcentaje de ocupación del mismo ($DDD\ 100\ camas-día = (a/b) * (100/t * n * Oc$; donde a= consumo del antibacteriano durante el período analizado en gramos, b= DDD recomendada del fármaco por la OMS en el período



analizado en gramos, t= tiempo analizado en días, n=número de camas del hospital, Oc: porcentaje de ocupación del hospital). (30)

Se utilizó para su comparación únicamente aquellos fármacos con los que se contaba información de cada año a partir de 2014, y eran compatibles con los antibiogramas que se compararon de las bacterias del grupo E-ESKAPE (n=14). Se clasificó el nivel de consumo de antibióticos según el número de DDD 100 camas-día: bajo nivel ≤ 1 , nivel medio ≤ 10 y alto nivel > 10 . (40)

Resistencia antimicrobiana

Fuente de información: En este estudio se identificó la resistencia a antibióticos de cada bacteria del grupo E-ESKAPE a excepción *Acinetobacter baumannii* (debido a la ausencia de aislamientos de esta bacteria), por medio de la lectura de los antibiogramas almacenados durante el periodo de estudio en la UVEH. La resistencia a los antibióticos en el hospital es medida por medio de *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization* (MALDI-TOF) ubicado en el laboratorio del mismo.

Los antibiogramas fueron obtenidos de cultivos de diferentes sitios de aislamiento del período 2013-2019 de forma anual, los criterios de selección de dichos cultivos fueron aquellos provenientes de pacientes hospitalizados quienes presentaron infecciones adquiridas en el hospital (en los casos donde hubiera más de un cultivo del mismo sitio de aislamiento se tomó el primer cultivo, en caso de que los cultivos fueran de diferentes sitios de aislamiento en la misma o diferente fecha se tomó en cuenta cada uno de los cultivos); los datos de resistencia de los antibiogramas se obtuvieron mediante la extracción de estos antibiogramas de carpetas físicas, las cuales reportan las IAAS del hospital y son fuente de información para la RHOVE.

Análisis de datos: Se verificó el perfil de susceptibilidad de las bacterias del grupo E-ESKAPE para cada antibiótico del grupo A y no A, es decir que de un antibiograma donde se haya identificado *Escherichia coli* podría haber habido resistencia a más de un antibiótico, por lo que se incluyó el valor de susceptibilidad para cada uno de los antibióticos en estudio.



Se contabilizaron los antibiogramas de cada bacteria y los antibióticos (grupo A y no grupo A) a los que esta fue resistente en número total y en tasa; la tasa de bacterias resistentes se obtuvo mediante la división entre el número de cada bacteria a determinado antibiótico y el número total de antibiogramas para esa bacteria en el mismo año, multiplicándolo por 100 (%).

Relación entre el consumo de antibióticos y la RAM

Los resultados de las tasas de resistencia obtenidos en porcentaje, se relacionaron mediante coeficiente de correlación de Spearman con los DDD del periodo contemplado en el proyecto. Este coeficiente “es un método no paramétrico que permite identificar si, al aumentar el valor de una variable, aumenta o disminuye el valor de la otra variable, y ofrece un coeficiente de correlación que cuantifica el grado de asociación entre dos variables numéricas...y es muy útil cuando el número de pares o sujetos (n) que se desea asociar es pequeño (menor de 30)”. (41)

Esta asociación se puede clasificar en: positiva, cuando al aumentar una variable aumenta la otra y viceversa; y negativa, cuando al crecer una variable, la otra decrece y viceversa. Así mismo existe un grado de relación según coeficiente de correlación [Tabla 1.]. En este estudio, una correlación positiva significa que el aumento en el consumo de antibióticos se relaciona con un aumento en la RAM, una correlación negativa, significa que un aumento en el consumo de antibióticos conlleva a una menor resistencia.

Mediante la correlación de Spearman, se identificó la relación (positiva o negativa) que tienen las bacterias *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*) con los antibióticos del grupo A o no A del CLSI versión 2020.



Tabla 1. Grado de relación por coeficiente de correlación

Rango	Relación
-0.91 a -1.00	Correlación negativa perfecta (- - - -)
-0.76 a -0.90	Correlación negativa muy fuerte (- - -)
-0.51 a -0.75	Correlación negativa considerable (- -)
-0.11 a -0.50	Correlación negativa media (-)
-0.01 a -0.10	Correlación negativa débil (-)
0.00	No existe correlación (0)
+0.01 a +0.10	Correlación positiva débil (+)
+0.11 a +0.50	Correlación positiva media (+ +)
+0.51 a +0.75	Correlación positiva considerable (+ + +)
+0.76 a +0.90	Correlación positiva muy fuerte (+ + + +)
+0.91 a +1.00	Correlación positiva perfecta (+ + + + +)

Fuente: Elaboración propia, obtenida del artículo: Mondragón Barrera MA. Uso de la correlación de Spearman en un estudio de intervención en fisioterapia. Mov Científico. 2014 Dec 1;8(1):98–104.

Se debe considerar el valor de p, ya que gracias a este valor se puede identificar una relación real, no debida al azar. (41) Así que para fines del estudio todos los valores de p inferiores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

Tabla 2. Antibióticos del Grupo A (CLSI 2020) para las bacterias E-ESKAPE

Bacteria	Antibiótico del Grupo A
<i>Escherichia coli</i>	Amoxicilina-Clavulanato Ampicilina-Sulbactam Piperacilina-Tazobactam Clindamicina Doripenem Ertapenem Imipenem Meropenem Metronidazol
<i>Enterococcus faecium</i>	Ampicilina Bencilpenicilina
<i>Staphylococcus aureus</i>	Azitromicina Claritromicina Eritromicina Clindamicina Oxacilina Cefoxitina Bencilpenicilina Trimetoprim-Sulfametoxazol



<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Amoxicilina-Clavulanato Ampicilina-Sulbactam Piperacilina-Tazobactam Clindamicina Doripenem Ertapenem Imipenem Meropenem Metronidazol
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Ampicilina-Sulbactam Ceftazidima Ciprofloxacino Levofloxacino Doripenem Imipenem Meropenem Gentamicina Tobramicina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima Gentamicina Tobramicina Piperacilina-Tazobactam
<i>Enterobacter spp.</i>	Ampicilina Cefazolina Gentamicina Tobramicina

Fuente: Elaboración propia, obtenida del CLSI 30th edition, M100, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.

Tabla 3. Bacterias *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* con antibióticos propuestos para su comparación en el estudio (No grupo A).

Bacteria	Antibiótico del No grupo A
<i>Escherichia coli</i>	Gentamicina Amikacina Ceftazidima Ceftriaxona Ciprofloxacino Meropenem
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Gentamicina Amikacina Ceftazidima Ceftriaxona Ciprofloxacino Meropenem

Fuente: Elaboración propia obtenida del artículo: Joseph NM, Bhanupriya B, Shewade DG, Harish BN. Relationship between antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. J Clin Diagnostic Res. 2015 Feb 1;9(2):DC08-DC12



8. Consideraciones éticas

El presente estudio no involucró la recopilación de información personal (nombre, dirección, teléfono) o algún dato de identificación de un ser humano; únicamente se trabajó con bases de datos obtenidas de registros previos microbiológicos y farmacológicos con el fin de mejorar el tratamiento en el hospital y seguir o modificar el PROA llevado en el mismo.

El responsable de las bases de datos emitió una carta de uso de base de datos, a la persona que participó en el proyecto terminal y se integró como asesor del mismo, con el fin de acoplarse a los principios éticos de su institución.

El protocolo fue sometido ante el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud Pública para su lectura y aprobación; otorgándose un dictamen que exenta al protocolo de revisión. (Anexo).

9. Resultados

Consumo de antibióticos

Este proyecto sobre la relación entre el consumo de los antibióticos y la tasa de bacterias resistentes durante el periodo 2014-2019; recabó la información del consumo de 14 antibióticos, 8 del grupo A y 6 del no grupo A del CLSI versión 2020 (incluyendo en este grupo a meropenem y gentamicina) [Tabla 4.].

De los antibióticos contemplados para este estudio, se identificó en todo el período que los antibióticos del grupo A son aquellos que menos se consumen según sus DDD por 100 camas-día en el hospital (promedio 0.87, mediana 0.325, desviación estándar 0.98) [Figura 1.]; respecto al no grupo A del CLSI (promedio 4.15, mediana 1.63, desviación estándar 4.50) [Figura 2.].

Se identificó por DDD 100 camas-día a ceftriaxona (11.03), meropenem (9.74) y piperacilina-tazobactam (2.49) como los antibióticos que más se consumieron en promedio durante los 6 años del estudio [Tabla 4.].



Los antibióticos que mostraron un aumento en su consumo, comparando el último año de estudio con el promedio de los 6 años fueron meropenem, piperacilina-tazobactam, ampicilina, ceftazidima y ampicilina-sulbactam; mientras que los que mostraron una disminución con base en la misma comparación fueron ceftriaxona, clindamicina, ciprofloxacino, amikacina, trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina-clavulanato, eritromicina, gentamicina y bencilpenicilina.

El meropenem al año final del estudio, aumentó un 6.83% comparado con el inicio del mismo, la ceftriaxona disminuyó en un 16.55%, y la piperacilina-tazobactam aumentó en un 48.82%.

Según el promedio de DDD 100 camas-día durante los años contemplados en el estudio, se clasificó a ceftriaxona como un antibiótico con alto nivel de consumo, a meropenem, piperacilina-tazobactam, clindamicina, ciprofloxacino y amikacina con un nivel medio; y, a trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina, ceftazidima, amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, eritromicina, gentamicina y bencilpenicilina con un bajo nivel.

Tabla 4. Consumo de antibióticos en DDD por 100 camas-día, en el hospital de tercer nivel de la Ciudad de México durante el periodo 2014-2019

No.	Antibiótico ^{a, b}	Código ATC	DDD por 100 camas-día							Diferencia porcentual (2019vs2014)
			2014	2015	2016	2017	2018	2019	Promedio	
1	Ceftriaxona ^b	J01DD04	12.20	11.94	11.22	10.72	9.92	10.18	11.03	-16.55%
2	Meropenem ^{a, b}	J01DH02	9.66	9.45	9.20	9.95	9.83	10.32	9.74	+6.83%
3	Piperacilina/Tazobactam ^a	J01CR05	2.13	1.99	1.87	2.38	3.41	3.17	2.49	+48.82%
4	Clindamicina ^a	J01FF01	2.65	2.39	2.81	2.07	2.11	2.23	2.38	-15.84%
5	Ciprofloxacino ^b	J01MA02	3.44	2.35	1.59	1.37	1.66	1.39	1.97	-59.59%
6	Amikacina ^b	J01GB06	1.72	1.42	1.27	1.91	1.98	1.16	1.58	-32.55%
7	Trimetoprim/Sulfametoxazol ^a	J01EE01	0.92	1.10	1.28	1	0.34	0	0.77	-100%
8	Ampicilina ^a	J01CA01	0.30	0.38	0.55	0.54	1.11	0.93	0.64	+310%
9	Ceftazidima ^b	J01DD02	0.38	0.42	0.54	0.60	0.38	0.56	0.48	+14.73%
10	Amoxicilina/Clavulanato ^a	J01CR02	0.48	0.17	0.21	0.18	0.22	0.22	0.25	-54.16
11	Ampicilina/Sulbactam ^a	J01CA51	0.09	0.07	0.14	0.18	0.31	0.21	0.17	+230%
12	Eritromicina ^a	J01FA01	0.17	0.38	0.06	0.21	0.05	0.02	0.15	-850%
13	Gentamicina ^{a, b}	J01GB03	0.16	0.28	0.10	0.10	0.11	0.04	0.13	-400%
14	Bencilpenicilina ^a	J01CE01	0.02	0.12	0.11	0.07	0.17	0.07	0.09	+450%

^a Antibiótico del grupo A.

^b No antibiótico del grupo A del CLSI version 2020.

Fuente: Elaboración propia obtenida de bases de datos secundarias, Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria.

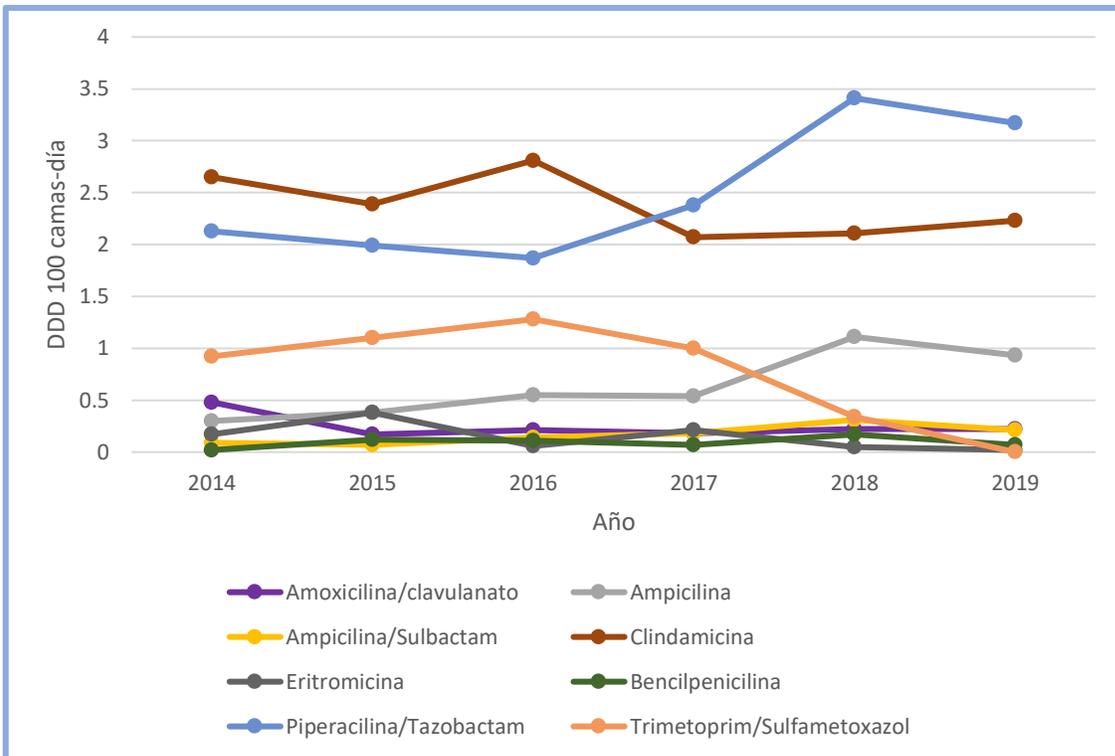


Figura 1. Consumo de antibióticos grupo A del CLSI en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México durante el período 2014-2019

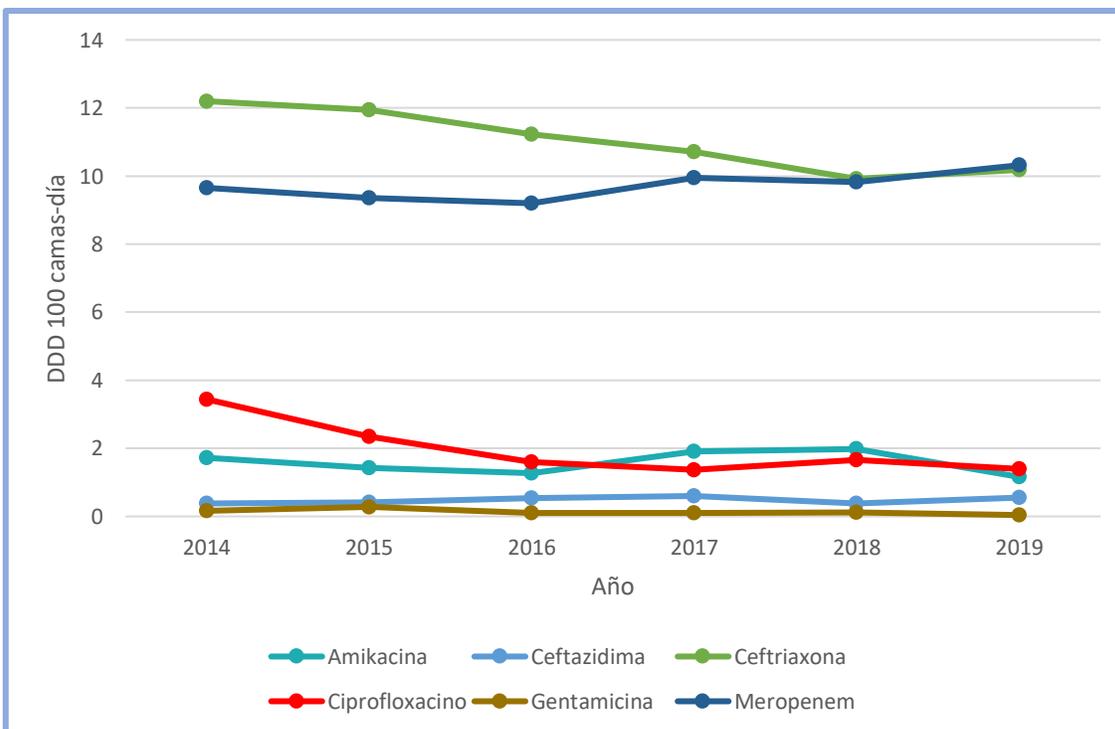


Figura 2. Consumo de antibióticos no grupo A del CLSI en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México durante el período 2014-2019



Resistencia antimicrobiana

Se analizaron 357 antibiogramas de carpetas físicas, la mayor cantidad de estos fue en el año 2013 (72) y para 2019 (33) la menor. Los antibiogramas del grupo de *Escherichia coli*, fueron los más frecuentes con un número total de 193, seguido por *Staphylococcus aureus* con 47, *Klebsiella pneumoniae* con 40, *Enterobacter* spp. con 31, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecium* con 23 [Tabla 5.].

El origen de las muestras se distribuyó en los siguientes sitios de aislamiento: orina 125 (35%), herida 50 (14%), sangre 45 (12.6%), expectoración 42 (11.8%), líquidos peritoneal y sinovial 35 (9.8%), absceso 33 (9.3%), tejido 17 (4.8%), secreción 5 (1.4%).

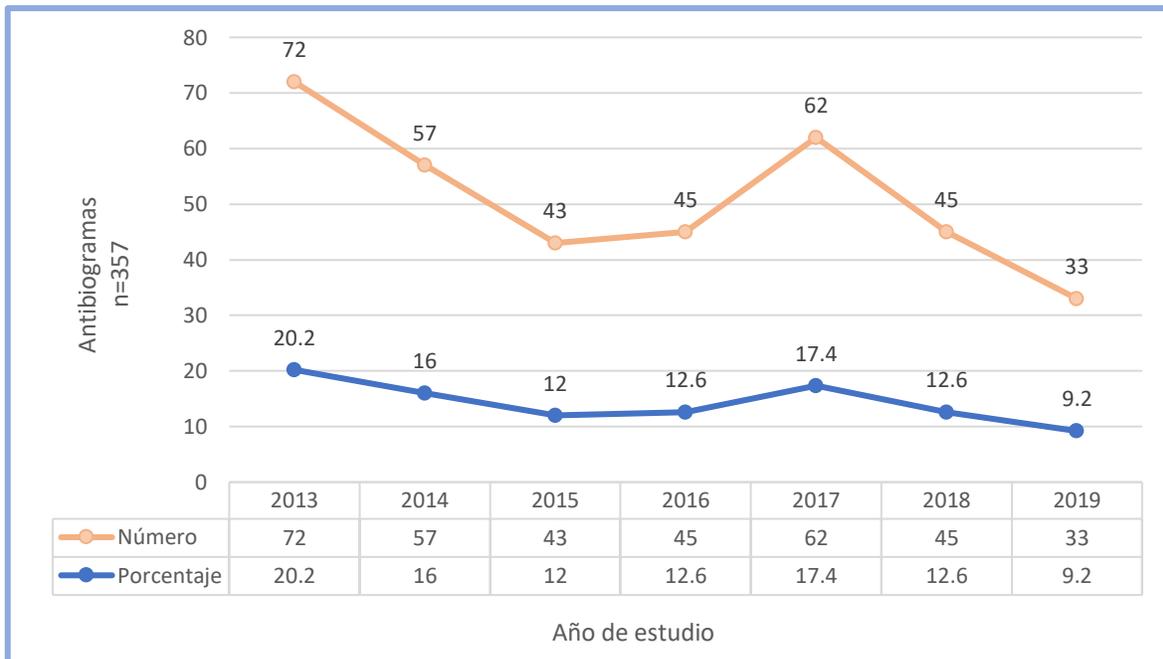


Figura 3. Número y porcentaje de antibiogramas recuperados en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México durante el período 2013-2019

El número de antibiogramas por año disminuyó en la mayoría de las bacterias comparando el año de inicio (2013) como el último registrado (2019) [Figura 3.]; no así en la tasa de bacterias resistentes a cada antibiótico donde hubo resultados variados [Tabla 5.].



Tabla 5. Número y tasas de bacterias E-ESKAPE resistentes en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México durante el periodo 2013-2019

Bacterias (n) / Tasa de bacterias resistentes a cada antibiótico (%)		2013 % / (n)	2014 % / (n)	2015 % / (n)	2016 % / (n)	2017 % / (n)	2018 % / (n)	2019 % / (n)
Antibiogramas	Antibiótico							
<i>Escherichia coli</i> 2013 (n=47) 2014 (n= 34) 2015 (n= 21) 2016 (n= 21) 2017 (n= 32) 2018 (n= 18) 2019 (n= 20)	Amikacina	0 (0)	0 (0)	5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Amoxicilina-Clavulanato	19 (9)	41 (14)	42 (9)	90 (19)	34 (11)	22 (4)	40 (8)
	Ampicilina-Sulbactam	55 (26)	38 (13)	5 (1)	5 (1)	31 (10)	61 (11)	60 (12)
	Ceftazidima	70 (33)	71 (24)	42 (9)	NA	NA	NA	NA
	Ceftriaxona	70 (33)	79 (27)	86 (18)	100 (21)	40 (13)	72 (13)	100 (20)
	Ciprofloxacino	91 (43)	82 (28)	81 (17)	100 (21)	43 (14)	67 (12)	90 (18)
	Gentamicina	60 (28)	47 (16)	52 (11)	19 (4)	25 (8)	16 (3)	60 (12)
	Meropenem	2 (1)	0 (0)	5 (1)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	5 (1)
	Piperacilina-Tazobactam	11 (5)	17 (6)	19 (4)	10 (2)	3 (1)	6 (1)	20 (4)
<i>Enterococcus faecium</i> 2013 (n=6) 2014 (n= 8) 2015 (n= 3) 2016 (n= 2) 2017 (n= 1) 2018 (n= 1) 2019 (n= 2)	Ampicilina	100 (6)	88 (7)	100 (3)	100 (2)	100 (1)	100 (1)	100 (2)
	Bencilpenicilina	100 (6)	100 (8)	67 (2)	50 (1)	100 (1)	100 (1)	100 (2)
<i>Staphylococcus aureus</i> 2013 (n=6) 2014 (n= 5) 2015 (n= 4) 2016 (n= 8) 2017 (n= 7) 2018 (n= 13) 2019 (n= 4)	Eritromicina	50 (3)	80 (4)	75 (3)	38 (3)	43 (3)	15 (2)	50 (2)
	Clindamicina	50 (3)	80 (4)	50 (2)	38 (3)	29 (2)	15 (2)	50 (2)
	Bencilpenicilina	83 (5)	80 (4)	50 (2)	88 (7)	100 (7)	100 (13)	100 (4)
	Trimetoprim-Sulfametoxazol	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (1)	0 (0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 2013 (n=8) 2014 (n= 4) 2015 (n= 4) 2016 (n= 6) 2017 (n=11) 2018 (n= 4) 2019 (n= 3)	Amikacina	0 (0)	0 (0)	25 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Amoxicilina-Clavulanato	38 (3)	25 (1)	75 (3)	67 (4)	54 (6)	50 (2)	0 (0)
	Ampicilina-Sulbactam	50 (4)	100 (4)	25 (1)	17 (1)	27 (3)	75 (3)	100 (3)
	Ceftazidima	100 (8)	100 (4)	100 (4)	NA	NA	NA	NA
	Ceftriaxona	100 (8)	100 (4)	75 (3)	50 (3)	45 (5)	100 (4)	100 (3)
	Ciprofloxacino	38 (3)	50 (2)	25 (1)	50 (3)	36 (4)	25 (1)	67 (2)
	Gentamicina	63 (5)	50 (2)	50 (2)	0 (0)	27 (3)	75 (3)	0 (0)



	Meropenem	0 (0)	25 (1)	25 (1)	0 (0)	18 (2)	0 (0)	0 (0)
	Piperacilina-Tazobactam	25 (2)	25 (1)	50 (2)	0 (0)	18 (2)	0 (0)	67 (2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2013 (n=1) 2014 (n= 3) 2015 (n= 5) 2016 (n= 3) 2017 (n=6) 2018 (n= 4) 2019 (n= 1)	Ceftazidima	0 (0)	0 (0)	40 (2)	0 (0)	33 (2)	50 (2)	100 (1)
	Gentamicina	100 (1)	0 (0)	80 (4)	33 (1)	33 (2)	0 (0)	0 (0)
	Piperacilina-Tazobactam	0 (0)	67 (2)	100 (5)	67 (2)	100 (3)	75 (3)	100 (1)
<i>Enterobacter spp.</i> 2013 (n=4) 2014 (n= 3) 2015 (n= 6) 2016 (n= 5) 2017 (n=5) 2018 (n= 5) 2019 (n= 3)	Ampicilina	100 (4)	0 (0)	67 (4)	60 (3)	40 (2)	80 (4)	100 (3)
	Gentamicina	25 (1)	33 (1)	17 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tasa de resistencia= Número de bacterias resistentes a determinado antibiótico al año/número total de antibiogramas de las bacterias resistentes en el mismo año * 100.

Los antibióticos con mayor tasa anual de resistencia en *Escherichia coli* fueron ceftriaxona y ciprofloxacino ambos pertenecientes al No grupo A [Figura 4.]; en el caso de *Enterococcus faecium* tanto ampicilina como bencilpenicilina (ambos grupo A) tuvieron una tasa anual del 100% en 4 de 7 años [Figura 5.];. En el caso de *Staphylococcus aureus* hubo una tasa de resistencia >50% con los bencilpenicilina y clindamicina en los 3 primeros años de estudio y una tasa de resistencia del 100% en los últimos 3 años de estudio con bencilpenicilina [Figura 6.]; para *Klebsiella pneumoniae* se registró un tasa anual de resistencia del 100% por parte de las cefalosporinas de este estudio pertenecientes al No grupo A en 5 de 7 años [Figura 7.]; en el caso de *Pseudomonas aeruginosa* la tasa anual de resistencia para gentamicina tuvo una disminución a lo largo del período de estudio [Figura 8.]; por último en *Enterobacter spp* la tasa de resistencia anual para ampicilina fue >40% en 6 de 7 años de estudio y para gentamicina sólo se identificó tasas de resistencia anual en los primeros dos años de estudio[Figura 9.].

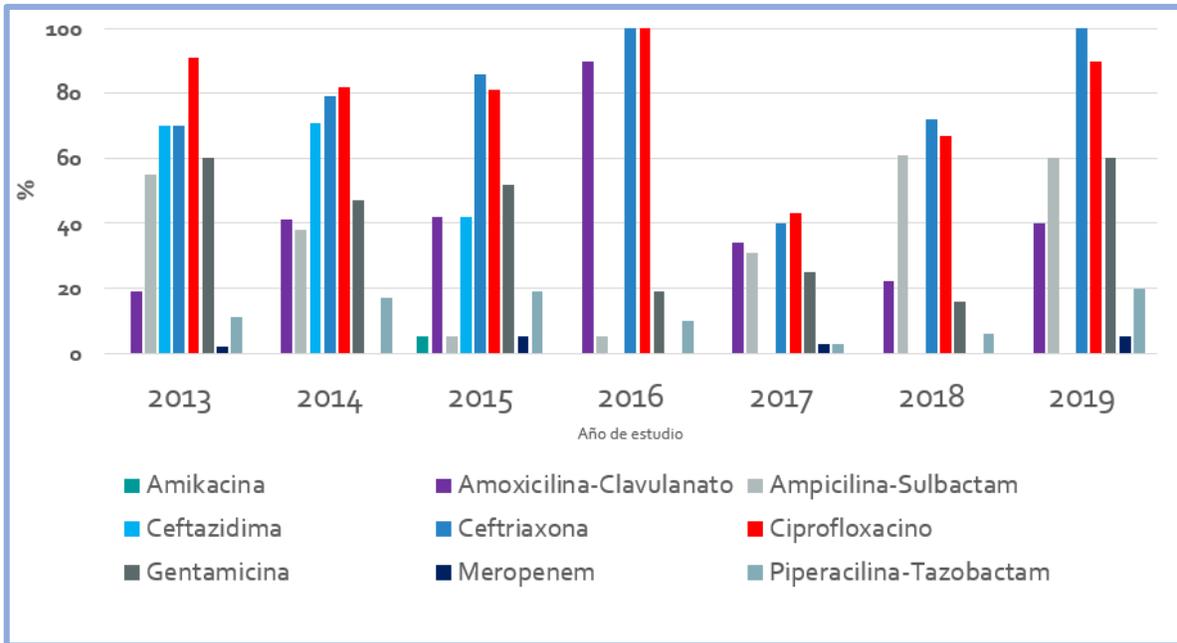


Figura 4. Tasa anual de resistencia de *Escherichia coli* en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México durante el período 2013-2019

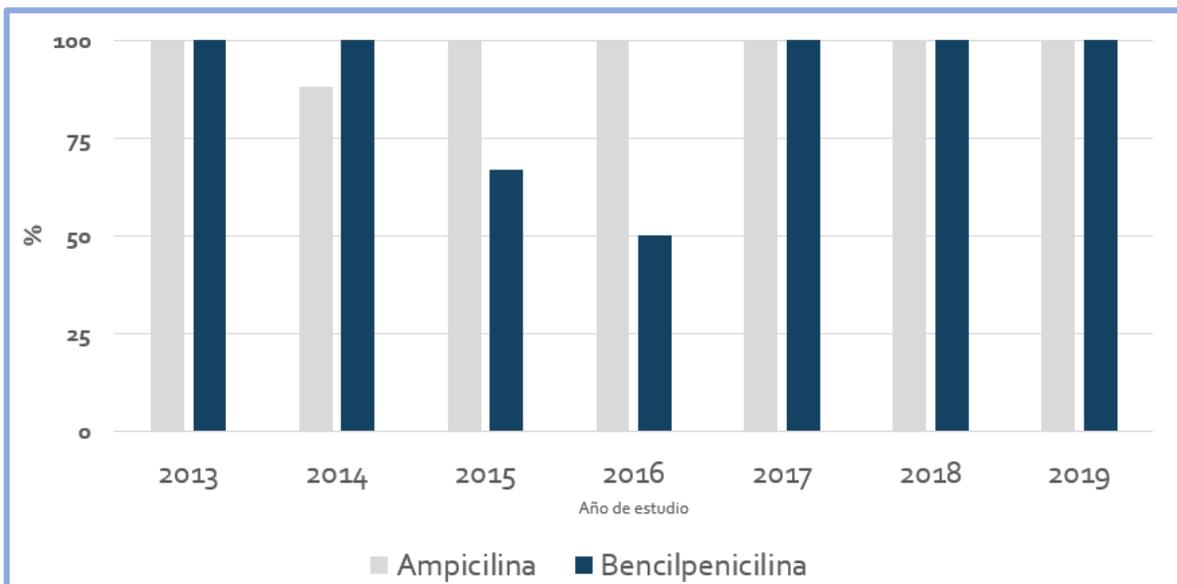


Figura 5. Tasa anual de resistencia de *Enterococcus faecium* en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México durante el período 2013-2019

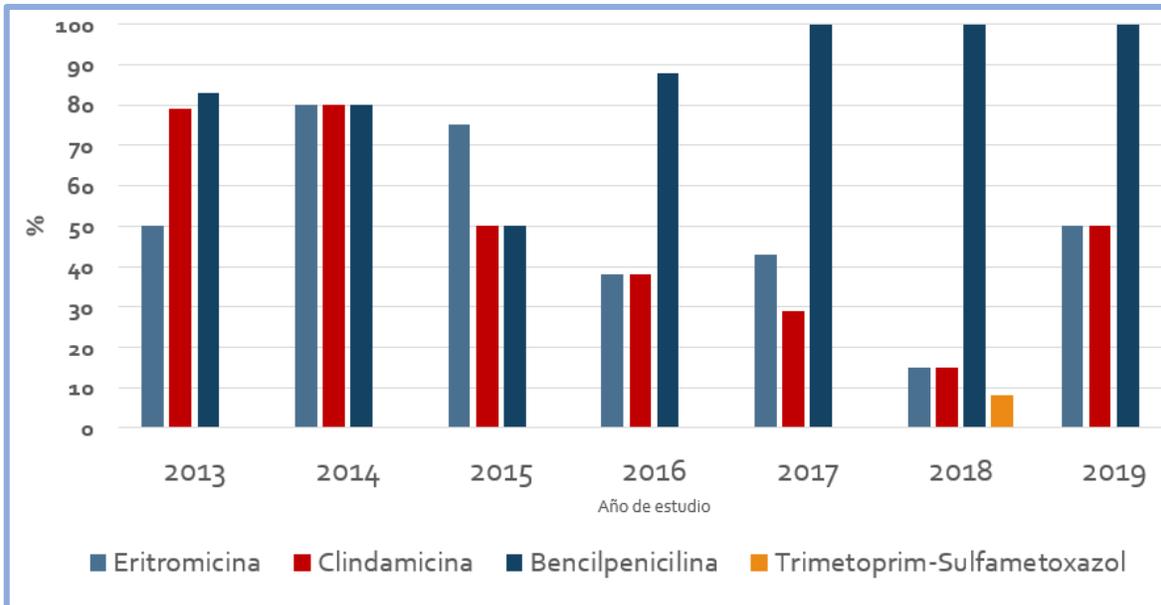


Figura 6. Tasa anual de resistencia de *Staphylococcus aureus* en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México durante el período 2013-2019

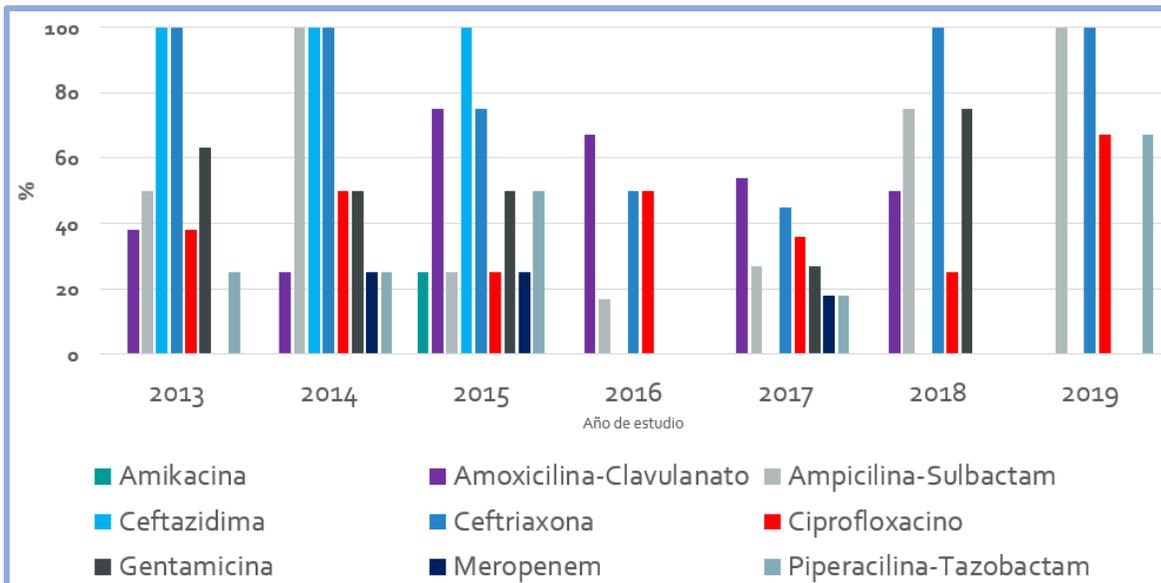


Figura 7. Tasa anual de resistencia de *Klebsiella pneumoniae* en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México durante el período 2013-2019

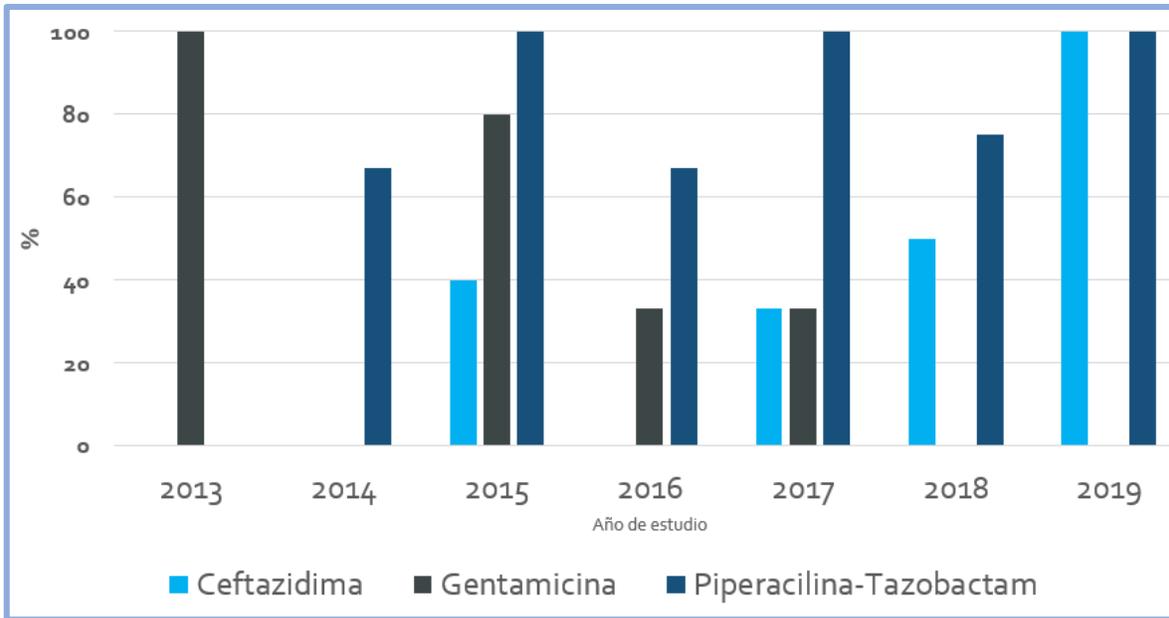


Figura 8. Tasa anual de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México durante el período 2013-2019

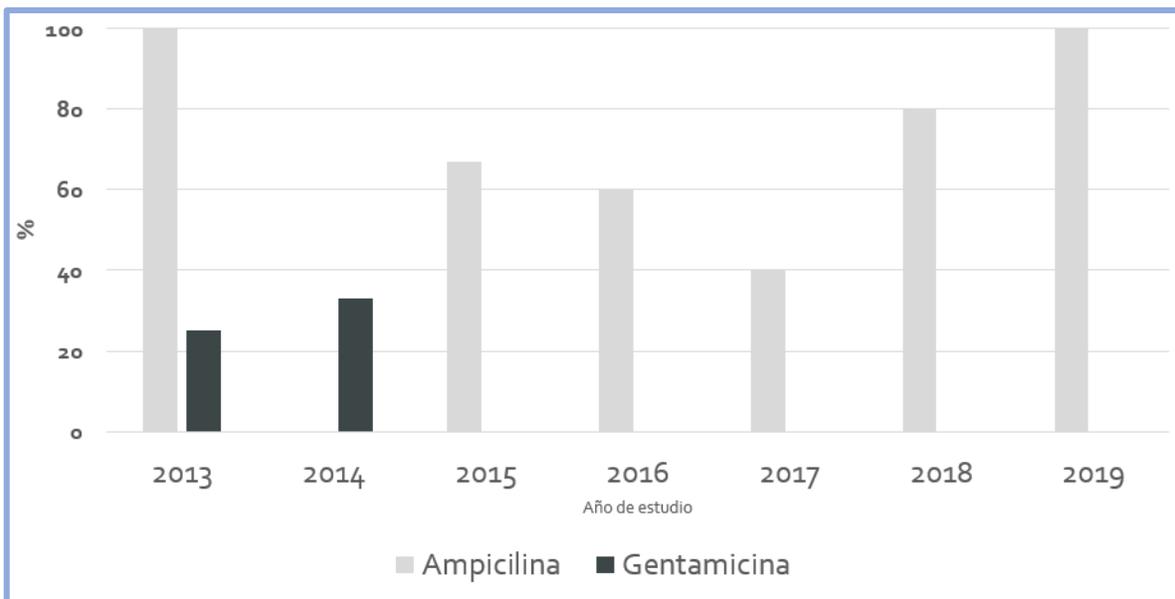


Figura 9. Tasa anual de resistencia de *Enterobacter* spp. en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México durante el período 2013-2019



En este proyecto se identificó correlación negativa para *Escherichia coli* con amikacina ($p=0.804$), amoxicilina-clavulanato ($p=0.617$), gentamicina ($p=0.913$) y piperacilina-tazobactam ($p=0.787$); para *Enterococcus faecium* con bencilpenicilina ($p=0.460$); para *Staphylococcus aureus* con trimetoprim-sulfametoxazol ($p=0.441$); y para *Klebsiella pneumoniae* con amikacina ($p=0.804$), amoxicilina-clavulanato ($p=0.036$), ceftriaxona ($p=0.774$), ciprofloxacino ($p=0.612$) y meropenem ($p=0.637$).

Las correlaciones positivas con grado de relación muy fuerte se observaron para *Escherichia coli* con ampicilina-sulbactam, para *Klebsiella pneumoniae* con gentamicina y para *Enterobacter* spp. con ampicilina y gentamicina. Mientras que la única correlación negativa con grado de relación muy fuerte aunado a un valor de $p<0.05$ fue para *Klebsiella pneumoniae* con amoxicilina-clavulanato [Tabla 6.].

Tabla 6. Correlación de Spearman entre el consumo de antibióticos en DDD 100 camas-día y la tasa de bacterias E-ESKAPE resistentes durante el periodo 2014-2019 en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México

Bacteria	Antibiótico ^{a, b}	Correlación de Spearman	Grado de relación	Significancia (Valor de p)
<i>Escherichia coli</i>	Amikacina ^b	-0.130	(- -)	0.804
	Amoxicilina-Clavulanato ^a	-0.260	(- -)	0.617
	Ampicilina-Sulbactam ^a	0.782	(+ + + +)	0.065
	Ceftazidima ^b	ND	ND	ND
	Ceftriaxona ^b	0.144	(+ +)	0.784
	Ciprofloxacino ^b	0.142	(+ +)	0.787
	Gentamicina ^{a, b}	-0.057	(-)	0.913
	Meropenem ^{a, b}	0.401	(+ +)	0.430
Piperacilina-Tazobactam ^a	-0.142	(- -)	0.787	
<i>Enterococcus faecium</i>	Ampicilina ^a	0.654	(+ + +)	0.158
	Bencilpenicilina ^a	-0.377	(- -)	0.460
<i>Staphylococcus aureus</i>	Eritromicina ^a	0.428	(+ +)	0.396
	Clindamicina ^a	0.579	(+ + +)	0.227
	Bencilpenicilina ^a	0.030	(+ +)	0.953
	Trimetoprim-Sulfametoxazol ^a	-0.392	(- -)	0.441
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Amikacina ^b	-0.130	(- -)	0.804
	Amoxicilina-Clavulanato ^a	-0.840	(- - - -)	0.036
	Ampicilina-Sulbactam ^a	0.347	(+ +)	0.499
	Ceftazidima ^b	ND	ND	ND
	Ceftriaxona ^b	-0.151	(- -)	0.774
	Ciprofloxacino ^b	-0.264	(- -)	0.612
	Gentamicina ^{a, b}	0.761	(+ + + +)	0.078
Meropenem ^{a, b}	-0.246	(- -)	0.637	



	Piperacilina-Tazobactam ^a	0.057	(+)	0.913
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima ^a	0.132	(+ +)	0.802
	Gentamicina ^{a, b}	0.313	(+ +)	0.545
	Piperacilina-Tazobactam ^a	0.339	(+ +)	0.510
<i>Enterobacter spp.</i>	Ampicilina ^a	0.771	(+ + + +)	0.072
	Gentamicina ^{a, b}	0.788	(+ + + +)	0.062

Antibiótico del grupo A ^a. No antibiótico del grupo A del CLSI version 2020 ^b

Correlación negativa perfecta (- - - -)

Correlación negativa muy fuerte (- - -)

Correlación negativa considerable (- -)

Correlación negativa media (-)

Correlación negativa débil (-)

Correlación positiva débil (+)

Correlación positiva media (+ +)

Correlación positiva considerable (+ + +)

Correlación positiva muy fuerte (+ + + +)

Correlación positiva perfecta (+ + + + +)

10. Discusión

Dentro de este estudio sobre la relación entre el consumo de antibióticos y la RAM en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México, se midió el consumo de antibióticos con la DDD 100 camas-día. Se ha señalado que este indicador refleja las actividades de los PROAs hospitalarios, aunado a que es necesario medir en esta forma el consumo de antibióticos especialmente en relación con la resistencia a los antimicrobianos. (42)

En este estudio se reportó a ceftriaxona, meropenem y piperacilina-tazobactam como los 3 antibióticos más consumidos en el hospital. Similarmente, un estudio sobre el consumo de los antibióticos a nivel hospitalario en México (7), reportó que en los hospitales que presentan entre 100 a 200 camas, los grupos de antibióticos que más se consumen son las cefalosporinas seguidas por carbapenémicos.

En un estudio sobre la vigilancia de los niveles de uso de antibióticos realizado en 6 hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México con bases de datos de 1995, (40) se identificó a los siguientes grupos de antibióticos con un alto nivel de consumo según sus DDD por 100 camas-día: cefalosporinas=36, betalactámicos=21.20 y aminoglucósidos=14.40; y, a diferencia de este estudio, el



nivel más alto de consumo de un antibiótico en los años de estudio no supera los 12.20 DDD 100 camas-día.

En el presente estudio, el consumo de ciprofloxacino disminuyó en un 59.6% comparando el último año de estudio con el primero. Esto puede deberse al PROA implementado en el hospital desde el 2013, y los cambios en las guías terapéuticas, ya que se establece como uno de los principios básicos de la profilaxis quirúrgica el evitar preferentemente el uso de quinolonas sistémicas. Estudios de otros países han concluido que el aumento en el consumo de fluoroquinolonas es una preocupación que requiere estrategias enfocadas. (43)

Según una revisión sistemática de Mulani y colaboradores en 2019, reporta que cada año que pasa, el número total de antibióticos efectivos contra el grupo ESKAPE está disminuyendo; el análisis de las listas de antibióticos recomendadas en las directrices del CLSI reveló que muchos antibióticos sugeridos contra ESKAPE desde 2010 se han eliminado, y se han adicionado pocas combinaciones de antibióticos. Además, se ha reportado resistencia contra algunos de estos antibióticos recién agregados. (44) Según los resultados obtenidos en este estudio los cuales no fueron significativos, a pesar de que el nivel de consumo de los antibióticos del grupo A fue menor en promedio comparado con el no grupo A; al relacionarlos con el aumento en la resistencia, resultó haber relación mayormente positiva con los antibióticos del grupo A de cada grupo bacteriano (10 de 15 veces) en un 67%; lo que indica que solo el 33% de los antibióticos del grupo A tienen una correlación negativa, pese a las recomendaciones del CLSI.

En un estudio realizado en Alemania (Renschmidt et al, 2017), se recabaron datos de consumo del período 2001-2015 en diversos hospitales de la región y en los cuales no se reportan PROAs; observaron un marcado aumento en la densidad del uso de carbapenem de 7.6 a 25 (230%) y el uso de piperacilina-tazobactam de 4.2 a 14.6 (247%), aunado a que la proporción de aislados de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* que eran resistentes a cefalosporinas de tercera generación aumentó notablemente inicialmente, luego permaneció estable durante el tiempo subsecuente del periodo de estudio. (45)



Al igual que otros estudios sobre la identificación de resistencia antimicrobiana en hospitales de México (46) (47) el grupo bacteriano más comúnmente identificado fue *Escherichia coli*, el grupo bacteriano que no tuvo identificaciones en este estudio debido a que no existió reporte alguno de este fue *Acinetobacter baumannii*, esto es un hallazgo importante en un hospital, debido a que en gran parte de los hospitales del mundo y en México se han reportado brotes debido a esta bacteria;(48) (49) sin embargo, se tiene evidencia que para poder controlarlos es de suma importancia, el mantenimiento de la higiene de manos, medidas de limpieza y desinfección ambiental al igual que educación continua al personal (50), las cuales, son abordadas en el PROA del hospital. (8)

En este estudio se analizó el número de grupos bacterianos resistentes a cada antibiótico seleccionado y la tasa de resistencia de los mismos. El número de estos grupos tuvo una clara tendencia hacia la baja, lo que afirma lo descrito por un estudio realizado en el mismo hospital, (8) aunado a la evidencia de una revisión sistemática donde se encontraron cambios estadísticamente significativos en la RAM después de la implementación de un PROA. (15)

El análisis sobre la tasa de los grupos bacterianos resistentes de este estudio presentó limitaciones debido a que, en los años de estudio, los antibióticos reportados en los antibiogramas eran diferentes para cada año; un ejemplo de ello fue que durante el 2013 a 2015 la ceftazidima aparecía en los antibiogramas para *Escherichia coli*, y para los años posteriores ya no lo hacía. En un estudio realizado en España (Betrán et al, 2015), mencionan que la importancia de conocer la tasa de resistencia para cada antibiótico a lo largo del tiempo proporciona las bases para indicar un tratamiento empírico ideal (51). Dentro de ese estudio se señala una tasa de resistencia <5% de *Escherichia coli*, para fosfomicina y nitrofurantoína, en este estudio existió una tasa de resistencia similar para amikacina.

La relación entre el consumo de los antibióticos y la resistencia de las bacterias seleccionadas para este estudio, fue si bien no estadísticamente significativa, positiva casi en la totalidad de las veces; lo que significa una relación entre el nivel de consumo de los antibióticos con el aumento en la resistencia de los mismos, lo



que tiene similitudes con otro estudio donde se detectó solo 1 de 12 correlaciones negativas. (26) Las correlaciones negativas en este estudio, a pesar de no ser estadísticamente significativas, deberán ser evaluadas en el contexto de las guías de práctica clínica locales y regionales, para valorar la implementación consciente y cautelosa de la utilización de los mismos.

La principal limitante de este estudio fue el tamaño de muestra reducido por lo que no se tuvo poder para calcular las tendencias observadas y el que las correlaciones no tuvieron significancia estadística. Otra limitante del diseño de estudio es la imposibilidad de permitirse mencionar una asociación causa efecto entre las variables del estudio a pesar de su significancia, ya que se caería en una falacia ecológica, (18) es decir que no podemos afirmar que solo el consumo de antimicrobianos esté aumentando la resistencia de las bacterias aisladas en el hospital sino que se deben considerar otros factores como los físicos. Se debe tener en cuenta la posibilidad de realizar estudios más centrados en la exposición a nivel individual para confirmar o descartar las relaciones que aquí se establecen.

El estudio de la relación entre el consumo de los antibióticos y la resistencia de las bacterias, es sin lugar a dudas necesario para reforzar los PROAs en los diferentes niveles de atención en salud, incluso en la comunidad. En México a pesar de los acuerdos para la implementación de los PROAs existen pocos estudios publicados; últimamente (Miranda-Novales, et al. 2020) han documentado el nivel de consumo de los antibióticos a nivel intrahospitalario en DDD 100 camas-día, (7) lo cual favorece la implementación y monitoreo de los PROA, por lo tanto se debe considerar la implementación sobre la estandarización de esta medida en todos los hospitales y centros de salud a fin de reconocer los niveles de consumo de antibióticos a los que la población mexicana está expuesta.

Si bien, en México se ha avanzado en la identificación de la resistencia de las bacterias, mediante identificación de genes de resistencia, (52) (53) colección de aislamientos intrahospitalarios y formación de redes para la vigilancia de la farmacorresistencia (31); esta información debe ser considerada para un estudio multidisciplinar en los diferentes niveles de atención brindando las herramientas



necesarias para la identificación de la epidemiología local, aunado al fortalecimiento de información de la Red RHOVE para conocer la epidemiología nacional.

Hoy día existen diferentes estrategias para combatir el problema de salud pública que representa la RAM y el alto nivel de consumo de los antibióticos; como son, el tratamiento con combinación de antibióticos, la terapia con bacteriófagos, péptidos antimicrobianos, nanopartículas de plata; (44) sin embargo, algunas de estas terapias aún se encuentran en estudio.

Una estrategia reciente del mes de julio de 2020 por parte de la OMS es el lanzamiento del Fondo de Acción RAM, el cual es una colaboración de esta organización con las empresas farmacéuticas para crear nuevos antibióticos (2 a 4 para el año 2030) con la finalidad de aminorar la crisis en el desarrollo de nuevos tratamientos. (54)

Sin duda alguna, la posibilidad de que este problema de salud pública incrementé en los próximos años dependerá de las acciones que hagamos hoy, por tanto, es imprescindible aminorar el progreso de este mediante la utilización correcta de los antibióticos en todos los sectores.

11. Conclusiones

El analizar la tasa de resistencia de los diferentes grupos de bacterias causantes de las IAAS y el nivel de consumo de los antibióticos de forma estandarizada apegados a metodologías internacionalmente reconocidas como el DDD 100 camas-día a nivel intrahospitalario puede reforzar los PROAs y el tratamiento empírico; en este estudio se obtuvieron resultados que si bien no fueron estadísticamente significativos, con correlaciones negativas en un 33% de las veces, las cuales deberán ser valoradas por el personal de salud que encabeza el PROA para dirigir las acciones que considere pertinente; sin embargo, al ser este un estudio ecológico se debe tener en cuenta la posibilidad de realizar otros estudios de relación entre estas dos variables centrados en la exposición individual.



12. Recomendaciones

1. El monitoreo del nivel de consumo de antibióticos en los hospitales es fundamental para emprender acciones que dirijan las guías clínicas en beneficio de los pacientes, la formación o fortalecimiento de la vigilancia intrahospitalaria de consumo de antibióticos deberá incrementar en los próximos años siguiendo la metodología propuesta por la OMS para la estandarización en el reporte del nivel de consumo.
2. El reporte de las bacterias resistentes aisladas de los pacientes del hospital otorga información sobre la epidemiología local, la cual se debe priorizar al momento del emprendimiento o fortalecimiento de un PROA. La información que se genere de los grupos de bacterias, ya sea de carácter genético, bacteriológico o epidemiológico, se debe contemplar como una oportunidad multidisciplinar para la atención y detención del progreso de este problema de salud pública.
3. La relación entre el nivel de consumo de los antibióticos y la tasa de bacterias resistentes es una opción sencilla y económica de fortalecer los PROAs en los hospitales; sin embargo, al obtener esta relación con estudios ecológicos se tiene la limitante de la asociación causa-efecto.
4. Los PROAs en México son necesarios según las recomendaciones sectoriales que siguen las iniciativas mundiales de la OMS y la OPS; esto en gran medida a la evidencia que suponen los PROAs para el control de la RAM y la mejora del nivel de consumo de los antibióticos en los diferentes niveles de atención a la salud; por lo que los hospitales así como centros de salud deben ser conscientes de la utilidad estos programas estableciendo a un comité de uso racional de antibióticos o en su defecto un encargado de reportar estas dos variables acorde a lo establecido para la estandarización de las mismas.



13. Bibliografía

1. United Nations meeting on antimicrobial resistance. Bull World Health Organ. 2016 Sep 1;94(9):638–9.
2. O’Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014;3–6.
3. DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. [cited 2019 Oct 22]. Available from: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018
4. Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas 2020-2022. Octava Edición. Organización Panamericana de la Salud; 2019.
5. Levy-Hara G, Amábile-Cuevas CF, Gould I, Hutchinson J, Abbo L, Saxynger L, et al. “Ten commandments” for the appropriate use of antibiotics by the practicing physician in an outpatient setting. Front Microbiol. 2011;2(NOV).
6. Garza-González E, Franco-Cendejas R, Morfín-Otero R, Echaniz-Aviles G, Rojas-Larios F, Bocanegra-Ibarias P, et al. The Evolution of Antimicrobial Resistance in Mexico During the Last Decade: Results from the INVIFAR Group. Microb Drug Resist [Internet]. 2020 Feb 6 [cited 2020 Feb 12];mdr.2019.0354. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/mdr.2019.0354>
7. Miranda-Navales MG, Flores-Moreno K, López-Vida Y, Rodríguez-Álvarez M, Solórzano-Santos F, Soto-Hernández JL, et al. Resistencia antimicrobiana y consumo de antibióticos en hospitales mexicanos. Salud Publica Mex. 2020 Jan 1;62(1):42–9.
8. Castañeda-Méndez P. Impact of A Mobile App For Antibiotic Stewardship on The Incidence of Nosocomial Infections With Multidrug Resistant Micro Organisms. Biomed J Sci Tech Res. 2020 Mar 5;26(2).
9. Health Organization W. United Nations meeting on antimicrobial resistance. 2016 [cited 2019 Nov 9];638–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.020916>
10. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Vol. 10, Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health. Organización Panamericana de la Salud; 2001. p. 284–94.
11. Organization WH. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. 2015.
12. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: Revisión de problemas y políticas. Vol. 50, Salud Publica de Mexico. 2008.
13. García García M de L. Vigilancia epidemiológica de infecciones



- nosocomiales en un hospital comunitario de México: ¿Cómo vamos? [Internet]. Salud pública Méx vol.52 no.6 Cuernavaca nov./dic. 2010. [cited 2020 Jun 26]. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342010000600005
14. Del Grupo Eskape IAALADLSPB, Inf Microbiol E. Infecciones asociadas a la atención de la salud por bacterias del grupo eskape en un hospital de la Ciudad de México 2013-2017 Introducción. Vol. 39. 2019.
 15. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: A systematic review. Vol. 8, Antimicrobial Resistance and Infection Control. BioMed Central Ltd.; 2019. p. 1–13.
 16. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antimicrobianos>
 17. (PDF) Mecanismos de resistencia intrínseca y adquirida a antibióticos en bacterias [Internet]. [cited 2020 Feb 12]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/312324922_Mecanismos_de_resistencia_intrinseca_y_adquirida_a_antibioticos_en_bacterias
 18. Schechner V, Temkin E, Harbarth S, Carmeli Y, Schwaber MJ. Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance [Internet]. Vol. 26, Clinical Microbiology Reviews. Clin Microbiol Rev; 2013 [cited 2020 Jun 26]. p. 289–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23554418/>
 19. Mölstad S, Erntell M, Hanberger H, Melander E, Norman C, Skoog G, et al. Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme [Internet]. Vol. 8, The Lancet Infectious Diseases. Lancet Infect Dis; 2008 [cited 2020 Jun 26]. p. 125–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18222163/>
 20. OMS | Carga mundial de infecciones asociadas a la atención sanitaria. WHO. World Health Organization; 2013.
 21. Infecciones Asociadas a Cuidados de la Salud y la Resistencia Antimicrobiana en Bacterias del Grupo Eskape en México - La Medicina es Así [Internet]. [cited 2020 Feb 12]. Available from: <https://www.asieslamedicina.org.mx/infecciones-asociadas-a-cuidados-de-la-salud-y-la-resistencia-antimicrobiana-en-bacterias-del-grupo-eskape-en-mexico/>
 22. Velázquez-Acosta C, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P. Cepas E-ESKAPE multidrogoresistentes aisladas en hemocultivos de pacientes con cáncer. Salud Publica Mex [Internet]. 2018 Mar 23 [cited 2020 Jan 13];60(2,mar-abr):151. Available from:



<http://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/8767>

23. Resistencia a los antibióticos [Internet]. [cited 2019 Dec 17]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibioticos>
24. Seija V, Vignoli R. Temas de bacteriología y virología médica: Principales grupos de antibióticos. In 2005. p. 631–47.
25. Sobre CLSI: Quienes somos [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: <https://clsi.org/about/about-clsi/>
26. Joseph NM, Bhanupriya B, Shewade DG, Harish BN. Relationship between antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Clin Diagnostic Res.* 2015 Feb 1;9(2):DC08-DC12.
27. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan 15;44(2):159–77.
28. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012 Jan;30(1).
29. Antibióticos P de O del U de. Monitorización estandarizada del consumo hospitalario de antimicrobianos. 2018. p. 1–16.
30. Rodríguez-Ganen Odalis. Vigilancia del consumo de antimicrobianos en hospitales de México: situación actual y guía práctica para su implementación [Internet]. *Rev Panam Salud Publica* 32(5), 2012. 2012 [cited 2019 Oct 22]. p. 381–6. Available from: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rpsp/v32n5/v32n5a09.pdf
31. Garza-González E, Morfín-Otero R, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Flores-Treviño S, Rodríguez-Noriega E, et al. A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six-month period. *PLoS One.* 2019 Mar 1;14(3).
32. Martín Llaca-Díaz J, Mendoza-Olazarán S, Camacho-Ortiz A, Flores S, Garza-González E. E-Mail One-Year Surveillance of ESKAPE Pathogens in an Intensive Care Unit of Monterrey, Mexico. *Chemotherapy* [Internet]. 2012 [cited 2020 Mar 7];58:475–81. Available from: www.karger.com/che
33. 2020. Impact of Local Antimicrobial Stewardship Guidelines through a Cellphone App to Lower Hospital-acquired MDR Infections in a Private Hospital in Mexico City [Internet]. [cited 2020 Apr 11]. Available from:



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6808779/>

34. Homedes N. Temas de actualidad / Current topics. 2005;17(3):210–20.
35. Cusini A, Herren D, Bütikofer L, Plüss-Suard C, Kronenberg A, Marschall J. Intra-hospital differences in antibiotic use correlate with antimicrobial resistance rate in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A retrospective observational study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Jul 28;7(1).
36. Llaca-Díaz JM, Mendoza-Olazarán S, Camacho-Ortiz A, Flores S, Garza-González E. One-year surveillance of escape pathogens in an intensive care unit of monterrey, Mexico. *Chemotherapy* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Feb 12];58(6):475–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23548324>
37. Marlene I, Salgado R. Frecuencia de infecciones asociadas a la atención de la salud en los principales sistemas de información de México APUNTES EN SALUD [Internet]. Vol. 3. 2018 [cited 2019 Dec 10]. Available from: www.who.int/gpsc/background/es/index.html.
38. Rodríguez-Badillo R, Arellano GC, González Domínguez F, Suárez Velázquez M, Escalante SA, Barrón DM, et al. Programa de monitoreo bacteriológico y de regulación de uso de antibióticos. Experiencia en una unidad de cuidados intensivos Raymundo [Internet]. 2011 [cited 2019 Oct 21]. Available from: www.medigraphic.org.mx
39. Borja-Aburto VH. Estudios ecológicos. *Salud Publica Mex*. 2000;42(6):533–8.
40. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México | Benavides-Plascencia | Salud Pública de México [Internet]. [cited 2020 Aug 9]. Available from: <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6612/8177>
41. Mondragón Barrera MA. USO DE LA CORRELACIÓN DE SPEARMAN EN UN ESTUDIO DE INTERVENCIÓN EN FISIOTERAPIA. *Mov Científico*. 2014 Dec 1;8(1):98–104.
42. Momattin H, Al-Ali AY, Mohammed K, Al-Tawfiq JA. Benchmarking of antibiotic usage: An adjustment to reflect antibiotic stewardship program outcome in a hospital in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2018 May 1;11(3):310–3.
43. Garcell HG, Arias AV, Fernandez EA, Guerrero YB, Serrano RNA. Antibiotic consumption during a 4-year period in a community hospital with an antimicrobial stewardship program. *Oman Med J*. 2016 Sep 1;31(5):352–6.
44. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: A review. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul



- 12];10(APR):539. Available from:
</pmc/articles/PMC6452778/?report=abstract>
45. Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F. Surveillance of antibiotic use and resistance in intensive care units (SARI) a 15-year cohort study. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Dec 15;114(50):858–65.
 46. Velázquez-Acosta C, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P. Cepas E-ESKAPE multidrogresistentes aisladas en hemocultivos de pacientes con cáncer. *Salud Publica Mex.* 2018;60(2):151–7.
 47. Chavolla-Canal AJ, Gonzalez-Mercado MG, Ruiz-Larios A. Prevalencia de bacterias aisladas con resistencia antibiótica extendida en los cultivos de orina durante 8 años en un hospital de segundo nivel en México. *Rev Mex Urol.* 2016 Jul 1;76(4):213–7.
 48. Arroyave Y, Agudelo H, Rojas A. Caracterización de un brote de infección o colonización por *Acinetobacter baumannii*, en el Hospital Universitario San José, E.S.E., Popayán, Colombia [Internet]. Colombia; 2014 [cited 2020 Jun 23]. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v29n1/v29n1a7.pdf>
 49. Ramírez-Sandoval M de LP et al. Brote de infección nosocomial de vías respiratorias bajas por *Acinetobacter baumannii* en un servicio de Medicina Interna de un hospital general de la Ciudad de México [Internet]. México; 2013 May [cited 2020 Jun 23]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim133e.pdf>
 50. Escudero D, Cofiño L, Forcelledo L, Quindós B, Calleja C, Martín L. Control of an *Acinetobacter baumannii* multidrug resistance endemic in the ICU. Recalling the obvious. *Med Intensiva.* 2017 Nov 1;41(8):497–9.
 51. Betrán A, Cortés AM, López C. Evaluation of antibiotic resistance of *Escherichia coli* in urinary tract infections in Primary Care Barbastro Sector (Huesca). Vol. 28, *Rev Esp Quimioter.* 2015.
 52. Caballero-Flores GG, Acosta-Navarrete YM, Ramírez-Díaz MI, Silva-Sánchez J, Cervantes C. Chromate-resistance genes in plasmids from antibiotic-resistant nosocomial enterobacterial isolates. *FEMS Microbiol Lett* [Internet]. 2012 Feb [cited 2020 Jul 12];327(2):148–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22136744/>
 53. Silva-Sánchez J, Cruz-Trujillo E, Barrios H, Reyna-Flores F, Sánchez-Pérez A, Garza-Ramos U, et al. Characterization of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance (PMQR) Genes in Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Pediatric Clinical Isolates in Mexico. *PLoS One* [Internet]. 2013 Oct 17 [cited 2020 Jul 12];8(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24147104/>
 54. About Us - AMR Action Fund : AMR Action Fund [Internet]. [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://www.amractionfund.com/about-us/>



14. Anexos



Registro ante CONBIOÉTICA: 17CEI00420160708
FWA: 00015605

Cuernavaca, Morelos, a 12 de junio de 2020

PT: 589

Luis Humberto González Ramírez
Maestría en Salud Pública en Enfermedades Infecciosas
Presente

En relación a su proyecto terminal titulado **“RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE MÉXICO”**, me permito informarle que este Comité de Ética en Investigación le otorga el dictamen de:

Exento de Revisión

Lo anterior debido a que su investigación no incluye sujetos humanos y/o la base secundaria que está utilizando ya ha sido revisada y aprobada por este u otro Comité de Ética o se trata de una base de datos pública.

Le solicito atentamente que en caso de ocurrir algún cambio o actualización de datos que afecten el planteamiento actual de su proyecto terminal, lo comunique oportunamente para someterlo a consideración de este Comité.

Atentamente

Dra. Angélica Ángeles Llerenas
Comité de Ética en Investigación
Presidente

ccp. Dra. Guadalupe Delgado Sánchez – Coordinadora de la Maestría en Salud Pública en Enfermedades Infecciosas
Archivo.



15. Agradecimientos

A Dios por todas las bendiciones que nos da a diario y que contribuyen a seguir adelante con nuestros proyectos de vida.

A mi esposa por su apoyo incondicional en nuestra vida juntos, brindándome su amor y comprensión durante la maestría y en la elaboración de este proyecto.

A mis padres, mi hermano y su familia, por creer en mí y apoyarme durante esta etapa de mi vida profesional.

Al Dr. Jesús Silva, mi director de este proyecto, por su dedicación hacia todos sus alumnos, porque además de ser excelente maestro sea excelente ser humano, y porque gracias a él, me convencí de estudiar esta maestría desde la primera feria de posgrados del CISEI.

A la Dra. Anahí Dreser, mi admiración, por enseñarme que se puede llegar a incidir en todos los niveles de salud cuando se lucha por algo necesario para el bien de la humanidad, y mi gratitud por el tiempo que dedico a cada detalle de este proyecto incluida su gestión.

Al Dr. Paulo Castañeda, por demostrarme que existen médicos especialistas que no únicamente hacen frente a los problemas individuales, si no que muestran un interés en beneficio de la población y crean proyectos en beneficio de la misma.

Gracias a las personas que aportaron con sus enseñanzas, datos o tiempo a la conclusión de este proyecto, el cual deseo sea el primero de muchos en beneficio de la población.