



ACTA DE LA SESIÓN DE LA ANMM DEL 17 DE FEBRERO DE 2016

Simposio

El problema de la resistencia bacteriana en México.

Coordinador-Dr. José Sifuentes Osornio

Inicialmente el Dr. Sifuentes hizo una breve presentación de los participantes en el simposio y comento que la resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud que es grave a nivel global y que hay que atenderlo.

Panorama global de la resistencia-Dr. José Sifuentes Osornio

Para iniciar su intervención el Dr. Sifuentes resaltó que hay algunas comunicaciones de organizaciones internacionales sobre el tema de la multirresistencia microbiana que reseñaría. Entre éstas está la World Alliance Against Antibiotic Resistance (WAAAR) que se constituyó en junio del 2014 por 700 individuos de 55 países sustentada en Europa, originalmente y que ha establecido una serie de principios para contender con el problema.

El problema es muy grave ya que alrededor de 50,000 pacientes mueren al año por infecciones causadas por bacterias multirresistentes tan sólo en EUA y Europa, que son el país y región que tienen mejores condiciones de salud. Por ello, ésta es una de las mayores amenazas para las instituciones de salud en todo el mundo.

Adicionalmente comentó que la resistencia a los antiretrovirales se ha presentado en varias regiones del mundo, causada porque los pacientes no tienen apego al tratamiento. Otro problema muy serio lo constituye la tuberculosis multidrogo resistente (TMDR) y peor aún la tuberculosis ultrarresistente (XER) de la que hubo 480 casos en el mundo en 2013.

En abril de 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó un informe sobre la vigilancia de la resistencia a antibióticos, el primero a nivel global (incluye 114 países), en el que además de otros puntos que la resistencia compromete a los tratamientos de las infecciones.

Así pues el Dr. Sifuentes recalcó que los pacientes con infecciones causadas por bacterias resistentes tienen peor pronóstico y más mortalidad.

El Dr. Sifuentes comentó que la resistencia ya afecta al antibiótico moderno y afecto a todos los de la familia de los betalactámicos (BL), como las cefalosporinas, incluyendo las de tercera generación y las penicilinas. Asimismo, dio varios ejemplos en los que hay un problema de resistencia, entre ellas:



- Son ya frecuente en, gran parte de África y en el sureste de Asia los casos de *Plasmodium falsiparum* resistente a artemisina.
- La artemisina es un derivado natural de una planta china llamada *Artemisia annua* y es el fármaco antipalúdico más eficaz.
- Otro caso preocupante lo constituye el aumento en la frecuencia de infecciones en todo el mundo provocados por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes.
- En cuanto a *Neisseria gonorrhea* resistente a quinolonas y cefalosporinas de tercera generación se han aislado en 10 países.
- El *Streptococcus pneumoniae* ha cobrado importancia porque el 50% de los aislados en Latino América y Asia tienen resistencia a penicilina.
- La resistencia a vancomicina se ha generalizado en cepas de *Staphylococcus aureus*, inicialmente fue detectada en forma de brotes.
- El caso de *Clostridium difficile*, es un problema ya que la cepa hiper-virulenta NAP1/B1/027 es resistente a quinolonas. Esta bacteria causa infecciones nosocomiales, principalmente en hospitales de segundo y tercer nivel.
- También existen problemas con otras bacterias Gram negativas, como *Neisseria gonorrhoeae*, o *Salmonella Typhi*, ya que se aíslan cepas resistentes a ampicilina cloranfenicol y quinolonas.
- Son también frecuentes infecciones de *Shigella spp* multirresistente a macrólidos y quinolonas.
- En el caso de *Vibrio cholerae* se detectan cepas resistente a tetraciclina y a quinolonas.
- Los organismos que son la causa más frecuentes de infecciones en hospitales como *Escherichia coli*, otras enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Acinetobacter baumannii*, es frecuente aislar cepas resistentes a carbapenemos, dejando pocas opciones terapéuticas.

De manera muy favorable, el Presidente estadounidense Barack Obama fue sensible a la problemática de la resistencia a los antimicrobianos y en marzo de 2015 escuchando ese problema lanzó la propuesta de un plan nacional para contender con la resistencia (National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria) que involucra a todos los departamentos de EUA. Esta iniciativa no sólo afecta a EUA, sino que tiene un impacto global, ya que la OMS en su asamblea de mayo del 2015, aprobó lo planteado en la iniciativa de Obama, comprometiendo a todos los estados miembros de esta organización.

El plan de Obama propone entre otros puntos:

1. Reducir la emergencia de cepas resistentes y prevenir la diseminación de infecciones causadas por gérmenes resistentes.
2. Fortalecer los esfuerzos nacionales, coordinados de manera central por el sector salud, de vigilancia epidemiológica para combatir la resistencia antimicrobiana.
3. Desarrollo y uso de pruebas diagnósticas rápidas e innovadoras para la detección de bacterias resistentes.



4. Acelerar la investigación básica y aplicada y el desarrollo de nuevos antibióticos. Otras estrategias terapéuticas y vacunas.
5. Mejorar la colaboración internacional y las capacidades la resistencia a antibióticos. Atender la prevención, el desarrollo de programas de vigilancia y la investigación y desarrollo de antibióticos.

Como conclusión el Dr. Sifuentes dijo que los antibióticos son de enorme importancia para el cuidado de la salud, por eso la UNESCO decretó a los antimicrobianos como patrimonio intangible de la humanidad (ésta fue una solicitud que le hizo a la UNESCO la WAAAR cuando se inició). Así pues, el fenómeno de la multirresistencia es un problema de magnitud similar a la del cambio climático global y la deforestación.

Nuevas formas diagnósticas: aplicación de la biología molecular y su relación con la epidemiología-Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño.

El Dr. Alfredo Ponce de León agradeció la invitación y comentó que cuando el Dr. Sifuentes lo invitó a participar en el simposio, le pidió que comentará sobre algún tipo de solución al problema de la multirresistencia a antibióticos, pero que esto no es nada sencillo. Lo que presentará es algunos ejemplos de lo que las herramientas moleculares pueden hacer para contender con este problema.

Uno de lo que es posible hacer ahora mediante técnicas moleculares es identificar genéticamente los factores de resistencia que tiene alguna bacteria. Esto es muy importante, tanto para determinar el tratamiento de elección, como para hacer epidemiología molecular y encontrar el foco de contagio, así como trazar el cauce de una infección.

El Dr. Ponce de León hizo una breve descripción de las características genéticas de las bacterias y de los genes que cosifican para la resistencia a antibióticos, que permiten trazar en distintas muestras de individuos infectados, o incluso del medio ambiente dentro o fuera de los hospitales, a alguna clona (definida como todas las bacterias que pertenecen al mismo linaje), o los genes que confieren la resistencia a los antibióticos que pueden transferirse entre distintas clonas, o incluso distintas especies de bacterias.

Así pues, comentó el Dr. Ponce de León, que de cualquier tipo de muestra se puede detectar en un sólo día la presencia de determinados antígenos, o de genes mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), así como detección de gérmenes mediante la tinción de Gram. Estas técnicas existen desde hace tiempo, pero no están disponibles en la mayoría de los hospitales, que hacen cultivos de bacterias y luego las identifican mediante pruebas bioquímicas. Comentó que incluso si se cuenta con un cultivo, existen pruebas como el Malditof, (que se basa en la secuenciación de péptidos por espectroscopía de masas) para identificar a las bacterias más rápido. Asimismo comentó que es posible clasificar a las bacterias realizando la secuenciación de parte de su material genético (creando lo que se llama secuencia-tipos) e identificar los cambios puntuales en esas



secuencias (estos cambios se conocen como *snips*). Resaltó que una de las técnicas moleculares que mayor información proporciona, ya que refleja de manera global el genoma de una bacteria es la electroforesis en geles de campos pulsados.

Comentó cómo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) se han implementado algunas de estas herramientas moleculares y se realizan cotidianamente. Por ejemplo mediante PCR y secuenciadores automáticos, se puede saber en 6 a 8 horas si una infección es causada por *S. aureus* y de serlo, si la cepa es meticilina resistente. Asimismo, comentó que en el área de terapia intensiva de este instituto se puede hacer perfiles genéticos de las bacterias que infectan a distintos pacientes para identificar su clonalidad mediante electroferotipos, usando campos pulsados, y se pudo comprobar que las bacterias que causaban las infecciones prevalentes se pasaban por las manos del personal. Este resultado muestra por qué la técnica de los campos pulsados es el estándar de oro porque se ve todo el genoma de las bacterias.

Otro caso que se registró en el INCMNSZ, ocurrió de marzo a junio del 2012, periodo en el que se presentaron múltiples infecciones de *A. baumannii* resistentes a todos los antibióticos que se pueden usar, salvo a colistina, que resultó ser una clona nueva. Para determinar la fuente de contagio se realizó un estudio de casos y controles, y se determinó que hubo 2 eventos en los que se introdujo la clona al Instituto, se identificaron los pacientes iniciales y los hospitales de dónde venían.

Comentó además que si las bacterias son resistentes a carbapenem, ya no hay ningún tipo de betalactámico eficiente para el tratamiento de las infecciones. En el INCMNSZ en el periodo de julio de 2013 a 2014 se identificaron diversos aislamientos de *E. coli* y *Enterobacter cloacae* resistentes a carbapenem. Para hacer el estudio de epidemiología molecular de la resistencia a betalactámicos, se realizaron los primeros para identificar por PCR a los genes que codifican para las betalactamasas (produciendo 22 segmentos distintos). Este análisis permitió determinar que la resistencia se debía a la presencia de una betalactamasa, llamada Nueva Delhi, en un plásmido transferible. Se determinó que un paciente con una infección causada por una cepa de *E. cloacae* resistente a todo menos a colistina, le pasó el plásmido que codificaba para la carbapenemasa a *Klebsiella pneumoniae*, que infectó a cinco pacientes en fila, por lo que hubo una expansión clonal.

Mediante esta estrategia se identificó el plásmido y sirvió para poner freno a la epidemia mediante la estrategia de poner a los enfermos infectados con las cepas resistentes a carbapenem codificada en el plásmido, aislados en regiones del hospital en el que se tenía un cuidado extremo. Esto permitió controlar el brote de bacterias resistentes a carbapenem después de 6 meses, cosa que constituye un gran éxito, pues en países como Israel y Grecia, esto no se ha podido hacer.



Comentó que en los grandes hospitales se pueden usar estas estrategias para controlar los brotes de bacterias con ciertas resistencias, aunque esto no da herramientas terapéuticas para tratar a los pacientes infectados con bacterias multirresistente.

Para terminar el Dr. Ponce de León dijo que el futuro es identificar blancos en las bacterias que permitir poder volver usar antibióticos de manera efectiva para contender con las infecciones.

Unidades en riesgo. El control en la unidad de terapia intensiva-Dr. Alejandro Ernesto Macías Hernández. Universidad de Guanajuato. SNI 2

Para iniciar el Dr. Macías dio las gracias por haber sido invitado a participar en el simposio, dijo que lo consideraba un honor. Comentó que hablaría de la resistencia en las unidades de terapia intensiva, que es en donde se gestan los principales problemas de hospitales de segundo y tercer nivel.

Relató que tradicionalmente las infecciones que se veían en estas unidades se debían a procedimientos quirúrgicos, pero ahora esta fuente de infecciones tiene una importancia menor. Así pues, la infección de herida quirúrgica en el INCMNSZ limpia es prácticamente cero (se implementó el programa de herida quirúrgica limpia).

La segunda generación de infecciones intrahospitalaria tiene como principales fuentes son los dispositivos médicos, los ventiladores, los catéteres que se asocian con infecciones urinarias.

Las infecciones causadas por gérmenes multirresistentes constituyen la tercera generación, y se considera que por lo menos en los próximos 10 años serán el problema. Esto es tan grave que para muchos autores estamos en la era pos antibiótico. También comentó el Dr. Macías que hay hospitales que tienen las tres generaciones de infecciones de manera simultánea.

Dijo que en las unidades de terapia intensiva se concentran los pacientes con mayor riesgo de infecciones y que se requiere del acompañamiento de todo el personal a los pacientes para contender con este problema. Resaltó que se estima que en estas unidades >50% de los antibióticos que se aplican de manera indiscriminada a los pacientes, son innecesarios. Esto genera una enorme presión selectiva para los microorganismos resistentes a antibióticos. Así pues, comentó que en las terapias intensivas de México ya no se usan cefalosporinas de tercera generación, por la gran abundancia de bacterias que contienen betalactamasas que les confiere resistencia a estos antibióticos; son también frecuentes las cepas de *Enterococcus* que son resistente a vancomicina. Otro dato que refleja el grave problema que tenemos en estas unidades es que en algunos hospitales se gasta gran parte



del presupuesto institucional en la compra de colistina para tratar infecciones causadas por *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, ya que suele ser el único antibiótico de elección en estos casos. Además es claro que mientras más antibióticos se usan, hay más casos de *C. difficile*.

El Dr. Macías se preguntó en qué sentido se necesita el acompañamiento de los pacientes en la unidad de terapia intensiva, Resaltó que una de las tareas más importantes que se requieren es identificar los pacientes sépticos para darles un tratamiento adecuado con antibióticos, para determinar el antibiótico de elección optimizando las dosis, y opciones terapéuticas, así como la producción de toxinas del agente causal. Resaltó cómo en el INCMNSZ se realizan reuniones semanales de un equipo multidisciplinarios para ver cada caso que se encuentra en la Unidad de Terapia Intensiva, discutiendo la sensibilidad de los gérmenes presentes y ajustando las dosis a aplicar, entre otros puntos.

El Dr. Macías presentó como una estrategia adecuada para seguir en las terapias intensivas, es aplicar un esquema de tratamiento de antibióticos de manera rápida, con antibióticos de amplio espectro y quitar rápido los antibióticos que están de sobra, una vez hecho el diagnóstico específico. Este esquema de desescalamiento se aplica en el INCMNSZ.

También resaltó que es importante conocer posibles interacciones negativas entre los antibióticos, así como la fármaco-dinámica de cada uno de ellos, de modo que se pueda definir la manera que se deben prescribir, si se aplican de manera continua y las dosis que se requieren. Una vez que se tienen las dosis diarias definidas, deben existir centinelas de resistencias y consumo.

Dentro de los antibióticos de mayor efectividad, contra los cuales ya hay problemas de resistencia, el Dr. Macías resaltó al carbapenem, la vancomicina, y las equinocandinas para el tratamiento de micosis.

Por último, el Dr. Macías comentó que no se puede controlar la resistencia a antibióticos, sin controlar las infecciones, que es fundamental contar con agua limpia y buenas condiciones de higiene. Se requiere por tanto, un buen sostén de microbiología, que de servicio como la detección de toxinas, por ejemplo. Es importante contar con un “paquete” que mantenga en cero las bacteremias, reducir las infecciones asociadas al uso de ventilador, y que el personal de salud se vacune. Dijo que en nuestros hospitales no es viable bañar a los pacientes con clorhexidina (en EUA se bañan el 90% de los pacientes de terapia intensiva con este compuesto), pero que hay que mantener una higiene extrema para prevenir las infecciones.

Nuevas moléculas ¿Existen? ¿Serían eficaces?-Dr. Adrián Camacho Ortiz. Universidad Autónoma de Nuevo León. SNI 1



Para iniciar su intervención el Dr. Camacho le agradeció la invitación para participar en el simposio al Dr. Sifuentes. Comentó además, que no tenía conflictos de interés para hacer la presentación.

Entrando en materia, resaltó que el panorama es sombrío, ya que cualquier hospital tiene problemas con las resistencias que presentan los gérmenes que infectan a sus internos, por ejemplo se refirió a las infecciones por *C. difficile*, y por *P. aeruginosa* que puede llegar a causar el 50% de las infecciones intrahospitalarias.

El Dr. Camacho comentó que hay un hueco en la generación de nuevas moléculas por parte de la industria, y que este vacío en la búsqueda de nuevos antibióticos es una cuestión de dinero; a las compañías farmacéuticas no les interesa invertir en un producto que sólo se usa 5 días para contender con una infección, comparado con medicamentos para tratar padecimientos crónicos, que generalmente se consumen por años. Por ello es prioritario bajar los costos de generación de nuevos antibióticos, y se refirió a lo planteado en el programa de Obama para incentivar esta actividad.

Posteriormente mencionó algunos ejemplos de nuevos medicamentos que tratan de contender con la aparición de resistencias. Entre estos nuevos fármacos están:

- Cefalosporina de quinta generación que se combinan con inhibidores de betalactamasas y carbapenemasas.
- Ceftriona, de quinta generación, que se puede usar en tejidos blandos y neumonías.
- Tedizolid, que es útil para tratar infecciones cutáneas de *S. aureus*, incluidas cepas resistentes a meticilina, y que tiene menos efectos adversos que antibióticos relacionados.
- Dalbavancina, antibiótico que puede ser administrado una vez a la semana.
- Quinolona Levofloxacina.
- Ceftazidime-avibactam.

Comentó que desafortunadamente estos antibióticos no tienen un nuevo blanco de acción, y por ello, prácticamente ya tenemos resistencia en cuanto salen al mercado.

Por otra parte, relató algunas estrategias para tratar de contar con antibióticos realmente novedosos.

Uno de los ejemplo de lo que es pensar en cosas diferentes se basó en el hecho de que sólo entre el 1% y el 2% de los microorganismos que hay en la tierra se pueden cultivar. Pensando en esta situación y tratando de aislar cepas productoras de anticuerpos novedosos, se diseñó el llamado iChip que se trata de una pequeñísima caja de Petri en la que se hace una dilución de la tierra de tal modo en que sólo se encuentre una sola bacteria en esta caja. Este chip se cubre con una membrana semipermeable que permite el flujo de moléculas y factores de crecimiento presentes en la tierra en la que se coloca el iChip. Este



dispositivo es 3000 veces más efectivo para el cultivo de bacteria del suelo, comparado con técnicas tradicionales. Con esta estrategia se aisló la bacteria Gram-negativa *Eleftheria terrae* que produce el antibiótico llamado teixobactina que es más eficiente que la vancomicina. La teixobactina actúa en la pared celular de Gram positivos y también Gram negativos, y la fecha no se ha detectado cepas resistentes.

Otro enfoque es el uso de antivirales para tratamiento antibacteriano; así se ha usado el inhibidor del correceptor CCR5, para tratar infecciones de *S. aureus*. Otros ejemplos novedosos son el uso de estrategias moleculares para introducir dentro de las bacterias a fagos o lisozimas.

En cuanto al uso de anticuerpos monoclonales para tratar infecciones, el Dr. Camacho comentó que hay muy pocos estudios, con la excepción del caso de *C. difficile*, o de la influenza.

Para terminar el Dr. Camacho dijo que la respuesta a las preguntas planteadas es que hay pocas moléculas nuevas, no hay blancos diferentes, y si tuviéramos nuevos antibióticos, no se saben si serán eficaces. En conclusión, comentó que se necesita buscar antibióticos que tengan nuevos blancos de acción.

Discusión y conclusiones.

- El Dr. Juan Garza planteó que en medicina veterinaria se usa el 70% de los antibióticos que se producen, y que se utilizan como como promotores del crecimiento, para tener mayor producción, sobre todo en la industria avícola y porcícola. Dijo el Dr. Garza que en Dinamarca prohibió el uso de antimicrobianos en puercos y promovieron buenas prácticas con lo que se logró terminar con el consumo de antibióticos como promotores de crecimiento. Por ello considera importante que las propuestas de Obama y la de la OMS para contender con la resistencia a los antibióticos sean analizadas y atendidas por la Organización Mundial de Salud Animal. Que es prioritaria la atención integrada de un uso racional de antimicrobianos, y que la ANMM puede tomar la iniciativa de una estrategia conjunta para ver el problema en relación con la salud animal y humana.
- El Dr. Ignacio Santos extendió una felicitación al Dr. Sifuentes y a los participantes en el simposio, pues se trata de un problema de salud pública que no ha tenido la atención adecuada. Comentó que a 20 años de que se constituyó la red de vigilancia epidemiológica, hay muy poco avance en cuanto a la información disponible sobre las resistencias a antibióticos. Además, salvo algunas excepciones como el INCMNSZ, la mayoría de los hospitales no tienen laboratorio de microbiología. Así pues, las decisiones que se toman con respecto al uso de antibióticos se hacen con datos de otros países, por lo menos esto sucedía hasta el 2009, cuando se llevó a cabo la NOM para infecciones nosocomiales. Resaltó que es muy importante que sepamos qué está pasando en esta materia, es importante tener un sistema de información que no sólo se base en la información de los hospitales, pues tenemos



poca información de lo que pasa en la comunidad. Relató que cuando se pidió que se presentara una receta para vender los antibióticos pensamos que se tendría un control, pero se usó la puerta falsa para contender con este requerimiento y se abrieron los consultorios asociados a farmacias.

En relación al comentario del Dr. Santos, el Dr. Macías comentó que coincidía con que una de las mejores inversiones que puede hacer el país son las áreas de diagnóstico en los hospitales; que cada institución debe contar con un buen laboratorio de microbiología. Asimismo dijo que ya es hora de que tengamos un buen sistema nacional de información sobre resistencia a antibióticos que puede reportar matrices de frecuencias.

***El texto de esta ponencia se encuentra disponible en la página de la ANM**