

La amenaza silenciosa de las resistencias bacterianas

The silent threat of bacterial resistance

Rodrigo J Fernandez Avello^a, Bruno Dell'Agostino^b

Resumen

Las resistencias bacterianas a antimicrobianos representan uno de los principales problemas en la actualidad, encontrándose dentro de las principales causas de muerte en todo el mundo. Latinoamérica y Argentina, lejos de ser una excepción, presentan incidencias crecientes de infecciones por gérmenes resistentes. Cada día, se conocen mejor los mecanismos de resistencia que presentan los bacilos gram negativos y algunos cocos positivos. El problema no surge sólo por el sobreuso de antimicrobianos en la medicina clínica. Su sobreutilización para maximizar los beneficios productivos en la pesca, la ganadería y la agricultura contribuyen a esta situación. Desde la perspectiva de la atención primaria de la salud, consideramos fundamental conocer todos los aspectos que forman parte de esta problemática para intentar mitigar el daño que las resistencias bacterianas generan a nivel global. Argentina se transformó en el primer país de la región y del continente en contar con una ley para prevenir y controlar la resistencia a los Antimicrobianos. Consideramos de vital importancia que se fomenten más y mejores políticas sanitarias de orden público para enfrentar este creciente desafío.

Abstract

Nowadays, bacterial resistance to antimicrobials is one of the main problems, being one of the leading causes of death worldwide. Latin America and Argentina, far from being an exception, have an increasing incidence of infections by resistant germs. Every day, the resistance mechanisms of gram-negative bacilli and some positive cocci are better known. The problem does not arise only because of the overuse of antimicrobials in clinical medicine. Its overuse to maximize productive benefits in fishing, livestock, and agriculture also contributes to this issue. From the perspective of primary health care, it is essential to know all the aspects of this problem to mitigate the damage that bacterial resistance generates at a global level. Argentina became the first country in the region and the continent to have a law to prevent and control antimicrobial resistance. We consider it vitally important that more and better public health policies are promoted to face this growing challenge.

Keywords: Antimicrobial Resistance, human infection, sanitation, public health..

Fernandez Avello RJ, Dell'Agostino B.. La amenaza silenciosa de las resistencias bacterianas . Evid Actual Pract Ambul. 2024;27(2):e007115. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V27I3.7115>.

Introducción

Las resistencias bacterianas a los antimicrobianos representan un problema creciente en la actualidad en todo el mundo. Si bien el razonamiento más habitual es considerar que la mayoría de los gérmenes resistentes se encuentran en el ámbito hospitalario, cada año se destacan mayores tasas de infecciones por gérmenes resistentes también en el ámbito ambulatorio^{1,2}.

En su informe de 2016, el Banco Mundial estimó que las pérdidas monetarias a causa de la RAM podrían provocar pérdidas económicas similares a la crisis financiera del 2008, aunque a diferencia de esta, los daños podrían tener mayor duración y afectar más a los países de bajos ingresos, llevando a millones de personas a la pobreza para 2050. Además, los gastos generados por la RAM limitarán los recursos destinados a otras problemáticas en salud³.

A pesar de que cada año ocasionan la muerte de 700.000 personas en todo el mundo⁴, las RAM son poco conocidas por muchos efectores de salud, por lo que se las conoce como una de las pandemias ocultas tanto a nivel hospitalario como extra-hospitalario⁵⁻⁷.

Si bien el sobreuso o el uso injustificado de antimicrobianos en medicina clínica asistencial y las insuficientes medidas preventivas para evitar su transmisión son los principales generadores de este problema de salud pública, existe otra fuente de RAM que está despertando creciente preocupación por sus impredecibles consecuencias: el uso masivo de antimicrobianos en la gana-

dería, la agricultura y la pesca, donde se emplean toneladas de estos fármacos para maximizar la producción⁸. Sin embargo, sólo un cuarto de los países del mundo ha adoptado políticas nacionales para abordar las resistencias a los antimicrobianos, a pesar de que se prevé que la utilización de estos agentes a nivel mundial en el sector ganadero aumentará el 70% entre 2010 y 2030^{8,9}.

Epidemiología de las resistencias a los antimicrobianos

Si bien algunos autores habían estimado que este problema ocasiona a nivel global alrededor de 700.000 muertes al año¹⁰, una evaluación exhaustiva de la carga mundial que genera la resistencia a los antimicrobianos estimó —a través de análisis de escenarios simulados— que 1,27 millones de muertes en 2019 fueron directamente atribuibles a las resistencias antimicrobianas (RAM)¹¹. Este número podría llegar a las 10 millones de muertes anuales para 2050, representando una de las principales causas de muerte en todo el mundo y superando a las enfermedades oncológicas¹⁰.

Cada año y en forma creciente, se notifican a nivel mundial mayores tasas de infecciones por bacterias multirresistentes, entre los que se destacan bacilos gram negativos y algunos cocos gram positivos. Incluso, se han notificado algunas infecciones en seres humanos en las que no se dispone de respuestas antimicrobianas eficaces para brindar, catalogadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como infecciones producidas

^a Coordinación de la Residencia de Medicina General y Familiar, Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez. r.fernandezavello@gmail.com

^b Residencia de Medicina General y Familiar, Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez.



por gérmenes panresistentes¹². Como remarcábamos al principio, esta problemática no solo se limita al ámbito intrahospitalario, sino también, a patologías infecciosas emergentes del ámbito ambulatorio, como son los casos de tuberculosis multirresistente y de paludismo resistente a cloroquina, entre otras infecciones a nivel mundial^{13,14}.

Según datos epidemiológicos brindados por el Instituto Malbrán de Argentina en 2020, de todos los rescates en urocultivos de *Klebsiella pneumoniae* se reportaron 16 % de cepas resistentes a carbapenemes, proporción que se incrementó hasta el 22 % de los rescates en hemocultivos¹⁵. En relación a otros bacilos gram negativos, como *Pseudomonas aeruginosa*, esta proporción osciló entre el 22 % y el 27 % en orina y sangre, respectivamente. Al contrario de ser más alentadora, en los cocos Gram positivos la situación es más dramática ya que, de los rescates de *Staphylococcus aureus* en cultivos de piel y partes blandas, las cepas meticilino resistentes (conocidas como SAMR) superaron el 50 %, y en sangre, el 35 %¹⁵. Estas cifras están en consonancia con un estudio argentino multicéntrico publicado en 2013 que había documentado que hasta el 80 % de los rescates de cultivos en lesiones de infecciones de piel y partes blandas presentaban como agente etiológico causal al SAMR¹⁶. Es importante tener en cuenta que estos informes se realizan sobre muestras que no provienen en su totalidad de la atención primaria, por lo que las cifras de resistencia no se pueden extrapolar en forma directa a la comunidad.

Mecanismos de resistencia

Numerosos mecanismos de resistencia han sido descritos en las últimas décadas como formas de supervivencia de los agentes microbiológicos a los antimicrobianos. Entre las bacterias Gram positivas, el mecanismo más conocido de resistencia es la disminución de la afinidad de las penicilinas a su sitio de unión, lo cual genera en el mundo un número creciente de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a prácticamente todos los betalactámicos (con la excepción de las recientes cefalosporinas de quinta generación). Este germen, conocido como *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR), es responsable de un gran número de infecciones tanto a nivel comunitario como hospitalario, infecciones en las que la principal línea antimicrobiana disponible en el mundo —los betalactámicos— no puede ser utilizada. Sin embargo, los cocos Gram positivos también presentan mecanismos de resistencia adicionales, como la sobreproducción de los sitios de unión a la penicilina y la secreción de betalactamasas hacia el espacio extracelular, importante mecanismo de resistencia adquirido hace ya varios años por el *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS)¹⁷.

Por otro lado, entre las bacterias Gram negativas, destacan los bacilos Gram negativos (BGN) por sus múltiples mecanismos de resistencia: la eliminación de las porinas como mecanismo de ingreso del antimicrobiano a la bacteria, las bombas de eflujo como forma de secreción desde el interior hacia el exterior del agente, y la producción y secreción de betalactamasas hacia el espacio periplásmico. Este último mecanismo es el mayor conocido y descrito en la bibliografía, que les otorga una considerable supervivencia a los antimicrobianos y del que se desprenden los acrónimos BLEA (betalactamasas de espectro ampliado), BLEE (betalactamasas de espectro extendido) y PC (productores de carbapenemasas), que son las distintas formas conocidas en la actualidad¹⁷. Esto configura a los BGN como los principales responsables de infecciones por bacterias multirresistentes emergentes en la actualidad¹⁷⁻¹⁹.

Otros aspectos fundamentales a considerar

A continuación detallaremos algunos de los principales factores que participan en la dificultad del tratamiento en infecciones bacterianas de la comunidad: la sobreutilización de antimicrobianos

en infecciones ambulatorias en el ámbito de la atención primaria, la transmisión de agentes multirresistentes en el contacto de los usuarios con los sistemas de atención sanitaria y la perspectiva histórica en la generación de antimicrobianos.

Uso de inadecuado de antimicrobianos en atención primaria

Como hemos dicho, el uso de antimicrobianos en humanos no parece ser el único factor causal asociado a las resistencias bacterianas. Sin embargo, resulta difícil no mencionar esta cuestión debido a que es en el ámbito ambulatorio donde muchas veces se prescriben antimicrobianos de forma irracional. Un estudio publicado en 2019 que analizó los patrones de utilización de antimicrobianos usando indicadores de la OMS encontró que hasta casi en el 70 % de las consultas de guardia se prescribían antimicrobianos, y que las infecciones gastrointestinales y respiratorias se llevaban casi el 50 % de las indicaciones²⁰. Resulta sumamente importante remarcar que estas entidades podrían no haber requerido antimicrobianos, ya sea mediante su prevención con la implementación de políticas sanitarias (saneamiento de agua potable, vacunación, etc.), o porque muchas probablemente hayan sido de etiología viral.

Infecciones asociadas al cuidado de la salud

Las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS), antes llamadas infecciones intrahospitalarias, constituyen un factor importante en el desarrollo y la propagación de la resistencia a los antimicrobianos y constituyen la principal fuente de infecciones por bacterias multirresistentes²¹.

En el contacto con el sistema de salud, como las internaciones o las intervenciones ambulatorias (hemodiálisis, biopsias percutáneas o colocación de dispositivos como catéteres vesicales, etc.), pueden transmitirse microorganismos resistentes desde el personal de salud y el entorno hacia el paciente. A su vez, los pacientes con IACS pueden actuar como reservorios de microorganismos resistentes, que pueden propagarse hacia otros pacientes y/o al personal sanitario a través del contacto directo e indirecto. La principal medida para prevenir la transmisión en estos ámbitos es la correcta higiene de manos^{22,23}. Sin embargo, diversas publicaciones han documentado bajas tasas de lavado de manos en los entornos sanitarios²⁴⁻²⁶.

Evolución de los antimicrobianos: desde su creación hasta la actualidad

Resulta muy complejo comprender la problemática de la RAM sin conocer cómo ha sido la historia de la producción y comercialización de antimicrobianos en los últimos 100 años. La etapa previa a la aparición de la penicilina es conocida como 'la época oscura', ya que frente a diversos cuadros infecciosos no se disponía de herramientas terapéuticas dirigidas y sus tasas de mortalidad eran elevadas. Con el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en la década de 1940 comienzan a aparecer un conjunto importante de antimicrobianos para hacer frente a los cuadros infecciosos de la época. Tal es así que los años comprendidos entre 1950 y 1960 son conocidos como 'la época dorada' de los antimicrobianos, ya que durante este período fueron desarrollados los principales antimicrobianos que hoy continuamos utilizando^{8,27}. Sin embargo, con la consiguiente aparición de antimicrobianos y la mayor supervivencia de la población mundial, su utilización en forma global tuvo como consecuencia el aumento de gérmenes resistentes por la aparición de la variedad de mecanismos descritos. Un aspecto para remarcar es que la aparición de mecanismos de resistencia y la transmisión de estos hacia otras familias de bacterias ocurre a una velocidad mayor que la del proceso de estudio de nuevos antimicrobianos para gérmenes resistentes. Así, la batalla entre los gérmenes resistentes y la industria farmacéutica se desarrolla a una velocidad asimétrica, lo que trae como consecuencias cifras crecientes de muertes en

el mundo por bacterias multiresistentes. Si bien consideramos de suma importancia el estudio, la fabricación y la comercialización de nuevos antimicrobianos para hacer frente a los gérmenes resistentes, este parece ser solo un aspecto importante en esta lucha, en la que debemos afrontar diversos horizontes y no solo la inversión en la producción de nuevas terapias farmacológicas.

Medidas de control

Numerosas herramientas han sido planteadas para hacer frente a esta problemática, tales como el saneamiento del agua y la construcción de redes cloacales, el fomento de la vacunación en población con esquemas incompletos, la reducción de la transmisión de IACS (mediante el fortalecimiento de la higiene de manos y el uso adecuado del aislamiento de los pacientes) y el uso racional de los antimicrobianos. En relación a este apartado, en los años recientes se han postulado algunas estrategias como la utilización de ciclos cortos de tratamiento de infecciones prevalentes y la creación de Programas de Optimización de los Antimicrobianos (PROA)²⁸.

La estrategia de ciclos cortos de antimicrobianos parece ser un imperativo a la hora de decidir por cuánto tiempo utilizamos un antimicrobiano²⁹. Su fundamento tiene una explicación contundente: el uso de un antimicrobiano en una infección documentada elimina en 36 a 48 horas el agente etiológico sensible, mientras que el resto del tratamiento utilizado favorece el crecimiento de cepas resistentes al fármaco. En infecciones que antes se trataban durante 10 o 15 días, como las neumonías adquiridas en la comunidad o las pielonefritis aguda, hoy se ofrecen tratamientos de cinco a siete días, con eficacia no inferior en estudios aleatorizados³⁰⁻³². En los últimos años comienza a aparecer también evidencia favorable respecto de los ciclos cortos en la población pediátrica, lo que representa un importante avance en esta problemática³³.

Los PROA son equipos interdisciplinarios que tienen como objetivo mejorar los resultados clínicos de los pacientes tratados con antimicrobianos de una manera costoefectiva y segura, alargando la vida útil de estos medicamentos al reducir la emergencia de microorganismos resistentes. Se basan en la interacción del equipo asistencial (que lleva a cabo la indicación y la administración de medicamentos), de farmacia (registro de antimicrobianos dispensados, dosis y duración de los tratamientos) y el servicio de bioquímica y microbiología (diagnóstico etiológico y reportes de sensibilidad). Además, el conocimiento de la epidemiología local permite la confección de guías de práctica clínica hospitalarias y ambulatorias orientadas en forma adecuada. El punto de partida en Latinoamérica ha sido el ámbito hospitalario y las unidades de cuidados intensivos^{34,35}.

Otro avance importante fue la sanción y posterior reglamentación de la Ley de prevención y control de las resistencias a los antimicrobianos²¹ en Argentina. Si bien el objetivo de este artículo no es entrar en detalle en el contenido de esta Ley, nos parece relevante remarcar algunos puntos, ya que nuestro país es el primero del continente en sancionar una ley con el enfoque 'Una salud'³⁶. En esta se destaca su carácter de orden pública, universal y obligatoria, se fomenta la creación de un plan nacional

de acción para la prevención y control de resistencias, como así también la creación de la Comisión Nacional de Control de las Resistencias Antimicrobianas. Otros aspectos relevantes incluyen garantizar el acceso equitativo a los antimicrobianos, a las vacunas, a las pruebas diagnósticas de resistencia bacteriana y la eliminación gradual del uso de los antimicrobianos como promotores de crecimiento en animales para consumo humano. Por último, otro punto importante a remarcar es que la comercialización de los antimicrobianos se realizará sólo bajo receta archivada. Consideramos que estas políticas sanitarias son indispensables para darle mayor relevancia a la problemática que atraviesa a toda la sociedad en su conjunto²¹.

Reflexiones finales

Durante esta breve reseña hemos remarcado importantes puntos de partida que consideramos fundamentales para comprender la problemática actual de la RAM. Cada vez tenemos mayor conocimiento de que el uso indiscriminado de antimicrobianos contribuye a la creciente aparición de gérmenes resistentes. Cada miembro del personal de salud puede contribuir a mejorar esta realidad, mediante diferentes acciones como evitar la prescripción de antibióticos en los catarras respiratorios altos, en las diarreas autolimitadas y en las dermolipoesclerosis. Cuando sea necesaria su prescripción, intentar utilizar antibióticos bactericidas de espectro lo más reducido posible y en esquemas cortos de tratamiento (3 a 7 días). Además, no nos podemos olvidar de mencionar la necesidad imperiosa de aumentar la tasa de higiene de manos aplicándola en los cinco momentos promovidos por la OMS³⁷.

Como hemos remarcado, este problema no solo se limita al uso de antimicrobianos en medicina clínica. Su uso para la agricultura, la ganadería, la pesca, como así también en la medicina veterinaria, genera un problema de escala a nivel mundial. Si no atendemos prontamente esta problemática emergente, la RAM se transformará rápidamente en una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Consideramos que el enfoque desde 'Una Salud' de forma integral y multicomponente, representa una estrategia muy importante, que debe ser la dirección para la toma de decisiones a nivel mundial. Si bien la creación de nuevos antimicrobianos representa un punto relevante para enfrentar esta problemática, no resuelve el problema en forma estructural. Las restricciones del uso de los antimicrobianos en la producción agroecológica sumado al acceso a agua segura, al cumplimiento de los programas de vacunación a cargo de las entidades de orden gubernamental, al uso de antimicrobianos en forma justificada en cuadros clínicos que lo requieran, al acortamiento de los tiempos de tratamiento, al lavado correcto de manos y a la creación de leyes de prevención y control de resistencias bacterianas a nivel mundial, son estrategias que deben abordarse en conjunto para poder frenar esta problemática creciente.

Recibido el 19/02/2024 Aceptado el 07/06/2024
y Publicado el 12/06/2024.

Agradecimientos

A Naldo Genoud, por sus valiosos aportes para mejorar este comentario editorial.

Referencias

1. Satán C, Satyanarayana S, Shringarpure K, et al. Epidemiology of antimicrobial resistance in bacteria isolated from inpatient and outpatient samples. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;47:e14.
2. Onduru OG, Mkakosya RS, Rumisha SF, et al. Carriage Prevalence of Extended-Spectrum β -Lactamase Producing Enterobacteriales in Outpatients Attending Community Health Centers in. *Trop Med Infect Dis*. 2021;6(4):179.
3. Jonas OB, Irwin A, Berthe FCJ, HNP/Agriculture Global Antimicrobial Resistance Initiative, et al. Drug-resistant infections : a threat to our economic future (Vol. 2): final report. Washington, D.C.: World Bank Group; 2017. Available from: <http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report>.

4. Resistencia Antimicrobiana (RAM) en la región y el mundo;. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/epidemiologiaysituacion/cconacra-ram> [Last access: 2024-04-26].
5. Tarrús M, Instituto de Salud Global. Las resistencias antimicrobianas, una pandemia silenciosa; 2022. Available from: <https://www.isglobal.org/healthisglobal/-/custom-blog-portlet/las-resistencias-antimicrobianas-una-pandemia-silencio-1> [Last access: 2024-04-26].
6. Scapellato P, Cornistein W. La pandemia oculta: resistencia a antimicrobianos. Ley y desafíos. *Actual Sida Infectol.* 2022;30(110):7–9. Available from: <https://revista.infectologia.info/index.php/revista/article/download/147/143/>.
7. Laxminarayan R. The overlooked pandemic of antimicrobial resistance. *Lancet.* 2022;399(10325):606–7.
8. Rahman MM, Tumpa MAA, Zehravi M, et al. An Overview of Antimicrobial Stewardship Optimization: The Use of Antibiotics in Humans and Animals to Prevent Resistance. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(5):667–667.
9. Doma AO, Popescu R, Mitulețu M, et al. Comparative Evaluation of qnrA, qnrB, and qnrS Genes in Enterobacteriaceae Ciprofloxacin-Resistant Cases, in Swine Units and a Hospital from Western Romania. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(10):698.
10. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. and others, editor. Government of the United Kingdom; 2016. Available from: <https://apo.gov.au/node/63983>.
11. Antimicrobial Resistance Collaborators . Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629–655.
12. Jimenez-Pearson MA, Galas M, Corso A, et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Rev Panam Salud Publica.* 2017;43:e65.
13. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. 1.3 Drug-resistant TB; 2023. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023/tb-disease-burden/1-3-drug-resistant-tb> [Last access: 2024-05-06].
14. Price RN, vonSeidlein L, Valecha N, et al. Global extent of chloroquine-resistant Plasmodium vivax: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):982–91.
15. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS "Dr Carlos G Malbrán . Mapas de resistencia antimicrobiana. Argentina 2019. Red WHONET; 2020. Available from: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2020/12/MAPAS-DE-RESISTENCIA-ANTIMICROBIANA-ARGENTINA-2019-RED-WHONET.pdf>.
16. López-Furst MJ, DeVedia L, Fernandez S, et al. Prospective multicenter study of community-associated skin and skin structure infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Buenos Aires, Argentina. *PLoS One.* 2013;8(11):e78303.
17. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017;33(2):300–305.
18. Peleg AY, Tenover FC, Archer G, et al. MD Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *N Engl J Med.* 2010;362:1804–1817.
19. Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY. Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;78:3–13.
20. Yimenu DK, Emam A, Elemineh E, et al. Assessment of Antibiotic Prescribing Patterns at Outpatient Pharmacy Using World Health Organization Prescribing Indicators. *J Prim Care Community Health.* 2019;10:2150132719886942.
21. Argentina Honorable Congreso de la Nación. Ley 27680: Prevención y Control de las Resistencias a los Antimicrobianos; 2022. Available from: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/270118/20220824>.
22. Glowicz JB, Landon E, Sickbert-Bennett EE, et al. SHEA/IDSA/APIC Practice Recommendation: Strategies to prevent healthcare-associated infections through hand hygiene: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44(3):355–376.
23. Boyce JM, Pittet D, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee Society for Healthcare Epidemiology of America Association for Professionals in Infection Control Infectious Diseases Society of America Hand Hygiene Task Force. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(12 Suppl):S3–40.
24. Cheng HC, Peng BY, Lin ML, et al. Hand hygiene compliance and accuracy in a university dental teaching hospital. *J Int Med Res.* 2019;47(3):1195–1201.
25. Nicholson AM, Tennant IA, Martin AC, et al. Hand hygiene compliance by health care workers at a teaching hospital, Kingston, Jamaica. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10(10):1088–92.
26. Lambe KA, Lydon S, Madden C, et al. Hand Hygiene Compliance in the ICU: A Systematic Review. *Crit Care Med.* 2019;49(7):1251–57.
27. Silvas LC. Resistencia bacteriana, una crisis actual. *Rev Esp Salud Pública.* 2023;97:e202302013.
28. World Health Organization, Antimicrobial Resistance Division (AMR), Global Coordination and Partnership (GCP) . Orientaciones normativas de la OMS sobre las actividades integrales para la optimización de los antimicrobianos; 2021. Available from: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240025530>.
29. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra - Shorter Is Better. *JAMA Intern Med.* 2016;176(9):1254–5.
30. el Moussaoui R, de Borgie CAJM, van-den Broek P, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ.* 2006;332(7554):1355.
31. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis.* 2003;37(6):752–60.
32. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, et al. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2013;68(10):2183–91.
33. Li Q, Zhou Q, Florez ID, et al. Short-Course vs Long-Course Antibiotic Therapy for Children With Nonsevere Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022;176(12):1199–1207.
34. Quirós RE, Vila A, Manzur A, Grupo del Proyecto PROA, et al. Relación entre desarrollo de los programas para la gestión del uso de antimicrobianos, apropiabilidad y consumo de antibióticos en hospitales de Argentina. *Actualizaciones en SIDA e Infectología.* 2021;25(96):54–69.
35. Quirós RE, Bardossy AC, Angeleri P, et al. Antimicrobial Stewardship Programs in Adult Intensive Care Units in Latin America: Implementation, Assessments and Impact on Outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;43(2):181–190.
36. Organización Panamericana de la Salud. RIMS A 17. Recomendaciones de la 17a Reunión Interamericana Ministerial de Salud y Agricultura. Una Salud y los Objetivos de Desarrollo Sostenible (Asunción, 21-22 jul. 2016); 2016. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51519>.
37. Organización Mundial de la Salud. Cinco momentos para la higiene de manos; 2021. Available from: <https://www.who.int/es/publications/m/item/five-moments-for-hand-hygiene> [Last access: 2024-06-07].